

30 Jahre  
genetikum

## Jubiläums- preisausschreiben

10x das „Handbuch für die  
Genetische Sprechstunde“  
zu gewinnen



Drei Fallbeispiele  
aus der Praxis 23

Vici-Syndrom erkannt  
durch pränatale  
genetische Diagnostik

Spannendes und Kurioses  
aus der Welt der Genetik 26

Beeinflusst regelmäßiges  
Meditieren das Altern?

Neues aus Wissenschaft  
und Forschung 29

Wirksame Dreifachtherapie  
bei Mukoviszidose

TOP-THEMA

# Humangenetik 2020 – so gehen wir in die Zukunft

## EDITORIAL



Dr. med. Karl Mehnert

## Liebe Leserinnen und Leser,

30 Jahre genetikum! Wir haben allen Grund zu feiern – die geplante Geburtstagsfeier müssen wir allerdings leider verschieben, aufs nächste Jahr hoffentlich. Aber etwas Festliches haben wir uns doch schon jetzt einfallen lassen: diese Jubiläums-Ausgabe unserer Fachzeitschrift gen.ial, mit einem besonderen Top-Thema und einem Gewinnspiel. Auf vier großen Bildtafeln können Sie sich einen Überblick verschaffen über die rasanten Entwicklungen und neuen Perspektiven in der Humangenetik und über die Konsequenzen, die sich daraus – auch für Sie in der ärztlichen Praxis – ergeben können. Natürlich gibt es auch diesmal wieder viel weiteres Interessantes und Neues zu lesen, insbesondere drei Fallbeispiele aus unserer Genetischen Sprechstunde, die konkret veranschaulichen, wie wir Patienten und deren Familien beraten und begleiten können. Ich wünsche Ihnen viel Spaß beim Lesen und viel Glück bei unserem Jubiläums-Preiswettbewerb. Drei richtige Antworten und Sie sind bei der Verlosung dabei!

Herzlichst

Dr. med. Karl Mehnert

## Kompakt und informativ: gen.ial

## Impressum:

Das Exemplar ist kostenfrei.  
Erscheinungsweise: 1x jährlich  
Druckauflage: 5.000  
Ausgabe 17 | November 2020

## Herausgeber:

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

## Inhaltlich verantwortlich:

Dr. Karl Mehnert · Dr. Petra Freiling  
Dr. Laura von der Heyden · Ann-Kathrin Tschürtz  
Dr. Hans-Martin Büttel · Dr. Manuel Lüdeke  
FÄ Helena Böhler-Rabel

## Redaktion:

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

## Bildnachweis:

iStockphoto, genetikum®

## Konzeption &amp; 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 Freiling, MBA



Wegenerstr. 15      Lautenschlagerstr. 23  
89231 Neu-Ulm      70173 Stuttgart  
T. 0731 - 984900      T. 0711 - 22009230  
info@genetikum.de

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

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

## TOP-THEMA

# Humangenetik 2020 – so gehen wir in die Zukunft

Autoren: Dr. rer. nat. Petra Freiling, Dr. med. Karl Mehnert

30 Jahre nach der Gründung unserer ersten Praxis:  
Wer wir heute sind, was wir können und wo wir stehen

Das genetikum wurde 1990 als Facharztpraxis für Humangenetik von Dr. Karl Mehnert mit anfänglich zwei Mitarbeiterinnen (Sabine Garkov und Maria Ruckgaber, die heuer mit uns ihr 30-stes Firmenjubiläum feiern) am heutigen Stammsitz in Neu-Ulm gegründet. Der Schwerpunkt lag damals vor allem in der Chromosomendiagnostik an Fruchtwasser- und Blutzellen. Bereits nach zwei Jahren war klar: Eine Erweiterung des Diagnosespektrums mittels molekular-zytogenetischer und molekulargenetischer Methoden ist erforderlich. Für den Aufbau

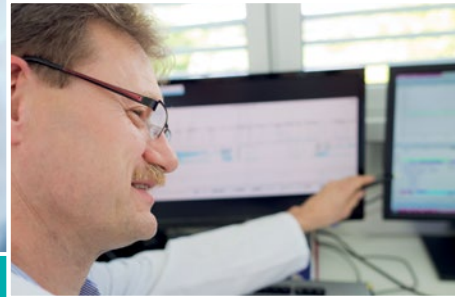
dieser Abteilungen konnten Dr. Günther Rettenberger und Dr. Dieter Gläser gewonnen werden. Beide sind bis heute mit an Bord und haben diese Bereiche stetig weiterentwickelt und zu einem weiteren Schwerpunkt der Praxis mit inzwischen 18 wissenschaftlichen Mitarbeitern ausgebaut. Unter ihrer Verantwortung bieten wir unseren Einsendern und Patienten – von der konventionellen Chromosomenanalyse über die array-CGH bis hin zur Hochdurchsatz-Sequenzierung – das gesamte Spektrum der genetischen Diagnostik.



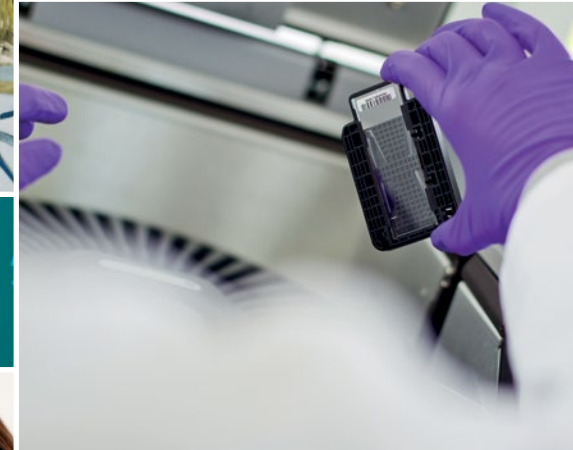
Genetische Beratung  
bei Dr. Karl Mehnert



Patienten im  
Wartebereich am  
genetikum Neu-Ulm



Dr. Günther Rettenberger  
bei der Befundauswertung



Prof. Dr. Dr. Birgit Zirn in  
der Syndromsprechstunde



Dr. Gabriele du Bois in der  
Genetischen Beratung

## Wer wir heute sind

Zusammen mit den Fachärztinnen Helena Böhrer-Rabel, Dr. Silke Hartmann und Dr. Maren Wenzel, die in den Jahren 2001, 2004 und 2010 ins Team kamen, wurde die Genetische Beratung zunehmend ausgebaut. Insbesondere mit Etablierung der Syndrom-Sprechstunde, unter der damaligen Leitung von Dr. Eva Rossier, hat sie sich zu einem weiteren Schwerpunkt mit inzwischen 17 Fachärzten und Weiterbildungsassistenten entwickelt. Neben dem Stammsitz in Neu-Ulm ist die von Prof. Dr. Dr. Birgit Zirn geleitete Niederlassung in Stuttgart ein zweiter wichtiger Pfeiler unserer Praxis. Seit der Fusion mit dem von Dr. Gabriele du Bois und Dr. Eva Daumiller aufgebauten Chromosomenlabor im Jahr 2012 steht

das genetikum auch in der Schwabenmetropole Patienten und Einsendern für Genetische Beratung und Diagnostik zur Verfügung. Zu einem weiteren Hauptstandort entwickelte sich München, wo insbesondere das Beratungsangebot ständig ausgebaut wird.

Von Beginn an ist Ingrid Mehnert für das Finanz- und Personalmanagement verantwortlich. Und vor zwei Jahren konnte Dr. Laura von der Heyden – eine der drei Töchter der Mehnerts – als junge Ärztin und Betriebswirtin für das genetikum gewonnen werden. Neben ihrer Ausbildung zur Fachärztin treibt sie, zusammen mit einem jungen Team, die Unternehmensentwicklung und Innovation voran.

## Was wir können

Heute ist das genetikum ein Kompetenzzentrum für genetische Pränataldiagnostik, Syndromologie und Seltene Erkrankungen. Gerade in der Pränataldiagnostik wurden stets innovativ die neuesten Diagnostikverfahren eingeführt.

Mit unserer über 30-jährigen Erfahrung in diesem Bereich bieten wir unseren Einsendern und Patienten eine optimale und individuelle Diagnostik und Betreuung. Insbesondere bei auffälligen fetalen Ultraschallbefunden können wir durch unser Konzept der erweiterten pränatalen Diagnostik in mehr als 50% der Fälle zeitnah die genetische Ursache für den auffälligen Ultraschallbefund klären. Auch

durch unsere Spezialisierung im Bereich der Syndromologie haben sich in den letzten Jahren enge Kooperationen mit unseren pädiatrischen Einsendern etabliert. Durch die Zusammenarbeit mit den Sozialpädiatrischen Zentren und durch unsere Syndromsprechstunden hat sich so ein wertvolles, interdisziplinäres Netzwerk gebildet, das von einem regen Austausch profitiert.

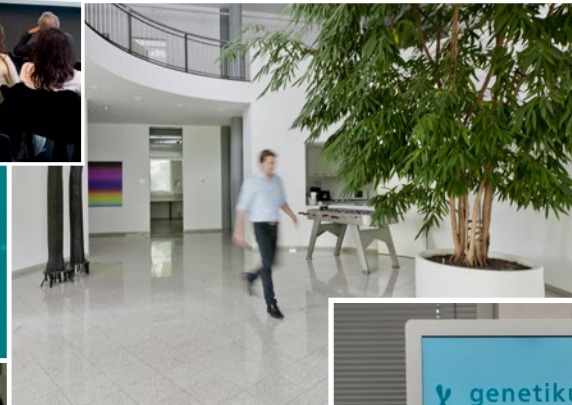
Diese enge Zusammenarbeit bewährt sich ebenfalls im Bereich der neuromuskulären Erkrankungen in der Kooperation mit vielen Muskelzentren und Neurologen sowie im Bereich der Tumorgenetik mit den Tumorzentren.



Vortrag zur Eröffnung  
der neuen Praxisräume am  
genetikum Stuttgart



Dr. Maren Wenzel in der  
Genetischen Beratung



Dr. Dieter Gläser mit Team-Kolleginnen  
bei der Auswertung



NovaSeq 6000: Neueste  
Sequenzier-technologie  
am genetikum

## Wo wir heute stehen

Mit seinen aktuell insgesamt 91 Mitarbeitern ist das genetikum eine unabhängige, überregionale Berufsausübungsgemeinschaft und in Süddeutschland inzwischen an sechs Standorten vertreten. Somit können wir vielen unserer Patienten eine wohnortnahe Versorgung anbieten. Im Jahr 2004 wurde das genetikum als eines der ersten humangenetischen Labore in Deutschland akkreditiert. Pro Jahr führen wir heute etwa 20.000 human-

genetische Untersuchungen durch. Wir sind Ansprechpartner für Patienten, Ärzte und Kliniken in allen Bereichen der humangenetischen Diagnostik und Vorsorge. Mit über 150.000 Chromosomenanalysen, 10.000 array-CGH-Untersuchungen, 90.000 DNA-Analysen und 25.000 Genetischen Beratungen seit 1990 haben wir eine umfangreiche Erfahrung in allen Bereichen der Humangenetik und bieten Diagnostik und fachärztliche Beratung aus einer Hand.

30 Jahre  
genetikum

Jetzt  
gewinnen  
Jubiläums-  
Preisausschreiben

## Anschauen, mitmachen, gewinnen

Reisen Sie mit uns auf den nächsten Seiten in die Welt der modernen Genetik – und gewinnen Sie bei unserem 30-Jahre-Jubiläums-Preisausschreiben

Auf vier großen Bildtafeln zeigen wir die wichtigsten Aspekte der genetischen Diagnostik und die medizinischen und therapeutischen Konsequenzen, die sich daraus ergeben.

Am Ende dieser spannenden Reise – auf Seite 15 – finden Sie drei Fragen zu den Informationen, die Sie „unterwegs“ sammeln konnten. Mit Ihren (richtigen) Antworten haben Sie die Chance, das „Handbuch für die Genetische Sprechstunde“ (Springer Verlag) zu gewinnen. 87 Bildtafeln mit über 200 Abbildungen und Grafiken sowie viele praktische Beispiele für genetische Fragestellungen machen dieses Buch zu einem idealen Tool für Humangenetiker, Kinderärzte, Gynäkologen und alle Fachgruppen, die ihren Patienten die komplexe Welt der Humangenetik näherbringen möchten.

Starten Sie jetzt!



Mit Ihren (richtigen)  
Antworten haben Sie die  
Chance, das „Handbuch  
für die Genetische  
Sprechstunde“ (Springer  
Verlag) zu gewinnen.



# Humangenetik 2020: Was können die modernen Untersuchungsmethoden?

1953 wurde die Doppelhelix-Struktur der DNA entschlüsselt, 1956 die korrekte Anzahl der menschlichen Chromosomen bestimmt.

Damit waren Grundvoraussetzungen für die moderne Humangenetik geschaffen. Heute stehen hochdifferenzierte Methoden für die Analyse des menschlichen Genoms zur Verfügung.

## Chromosomenanalyse

Sie ist ein klassisches **lichtmikroskopisches Verfahren** der Zytogenetik. Damit können numerische Veränderungen (z.B. Trisomien) sowie strukturelle Veränderungen (Deletionen, Duplikationen und Translokationen) an den Chromosomen erkannt werden.

Am Genetikum wurden bisher über **150.000** Chromosomenanalysen durchgeführt.

## FISH

Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung ergänzt bei bestimmten Fragestellungen die Chromosomenanalyse. Mit ihr lassen sich bestimmte Mikrodeletionen erkennen.

## array-CGH

Mit der array-CGH (= comparative genome hybridization) lassen sich „**Dosisunterschiede**“ bezogen auf das Gesamtgenom feststellen. Damit können auch sehr kleine, lichtmikroskopisch nicht sichtbare Chromosomenveränderungen (z.B. DiGeorge-Syndrom, Williams-Beuren-Syndrom) erkannt werden.

Am Genetikum wurde die array-CGH 2005 etabliert und bis heute über **10.000-mal** durchgeführt.

## Sanger-Sequenzierung

Bei der Sequenzierung wird die genaue Basenabfolge auf der DNA in einem Genabschnitt bestimmt. Damit können krankheitsverursachende Mutationen in einzelnen Genen nachgewiesen werden.

Am Genetikum wurden mit der bereits ab 1993 eingesetzten Sanger-Sequenzierung inzwischen mehr als **80.000** Analysen durchgeführt.

## NGS

Gene werden nicht mehr einzeln nacheinander, sondern Tausende Gene parallel sequenziert

Am Genetikum wurden seit 2015 bereits mehr als **10.000** NGS-Analysen durchgeführt

## Genomweite Analysen

Während aktuell im diagnostischen Rahmen vorwiegend Gen-Panel-Analysen und whole exome sequencing (WES) durchgeführt werden, wird perspektivisch die Analyse des kompletten Genoms Einzug in die Routinediagnostik finden. Hierzu zählen unter anderem das whole genome sequencing (WGS), bei dem die Sequenz des gesamten Genoms erfasst wird, sowie Transkriptom- und Methylo-m-Analysen, welche Rückschlüsse auf die Expression der Gene ermöglichen.



# Humangenetik 2020: Wie werden veränderte Gene mit NGS gefunden?

Die Suche nach dem ursächlichen Gen für ein bestimmtes Krankheitsbild stellt immer noch eine große Herausforderung dar. Doch die Möglichkeiten der Diagnostik sind rasant gewachsen.

## Erkrankungsspezifisches Gen-Panel

Die gleichzeitige Sequenzierung von allen bekannten, mit einem bestimmten Krankheitsbild assoziierten Genen ermöglicht eine schnellere Diagnostik, insbesondere bei heterogenen Erkrankungsgruppen wie Muskelerkrankungen, neurologischen Krankheitsbildern, unklaren Fehlbildungs- und Retardierungssyndromen und Epilepsien.

## Clinical Exome

Dieses große Gen-Panel sequenziert etwa **6.700 Gene**, für die eine Krankheitsassoziation als gesichert gilt. Es ist indiziert bei syndromalen Erkrankungen mit gleichzeitigem Auftreten von Symptomen verschiedener Erkrankungsgruppen.

## Whole Exome

Bei diesem Verfahren werden praktisch alle relevanten proteincodierenden Bereiche (**ca. 20.000 Gene**) sequenziert. In diesen etwa **2% des gesamten menschlichen Genoms** sind **ca. 85% aller krankheitsverursachenden Mutationen** enthalten.

## TRIO

Neben dem Patienten werden die Eltern in die Analyse einbezogen. Dies erhöht bei bestimmten Fragestellungen die Wahrscheinlichkeit einer sicheren Diagnose und ermöglicht, neu entstandene oder mit dem jeweiligen Krankheitsbild bisher nicht assoziierte Mutationen zu entdecken.

## Strukturvarianten

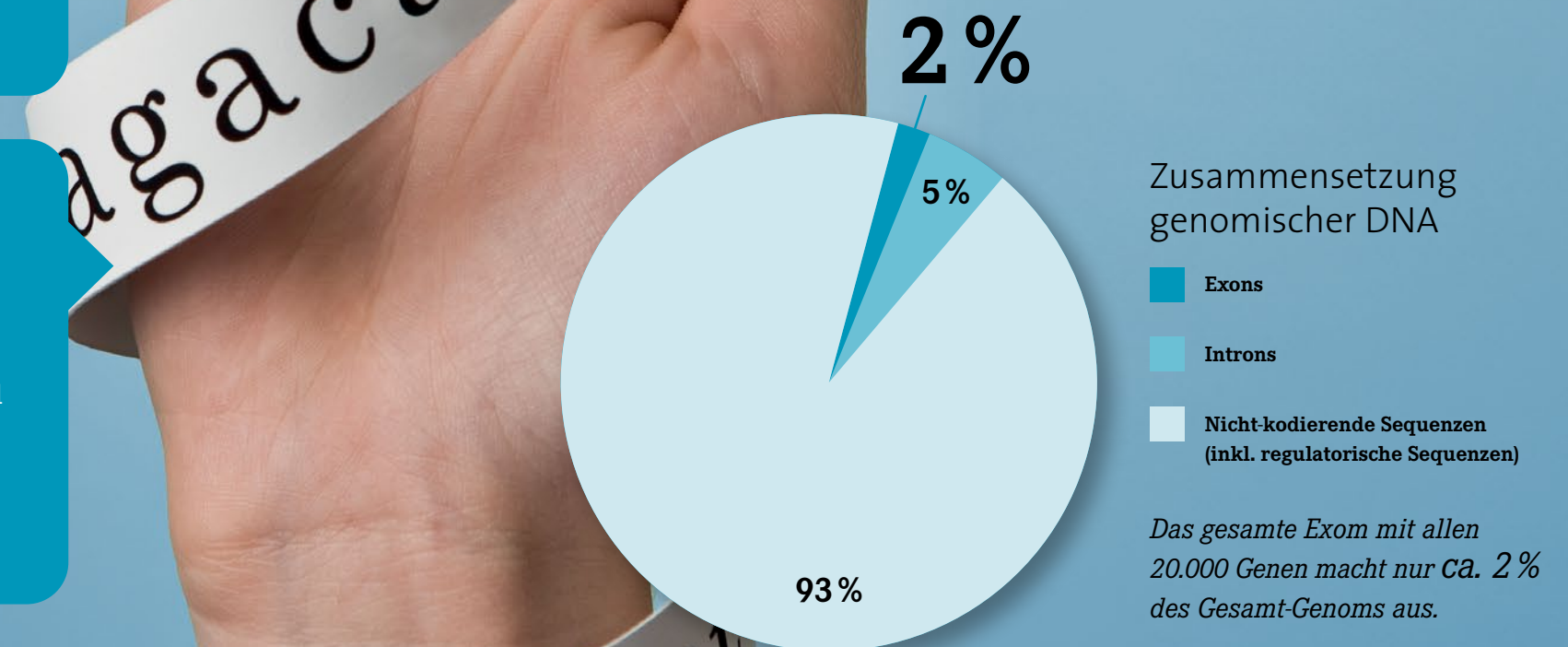
Ähnlich wie bei der array-CGH können mithilfe von NGS-Daten Kopienzahlveränderungen (CNVs) und je nach Methodik auch andere Strukturvarianten wie z.B. Inversionen und Translokationen identifiziert werden.

## Bioinformatik

Stark digitalisierte Abläufe bilden die **Grundlage heutiger, moderner Diagnostik**. Bioinformatische Methoden strukturieren die Fülle der Informationen und machen sie nutzbar. So werden mit allen Verfahren gefundene Varianten ständig auf dem aktuellsten Stand der Wissenschaft analysiert und dadurch ursächliche Genveränderungen sichtbar gemacht.

## HPO

Durch die Erstellung von Genlisten anhand klinischer Symptome (human phenotype ontology) kann die Anzahl der infrage kommenden Gene und Veränderungen bei der Auswertung eingegrenzt werden. Dies ermöglicht eine individuell auf den Patienten zugeschnittene Diagnostik.



# Humangenetik 2020: Was bedeutet sie für die Praxis?

Das Wissen über genetisch bedingte Erkrankungen wächst rapide. Für immer mehr genetische Erkrankungen ergeben sich durch die Diagnostik therapeutische Konsequenzen.

## Endokrinologie

MODY-Diabetes, Kleinwuchs, Großwuchs, Stoffwechselerkrankungen, neuromuskuläre Erkrankungen

Es sind **14 Gene** bekannt, die im Falle einer Mutation einen MODY-Diabetes hervorrufen. **5 %** aller Diabetiker haben eine monogene Form des Diabetes.

## Pädiatrie / Neuropädiatrie

Entwicklungsstörungen und geistige Behinderungen, Kleinwuchs, Großwuchs, Stoffwechselerkrankungen, neuromuskuläre Erkrankungen

Bei **4 %** aller Kinder treten angeborene Fehlbildungen oder Behinderungen auf. Mentale Retardierung hat zu **50 %** eine genetische Ursache.

## Kardiologie

Kardiomyopathien, Long-QT- und Brugada-Syndrom, Gefäß- und Bindegewebserkrankungen

Bei gehäuften Auftreten von plötzlichem Herztod vor dem 30. Lebensjahr in der Familie ist eine Genetische Beratung empfehlenswert. Am Genetikum umfasst das Gen-Panel für Herzmuskel-Erkrankungen **236 Gene**.

Etwa **15 %** der Männer mit einer Azoospermie haben eine Chromosomenanomalie. Männer mit einer BRCA-Mutation haben ein Risiko von **20 bis 40 %** für Prostatakrebs.

## Urologie

Infertilität, Prostata-Krebs, Polyzystische Nierenerkrankung, Alport-Syndrom

## Neurologie

Myopathien, Neuropathien, Epilepsien, Ataxien, Parkinson, Demenz, ALS

Hereditäre Neuropathien haben eine Prävalenz von **1:2.500**. Mehrere Hundert Gene können in Zusammenhang mit einer neurologischen Erkrankung stehen.

Frühe Fehlgeburt: Bei **50 %** lässt sich im Abortgewebe eine ursächliche Chromosomenstörung nachweisen. Brust- und Eierstockkrebs: Bei einer familiären Disposition findet sich in **20 bis 25 %** der Fälle eine krankheitsverursachende Mutation in den Hochrisikogenen BRCA1 und BRCA2.

## Gynäkologie

Pränatale Diagnostik, habituelle Aborte, Fertilitätsstörungen, primäre ovarielle Insuffizienz, Brust- und Eierstockkrebs, Gebärmutterkrebs

## Tumore

Darmkrebs, Brust- und Eierstockkrebs, Gebärmutterkrebs, Magenkrebs, Prostatakrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs

Eine Risiko-adaptierte Vorsorge kann Darmkrebs verhindern! Bei familiärem Darmkrebs (HNPCC) besteht für Frauen ein Risiko von **30 bis 40 %** für Gebärmutterkrebs.

Bei **60 Genen** in unserem Panel lassen sich im Falle einer Mutation direkte Maßnahmen ableiten.

## Präventionsmedizin

Tumorerkrankungen, Herz- und Gefäßerkrankungen, Eisen- und Kupferspeichererkrankungen, Hypercholesterinämien, maligne Hyperthermie



# Humangenetik – Therapeutische Konsequenzen

Eine sichere genetische Diagnose kann wichtig für die Entscheidung der Therapieplanung sein. Die Zahl der genetisch bedingten Erkrankungen, bei denen Behandlungsmöglichkeiten bestehen, nimmt laufend zu.

## Beispiele für therapeutische Konsequenzen:

### Brust- und Eierstockkrebs

Der konkrete Mutationsnachweis ist für die Therapieplanung relevant: Einsatz von PARP-Inhibitoren, Wahl der Chemotherapie, Operationsplanung.

### Kardiomyopathien

Die Differenzierung genetischer und sekundär erworbener Kardiomyopathie mittels Gen-Panel-Analyse ermöglicht es, gezielte Behandlungsstrategien festzulegen. Die Diagnosestellung einer Kardiomyopathie durch den Nachweis einer pathogenen Mutation hilft bei der weiteren Therapieentscheidung, z.B. zur Indikationsstellung für einen Kardiowerter.

### Mukoviszidose

Für CF-Patienten mit schweren Mutationen (Klasse 1 und 2, z.B. DeltaF508) stehen sehr wirkungsvolle Medikamente, wie z.B. Elexacaftor, Tezacaftor, Ivacaftor zur Verfügung, welche die Lungenfunktion und Lebensqualität verbessern und die Pankreasinsuffizienz reduzieren können.

### Muskeldystrophie Duchenne

Behandlung mit Ataluren: Eine frühe Diagnose und die Behandlung mit Ataluren kann bei Nonsense-Mutationen die Progression verzögern und die Prognose verbessern.

### Spinale Muskelatrophie

Bei Nachweis einer SMN1-Deletion kann eine Behandlung mit Nusinersen den Verlust der Bewegungsfähigkeit aufhalten und das Sterberisiko der Patienten senken. Die Europäische Kommission hat die bedingte Marktzulassung für Zolgensma in Abhängigkeit von der SMN1-Mutation und der Anzahl der SMN2-Kopien erteilt.

### Wilson-Erkrankung

Bei unspezifischen neurologischen Symptomen wie z.B. Tremor ist eine genetische Panel-Analyse zur konkreten Diagnosestellung des Morbus Wilson therapierelevant. Der Einsatz von Chelatbildnern zur Kupferelimination reduziert internistische und neurologische Symptome.

### X-chromosomale Hypophosphatämie

Im Falle einer nachgewiesenen PHEX-Mutation steht eine kausal wirksame Antikörpertherapie zur Verfügung: Burosumab greift direkt an den Mechanismen, die der Erkrankung zugrunde liegen, an und kann eine normale Phosphathomöostase wiederherstellen.

**30 Jahre  
Jubiläums-  
Preisausschreiben**

## Jetzt wird's spannend!

Um an unserem Gewinnspiel teilzunehmen, beantworten Sie bitte diese Fragen:

1. Wofür steht WGS?
2. Wie hoch ist der Anteil der Exons an der DNA?
3. Wie viele Gene werden mit dem Präventions-Panel untersucht?

Senden Sie uns Ihre Antworten bis zum **20.12.2020** per E-Mail ([genial@genetikum.de](mailto:genial@genetikum.de)) oder mit beiliegender Faxantwort, **Betreff Jubiläums-Gewinnspiel**. Aus den richtigen Einsendungen werden 10 Gewinner ausgelost und schriftlich benachrichtigt.

Von der Teilnahme ausgeschlossen sind Mitarbeiter des Genetikums und deren Angehörige. Eine Barauszahlung ist nicht möglich. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.



## Vier Frauen der nächsten Generation – ein neuer Blick auf die DNA des genetikum

Ein Gespräch mit Dr. med. Laura von der Heyden über das genetikum 30 Jahre nach Eröffnung der ersten Praxis

**Das genetikum wird seit Beginn von Ihrem Vater geführt, der mit Intuition und sehr bedacht wichtige und richtige Entscheidungen getroffen hat. Wie groß ist die Herausforderung, da anzuschließen?**

Exakt in die Fußstapfen meines Vaters zu treten wäre eine sehr große Herausforderung, ist aber auch nicht mein Ziel. Als Unternehmen in seiner jetzigen Größe kann das genetikum meines Erachtens nur als Team und mit geteilten Kompetenzen an der Spitze weiterbestehen. Es ist die Kunst und auch, gemeinsam mit anderen, meine Aufgabe, dieses Team in den nächsten Jahren weiter aufzubauen. Glücklicherweise haben wir schon exzellente Kolleginnen und Kollegen bei uns an Bord.

**Wie machen Sie und das Team das genetikum bereits heute fit für den Generationswechsel und für die Zukunft?**

Für die Weiterentwicklung verschiedener Bereiche setzen sich die Bereichsleiter und Mitarbeiter schon heute stark ein. Zudem haben wir dieses Jahr ein

Innovationsteam ins Leben gerufen, in dem wir – geführt von einer zentralen Vision – ein gesamtgesellschaftliches Konzept für die Zukunft erstellen. Im Mittelpunkt stehen hier unsere Einsender, Patienten und Mitarbeiter. Ein Generationswechsel kann eine Unsicherheit darstellen – doch wir sehen ihn als Herausforderung und Chance für alle Beteiligten!

**Welche weiteren Themen sind diesem Innovationsteam wichtig?**

Die Ansatzpunkte für Innovationen sind in einem Gebiet wie der Genetik unzählige. Neben der kontinuierlichen, notwendigen Optimierung der Auswertestrategie von Sequenzanalysen geht es auch um Themen wie Erweiterung unseres Leistungsspektrums oder um die Automatisierung und Digitalisierung. Durch die Investition in Hochdurchsatzsequenzierer und in die Bioinformatik haben wir modernste Laborgeräte mit komplexer Software „und klugen Köpfen“ kombiniert und spielen in der Genetik ganz vorne mit! Derzeit arbeiten wir zum Beispiel zudem an der Realisierung der

**Sie haben die Zukunft im Blick:**

Dr. med. Laura von der Heyden, Dr. med. Silke Hartmann, Dr. med. Maren Wenzel, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Birgit Zirn  
(von links nach rechts)

digitalen Befundung und Befundübermittlung, was für unsere Einsender sicher einen großen Mehrwert darstellen wird.

**Werden Sie auch in Zukunft ärztlich tätig sein? Worauf legen Sie Ihren Schwerpunkt?**

Für mich war immer klar, dass ich auch ärztlich tätig sein möchte. In meiner Weiterbildung zur Fachärztin werden alle Schwerpunkte von der Tumorgenetik bis zur Syndromologie behandelt. Meine Passion gehört aber der Pränatalmedizin – das habe ich wohl doch von meinem Vater geerbt. Unser ganzheitliches Konzept von der Chromosomenanalyse über die array-CGH und die Hochdurchsatzsequenzierung in Verbindung mit der Möglichkeit zur genetischen Beratung wird von Pränatalmedizern in ganz Deutschland sehr geschätzt. Das möchten wir auch in die nächste Generation tragen.

**Wo sehen Sie die Stärke des genetikum?**

Unser besonderes Potenzial ist unser tolles Team und das Umfeld, in dem wir arbeiten dürfen! Unsere

Stärke für Patienten und Einsender ist unser geballtes Wissen und unsere kumulierte langjährige Erfahrung in allen Bereichen der Humangenetik. Dabei sind wir sowohl auf ärztlicher als auch auf wissenschaftlicher Seite bestens besetzt. Die Betreuung unserer Patienten geht über den Diagnostik-Befund hinaus. Wir sind sowohl vor als auch nach der Diagnostik mit unseren Einsendern sehr gut vernetzt und stehen für sie und ihre Patienten jederzeit zur Verfügung – mittlerweile nicht nur an den verschiedenen Standorten, sondern auch durch die Möglichkeit der Videoberatungen. Mit aktuell 17 Ärztinnen und Ärzten sehen wir jährlich ein sehr großes Patientenkollektiv und haben somit Expertisen in jedem Fachgebiet entwickelt.

**Wollen Sie noch etwas hinzufügen?**

Ich möchte mich bei allen Mitarbeitern bedanken, dass sie Vertrauen in die nächste Generation setzen und bei der Weiterentwicklung des genetikum mitwirken. Und ich freue mich darauf, die Zukunft mit einem so exzellenten Team gestalten zu dürfen.





## Neurologie

# Frühe Bewegungsstörungen deuten auf ein komplexes Syndrom hin

Autorin: Helena Böhler-Rabel, Fachärztin für Humangenetik

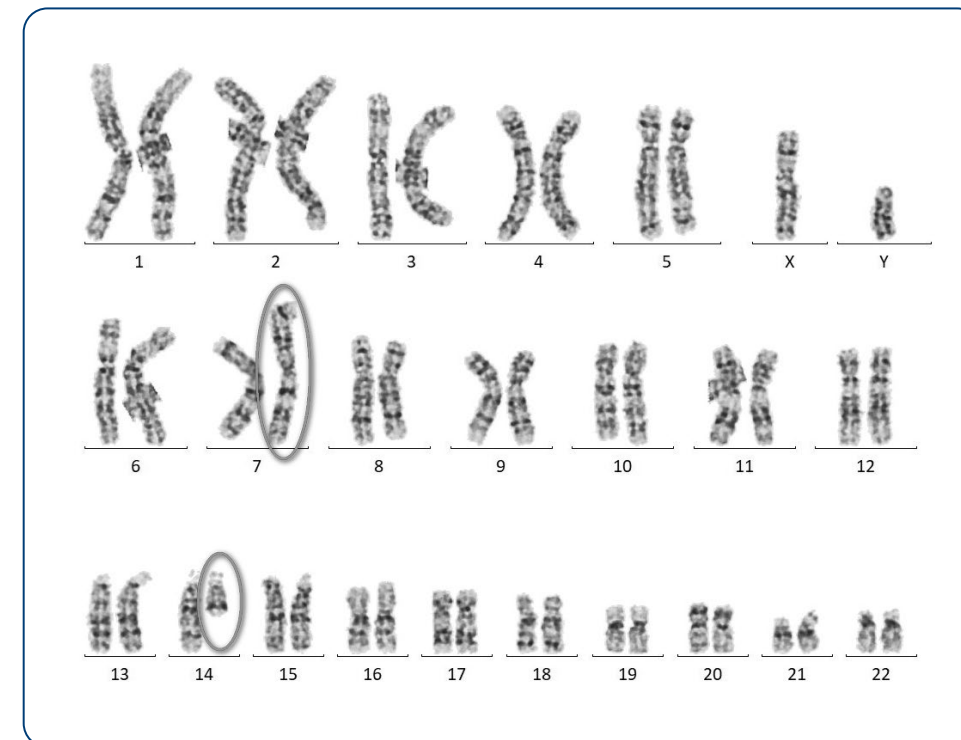
In den allermeisten Fällen wird die Diagnose einer Ataxia teleangiectatica (AT) schon im Kindesalter gestellt. Bei untypischem Verlauf kann sie sich jedoch – wie im hier beschriebenen Fall – bis ins Erwachsenenalter verzögern.

In unserer Genetischen Sprechstunde stellte sich eine 34-jährige Patientin mit dem Verdacht auf eine Ataxia teleangiectatica (AT) vor. Im Rahmen einer Gen-Panel-Analyse waren bei ihr zwei für diese Erkrankung oft ursächliche Mutationen im ATM-Gen nachgewiesen worden. Anlass für die genetische Diagnostik der vom behandelnden Arzt eingesendeten Blutprobe war der Verdacht auf eine Myoklonus-Dystonie. Außerdem war ein selektiver IgA-Mangel bekannt. Die Patientin litt zudem an einer Kardiomyopathie und einer chronischen Bronchitis.

Klinisch-neurologisch fand sich zum Vorstellungszeitpunkt eine allgemeine Bewegungsunruhe, die an eine Choreoathetose erinnerte. Die Patientin zeigte ein deutlich ataktisches Gangbild. Teleangiectasien, z. B. an den Augen, waren jedoch nicht

zu sehen. Sie berichtete, bei ihr sei schon im Alter von zwei Jahren ein wackliger Gang aufgefallen. Im Schulalter hätten dystone Bewegungsstörungen angefangen. Wegen unkontrollierbarer Handbewegungen könne sie inzwischen nicht mehr eigenständig essen.

Die junge Frau war untergewichtig, obwohl sie normal esse. Sie berichtete, dass sie häufig Fieber habe und sich dann jedesmal vollkommen schlapp fühle. Außerdem habe sie Lungenprobleme und sei immer verschleimt. Im Alter von 22 Jahren war sie wegen eines Lymphoms behandelt worden. Unter der Chemotherapie und der Bestrahlung hatte sie eine lebensbedrohliche Perikarditis und Pleuritis entwickelt. In ihrer Familie gibt es keine weiteren von diesen Auffälligkeiten betroffenen Personen.



Karyogramm mit für Ataxia teleangiectatica typischer Translokation zwischen Chromosom 7 und Chromosom 14

## Genetische Diagnostik

Im Rahmen der Gen-Panel-Analyse wurden bei der Patientin die zwei heterozygoten Veränderungen c.6200C>A (p.Ala2067Asp) und c.8545C>T (p.Arg2849Ter) im ATM-Gen nachgewiesen. Beide Veränderungen sind als pathogen beschrieben. Da bei jedem Elternteil eine der beiden Mutationen nachweisbar war, ist die Compound-Heterozygotie

gesichert. Die zusätzlich durchgeführte Chromosomenanalyse ergab einen für die AT typischen Befund: Karyotyp mos46,XX,t(7;14)[6] / 46,XX,inv(7)[5] / 46,XX. Der AFP-Wert war auf 259 µg/l erhöht. Bei passendem klinischen Erscheinungsbild kann daher bei der Patientin von der Diagnose Ataxia teleangiectatica ausgegangen werden.



## Bedeutung für die Patientin

Die Diagnose Ataxia teleangiectatica erklärt die Bewegungsstörung der Patientin sowie ihre Infektanfälligkeit (IgA-Mangel), das Auftreten eines Lymphoms und die Strahlenempfindlichkeit. Für die Prognose bedeutet dies, dass die Symptome bei ihr weiter zunehmen können, wobei insbesondere ein deutlich erhöhtes Risiko für weitere Krebserkrankungen besteht. Im Falle einer erneuten Krebserkrankung sollte bei der Behandlung die erhöhte Strahlenempfindlichkeit der Patientin berücksichtigt werden und bestimmte Chemotherapeutika sollten nicht oder in geringer Dosis verwendet werden. Erkältungen oder andere Infektionen, die insbesondere die Lunge einbeziehen, müssen konsequent und zügig behandelt werden, um die Lungenproblematik nicht zu verschlimmern.

## Bedeutung für die Angehörigen

Bei Anlageträgern, z. B. den Eltern, besteht ein moderat erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen, insbesondere bei Frauen für Brustkrebs. Den Eltern der Patientin haben wir eine Genetische Beratung angeboten. An mögliche Nachkommen würde die Patientin immer jeweils eine der beiden Mutationen weitervererben. Erkrankten würde ihr Kind dann, wenn es auch vom Partner eine Mutation ererben würde. Bei Kinderwunsch haben wir daher eine Untersuchung auf Anlageträgerschaft des Partners der Patientin angeboten.

## AT – Ursachen und Symptome

Die Ataxia teleangiectatica (AT) ist eine komplexe Erkrankung mit hoher klinischer Variabilität zwischen den Betroffenen. Sie ist gekennzeichnet durch eine zunehmende Degeneration des Kleinhirns, Teleangiektasien, eine Immunschwäche, wiederkehrende Atemwegsinfekte, erhöhte Sensitivität gegenüber radioaktiver Strahlung und ein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen, insbesondere Lymphome. Weitere mögliche Auffälligkeiten sind u. a. eine Wachstumsverzögerung sowie eine verzögerte Pubertät.

Ursachen sind homozygote oder compound heterozygote Mutationen im ATM-Gen. Dieses Gen kodiert für eine Serin-/Threonin-Proteinkinase. Bei Ausfall oder Funktionsstörung dieser Kinase kommt es zu einer verminderten Reparatur von DNA-Schäden.

### Mögliche Symptome:

- zunehmende Stand- und Gangataxie im Kindesalter, Dysarthrie, oculomotorische Apraxie, Choreoathetose
- Teleangiektasien
- häufige Infektionen
- Entwicklung einer restriktiven Lungenerkrankung
- endokrinologische Auffälligkeiten (z. B. Diabetes mellitus, prämatüre Ovarialinsuffizienz)
- Laborbefunde: AFP erhöht, Mosaikstatus bei der Chromosomenanalyse, Zellen mit Translokationen vor allem zwischen Chromosom 7 und 14



## DREI FALLBEISPIELE AUS DER PRAXIS FALLBEISPIEL 2

### Pädiatrie

## Klinisches Exom mit symptombasierter Auswertung führt zur Diagnose

Autor: Dr. med. Hans-Martin Büttel, Facharzt für Kinderheilkunde

Die klinischen Symptome bei der 16-jährigen Ilka weisen auf eine seltene Erkrankung hin. Die umfassende genetische Untersuchung bestätigt die Verdachtsdiagnose Sotos-Syndrom

Auf Veranlassung ihrer betreuenden Orthopädin stellt sich die 16-jährige Ilka (Name geändert) mit ihren Eltern unter dem klinischen Verdacht auf ein Sotos-Syndrom in unserer Genetischen Sprechstunde vor. Das Mädchen ist am Vorstellungstag in gutem Allgemein- und adipösem Ernährungszustand. Bei der körperlichen Untersuchung werden faciale Dysmorphien mit einer hohen und schmalen Stirn, einem schmalen langen Gesicht, dichten Augenbrauen, einem prominenten und spitzen Kinn, einem schmalen Kiefer und einem hohen Gaumen festgestellt. Zudem zeigen sich bei Ilka eine vermehrte Körperbehaarung, Dehnungsstreifen sowie eine ausgeprägte Skoliose. Die Hände und Füße mit Sandalenlücke sind sehr groß. Darüber hinaus wird bei Ilka eine psychomotorische Retardierung mit einer klinisch leichten geistigen Behinderung diagnostiziert.

Ilkas Eltern sind als Cousin und Cousine ersten Grades miteinander verwandt und haben eine weitere Tochter und einen Sohn. Die Geschwister von Ilka sind beide gesund.

### Erster Verdacht, erste Diagnose

Die Entbindung erfolgte durch primäre Resectio in der 37+0. SSW. Körperlänge und Kopfumfang der neugeborenen Ilka waren über der 97. Perzentile, das Geburtsgewicht an der 4. Perzentile. Nach der Geburt wurde das Kind wegen einer Atemstörung stationär behandelt. Als Ursache stellte sich eine beidseitige Choanalstenose heraus. Sonografisch wurde eine Hufeisenniere diagnostiziert.

Die Eltern berichten, Ilka sei schon immer sehr groß gewesen, habe sich aber in allen Bereichen sehr langsam entwickelt: Erst mit 2 Jahren beginnt sie zu krabbeln, mit 5 kann sie frei gehen, mit dem Sprechen fängt sie mit 3 Jahren an. Ilka besucht eine Schule für geistig behinderte Kinder. Sie kann im Zahlenraum bis 10 rechnen und einzelne Wörter lesen und schreiben. Bei verschiedenen alltäglichen Verrichtungen, etwa beim Duschen, benötigt sie noch Hilfe.



## Das Sotos-Syndrom

Das Syndrom wurde nach dem spanischen Kinderarzt Juan F. Sotos benannt, der es als Erster beschrieb. Es gehört zu den Großwuchssyndromen – mit beschleunigtem Wachstum und beschleunigter Knochenbildung, meist akzeleriertem Knochenalter und früh einsetzender Pubertätsentwicklung. Die Endgröße bei Erwachsenen liegt meist im oberen Normalbereich.

**Auffälligkeiten am Kopf:** Kopfumfang vergrößert, häufig Erweiterung des Ventrikelsystems bis hin zum Hydrocephalus (typischerweise nicht mit einem gesteigerten Hirndruck verbunden); variable Besonderheiten der Gesichtsstrukturen wie eher lange und schmale Gesichtsform, etwas tiefliegende Augen, Hypertelorismus, nach außen abfallende Lidachsen, hohe Stirn, prominentes Kinn mit Querfurche

**Auffälligkeiten am Skelettsystem:** gehäuft Fußfehlstellungen, Skoliosen (bei 30% der Betroffenen), Veränderungen am Brustbein (z.B. Trichterbrust); schmaler, hoher Gaumen mit teilweise zu wenig Platz für das bleibende Gebiss; Hände und Füße

wirken meist groß, die Extremitäten erscheinen im Vergleich zum Rumpf eher lang.

**Herz- und Nierenauffälligkeiten, Krampfanfälle:** 20% der Betroffenen haben einen angeborenen Herzfehler (v.a. einen Ventrikel- oder Vorhofseptumdefekt, selten komplexere Herzfehler); 15% angeborene Nierenanomalien (v.a. einen vesikoureteralen Reflux); 25% Krampfanfälle mit unterschiedlichen Anfallsarten.

**Tumore:** bei etwa 3% der Betroffenen Auftreten von Tumoren (v.a. Teratome, Neuroblastome, Gangliome, kleinzellige Lungentumoren) und akuten lymphoblastischen Leukämien

**Entwicklung:** häufig frühe motorische und sprachliche Retardierung; die kognitive Entwicklung kann in unterschiedlichem Maße beeinträchtigt verlaufen.

**Vererbung:** autosomal-dominant; klinisch unterschiedliche Ausprägung; annähernd vollständige Penetranz; in 95% Neumutation.

## Veränderung am NSD1-Gen

Die genetische Basisdiagnostik ergibt einen unauffälligen weiblichen Chromosomensatz und eine unauffällige array-CGH ohne Hinweis auf chromosomale Mikrodeletionen oder Mikroduplikationen. Bei der Untersuchung des FMR1-Gens wird kein Hinweis auf ein Fragiles-X-Syndrom gefunden. Es folgt ein klinisches Exom mit Symptom-basierter Auswertung nach HPO (human phenotype ontology). Dabei wird die Mutation c.3922-1G>A im NSD1-Gen heterozygot nachgewiesen. Diese Genveränderung ist zwar noch nicht bekannt, aber aufgrund ihrer Lage an einem hochkonservierten Exon-Intron-Übergang im NSD1-Gen führt sie sehr wahrscheinlich zu einem fehlerhaften Spleißen der RNA und ist daher als pathogen (Klasse 5) anzusehen. Pathogene Veränderungen im NSD1-Gen sind Ursache des Sotos-Syndroms.

Da Ilka die typischen klinischen Symptome des Sotos-Syndroms aufweist, kann die Verdachtsdiagnose

damit molekulargenetisch bestätigt werden. Es handelt sich höchstwahrscheinlich um eine Neumutation, da diese Mutation bei Ilkas Eltern nicht nachweisbar war. Die NSD1-Mutation steht nicht im Zusammenhang mit der Blutsverwandtschaft der Eltern.



*Auffällig langes Gesicht mit hoher Stirn und prominentem Kinn*

## DREI FALLBEISPIELE AUS DER PRAXIS FALLBEISPIEL 3



## Gynäkologie

# Vici-Syndrom erkannt durch pränatale genetische Diagnostik

Autorin: Ann-Kathrin Tschürtz, Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Bei Verwandtenehen besteht ein erhöhtes Risiko für seltene Erkrankungen. Schon bei der Familienplanung können eine Genetische Beratung und ein Carrier Screening betroffenen Paaren mehr Sicherheit geben

In einer gynäkologischen Praxis mit Schwerpunkt Pränatalmedizin wird bei einer 23-jährigen Patientin – Gravida III, Para I – in der 21. SSW im Rahmen der erweiterten Ultraschalldiagnostik erstmals der V.a. eine komplette Balkenagenesie gestellt. Der Balken ist eine von Nervenfasern gebildete Struktur im Gehirn, die beide Gehirnhälften miteinander verbindet. In einer ausführlichen genetischen Beratung werden mit dem Elternpaar, neben exogenen Faktoren, auch genetische Erkrankungen ursächlich für das Auftreten einer Balkenagenesie erörtert. Die Schwangere und ihr Ehemann sind Cousin/Cousine I°, beide gesund und haben einen gesunden 3-jährigen Sohn. Eine vorausgegangene Schwangerschaft endete in einer frühen Fehlgeburt.

## Genetische Untersuchung

Die nachfolgend durchgeführte Fruchtwasserpunktion ergibt in der konventionellen Chromosomenanalyse einen unauffälligen männlichen Chromosomensatz, Karyotyp 46,XY. Bei der zusätzlich durchgeführten hochauflösenden Chromosomenanalyse mittels array-CGH zur Abklärung kleinerer Verluste oder Zugewinne von Chromosomenmaterial (sog. Mikrodeletionen oder -duplikationen) zeigt sich ebenfalls ein unauffälliger Befund.

Mittels Next Generation Sequencing (NGS) unter Verwendung eines Gen-Panels, das 6.700 krankheitsrelevante Gene umfasst (clinical exome), erfolgt



dann die Abklärung monogener Erkrankungen nach klinischen Symptomen (HPO, human phenotype ontology). Dabei wird eine homozygote Veränderung (Stoppmutation) in dem Gen EPG5 nachgewiesen, die aufgrund der Literaturdaten als pathogen (Klasse 5) einzustufen ist.

Homozygot bedeutet, dass beide Genkopien (Allele) die gleiche Mutation aufweisen (liegen auf den Allelen unterschiedliche Veränderungen vor, wird dies als compound heterozygot bezeichnet). Veränderungen im EPG5-Gen werden autosomal-rezessiv vererbt.

Bei der anschließenden Untersuchung der Eltern zeigt sich, dass erwartungsgemäß beide heterozygote Überträger einer EPG5-Mutation sind.

### Vici-Syndrom

Homozygote bzw. compound heterozygote Mutationen des EPG5-Gens führen zum klinischen Bild eines Vici-Syndroms, einer sehr seltenen, schweren angeborenen Multisystemerkrankung. Die Hauptmerkmale dieser Erkrankung sind das Fehlen des Balkens (Corpus callosum), ein kombinierter mitunter schwerer Immundefekt, eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, eine Trübung der Linsen und eine verminderte Pigmentierung der Haut, aber auch des Auges, sowie eine Erkrankung des Herzmuskels (Kardiomyopathie). Alle betroffenen Kinder zeigen eine schwere geistige Behinderung.

In einer weiterführenden genetischen Beratung werden mit den Eltern die möglichen Symptome und die Prognose besprochen. Aus ethischen Gründen, aber auch wegen der fortgeschrittenen Schwangerschaft, entscheiden sich die Eltern für die Fortsetzung der Schwangerschaft.

Sequenziell durchgeführte Ultraschallkontrollen zeigen im Verlauf zusätzlich die Entwicklung einer Kleinhirnhypoplasie sowie eine Myokardhypertrophie (Verdickung des Herzmuskels). Aufgrund der

schweren Fehlbildungen, insbesondere der Erkrankung des Herzmuskels, ist von einer ungünstigen Prognose auszugehen. In der 36. SSW erfolgt die Geburt per Notkaiserschnitt bei schlechten Herzrhythmen. Neben der Balkenagenesie und der Kleinhirnhypoplasie werden bei dem Neugeborenen eine Trübung beider Augenlinsen sowie eine ausgeprägte muskuläre Hypotonie (schlaffer Muskeltonus) festgestellt. In Anbindung an ein Kinderpalliativzentrum erfolgt eine Weiterbetreuung durch die Eltern zu Hause.

### Bedeutung für die Familie

Auf Grund des autosomal-rezessiven Erbgangs besteht für dieses Paar bei weiteren Schwangerschaften ein Wiederholungsrisiko von 25%. Eine Abklärung kann durch eine vorgeburtliche Diagnostik (Chorionzottenbiopsie ab der 11. SSW), ggf. auch durch eine Präimplantationsdiagnostik (PID) erfolgen.

Am hier geschilderten Beispiel wird deutlich, wie moderne vorgeburtliche genetische Untersuchungen (Chromosomenanalyse, array-CGH und insbesondere NGS) es ermöglichen, eine seltene Erkrankung frühzeitig zu diagnostizieren. Eine Diagnose sowie eine ausführliche genetische Beratung können in solch schwierigen Situationen den betroffenen Paaren helfen für sich die richtige Entscheidung zu finden. Auch psychosoziale Beratungsstellen sind eine mögliche wichtige Anlaufstelle, wo werdende Eltern ihre Sorgen und Ängste formulieren und die Bedeutung der Situation aus einem anderen Blickwinkel beleuchten können.

Der Junge im hier geschilderten Fall ist jetzt sechs Monate alt. Wegen häufiger Aspirationen und einer Lungenentzündung wird er aktuell über eine Sonde ernährt. Die ebenfalls festgestellte Schwerhörigkeit wird mit Hörgeräten versorgt. Die Entscheidung, die Schwangerschaft fortzuführen, war – trotz der enormen Belastung – für die Eltern der richtige Weg.



Bild: Sonografische Darstellung einer Balkenagenesie (Fehlen des Cavum septi pellucidi) und tränenförmige Erweiterung der Seitenventrikel ('tear drop sign')



Bild: Sonografische Darstellung einer Kleinhirnhypoplasie



Bild: Sonografische Darstellung einer Myokardhypertrophie

## Carrier Screening

Grundsätzlich besteht bei Verwandtenehen aufgrund der gemeinsamen Vorfahren ein erhöhtes Risiko (ca. eine Verdoppelung des allgemeinen Basisrisikos von 4% bei Verwandtenehen ersten Grades) für das Auftreten autosomal-rezessiver Erkrankungen. Daher ist es bei consanguinen Paaren wichtig, einen ausführlichen Familienstammbaum – über drei Generationen – zu erheben und ggf. ein Carrier Screening anzubieten. Mit dem Carrier Screening kann bei allen Paaren – insbesondere bei verwandten Partnern mit Auffälligkeiten im Stammbaum – eine Abklärung häufiger, schwerwiegender, autosomal-rezessiver Erkrankungen erfolgen. Entsprechend den gesetzlichen Vorgaben (GenDG) darf ein Carrier Screening nur nach einer Genetischen Beratung durchgeführt werden. Es wird mit dem Paar besprochen, auf welche Erkrankungen bzw. auf welche Anlageträgerschaften wir untersuchen können und wie mit unklaren Befunden umgegangen wird. Entsprechend der Familienvorgeschichte, der Herkunft und des Sicherheitsbedürfnisses wird die Auswahl der Gene und der Umfang der Diagnostik festgelegt.

### genetikum: Carrier Screening

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



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

Autorin: Dr. rer. nat. Petra Freilinger

## Beeinflusst regelmäßiges Meditieren das Altern?

Schon seit Längerem ist bekannt, dass der Lebenswandel Einfluss hat auf unser epigenetisches Muster. Ernährung, Stress, Sport – all das spiegelt sich in den epigenetischen Modifikationen unserer DNA wider. Mit zunehmendem Alter werden viele Gene immer weniger abgelesen und man kann anhand der epigenetischen Muster das „biologische Alter“ eines Menschen bestimmen. Eine französische Wissenschaftlerin hat das epigenetische Alter von erfahrenen Meditierenden mit dem von Menschen verglichen, die nicht

meditieren. Sie fand heraus, dass die Meditierenden zwar nicht epigenetisch jünger geworden waren als ihre nicht-praktizierenden Altersgenossen – jedoch verlangsamte sich bei ihnen das Alterungstempo und sie alterten umso langsamer, je länger sie die Praktik bereits ausübten. Eine andere Studie zeigte, dass bei Brustkrebspatientinnen, die über 8 Wochen 5-20 Minuten täglich Achtsamkeitsmeditation ausübten, eine Reihe von Genen, die an Entzündungsprozessen beteiligt sind, deutlich herunterreguliert waren.

**Quellen:** Chaix R et al.: *Epigenetic clock analysis in long-term meditators*. In: *Psychoneuroendocrinology* 2017; 210-214. Bower JE et al.: *Mindfulness meditation for younger breast cancer survivors: a randomized controlled trial*. In: *Cancer* 2014; 121(8):1231-40.

### 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)



## Hat die Pest die Verbreitung des familiären Mittelmeerfiebers gefördert?

Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist eine autoinflammatorische Erkrankung, bei der das Immunsystem auf Auslöser wie z. B. Stress, fettreiche Mahlzeiten, Infektionen oder auch bei der Menstruation mit hohem Fieber, Entzündungsreaktionen und starken Schmerzen in Brustkorb, Bauch und Gelenken reagiert. Ohne bisher erkennbaren Grund ist FMF in einigen Bevölkerungsgruppen im Mittelmeerraum stark verbreitet. Ein Forschungsteam des US-National Human Genome Research Institute in Bethesda hat bei der Untersuchung von zwei in der türkischen Bevölkerung verbreiteten Genvarianten herausgefunden, dass beide Varianten vor mehr als 2.000 Jahren entstanden sind. Aus Sicht der Evolution ist dieser Zeitraum zu kurz, um ihre heutige Verbreitung zu erklären. Eine mögliche Erklärung wäre ein positiver Selektionsdruck, insbesondere wenn die Mutation vor anderen Krankheiten schützt (wie z. B. die Sichelzellanämie bei Malaria). Der Selektionsvorteil beim FMF scheint mit der Funktion von Pyrin zusammenzuhängen. Wenn eine Immunantwort erforderlich ist, wird dieses Protein aktiviert, wodurch die Produktion von

Zytokinen gesteigert wird, die eine Abwehr von Mikroorganismen erleichtern. Die Forscher haben eine der Mutationen im MEFV-Gen, die zum FMF führt, in das Genom von Mäusen eingebaut. Dadurch wurde deren Immunsystem gestärkt – sie überlebten häufiger die Infektion mit dem Pesterreger. Dies führt zur Vermutung, dass die heterozygoten Träger der MEFV-Mutationen im Mittelalter eine Infektion mit dem Pesterreger öfter überlebten als andere und somit häufiger eine Familie gründen und Kinder zeugen konnten. Aufgrund der vielen Pestepidemien, die immer wieder in Teilen Europas ausbrachen, konnten sich die MEFV-Mutationen stark ausbreiten. Neben der Bevölkerung in einigen Regionen der Türkei sind auch Juden (Nicht-Aschkenasim), Araber und Armenier betroffen. Das FMF oder MEFV-Genmutationen sind auch in Italien, Griechenland und Spanien verbreitet.

**Quelle:** Park Y.H. et al.: *Ancient familial Mediterranean fever mutations in human pyrin and resistance to Yersinia pestis*. In: *Nature Immunology* 2020; 21:857-867.

## Senkt ein gesunder Lebensstil das Demenzrisiko?

Vor Längerem schon konnten australische Forscher nachweisen, dass Fast-Food-Konsum Einfluss auf unser Gehirn hat und dadurch auch Krankheiten wie Demenz den Weg ebnet. In einer aktuellen britischen Studie wurde nun herausgefunden, dass ein gesunder Lebensstil mit bewusster Ernährung viele Fälle von Demenz hätte verhindern können. In der Untersuchung werteten die Wissenschaftler genetische und medizinische Daten von fast 200.000 Briten europäischer Abstammung aus. Sie ermittelten die Zahl und Bedeutung sämtlicher bekannter Gene im Erbgut, die mit einem erhöhten Demenzrisiko verbunden sind, darunter die Variante eines Gens für das Apolipoprotein E (APOE4), welche die Wahrscheinlichkeit einer Alzheimer-Erkrankung erhöht. Mit Hilfe eines Fragebogens wurden zudem Tabak- und Alkoholkonsum, das Ausmaß körperlicher Aktivität und die Ernährung abgefragt. Die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung war für diejenigen mit einem hohen

genetischen Risiko fast doppelt so groß wie für die, deren genetisches Risiko nur gering war. Die Gruppe derer mit ungesunder Lebensweise hatte ein 1,35-fach erhöhtes Demenzrisiko im Vergleich zur Gruppe von Menschen mit gesunder Lebensweise. Eine starke genetische Vorbelastung zusammen mit ungesundem Lebensstil vergrößerte das Demenzrisiko bis zu 2,8-fach. Bei gleichem genetischen Risiko war das Demenzrisiko bei gesunder Lebensweise um 32 Prozent geringer als bei ungesunder Lebensweise. Sowohl die Gene als auch Faktoren der Lebensweise beeinflussen offenbar das Demenzrisiko unabhängig voneinander. Daher könnten auch Menschen mit nachteiligen Genen durch eine gesunde Lebensweise ihr Demenzrisiko stark verringern.

**Quelle:** Lourida I. et al.: *Association of Lifestyle and Genetic Risk with Incidence of Dementia*. In: *JAMA* 2019; 322(5):430-437.





## NEUES AUS WISSENSCHAFT UND FORSCHUNG

Autorin: Dr. rer. nat. Petra Freilinger

### Neuer Therapieansatz

## Gentherapie bei hereditärer spastischer Spinalparalyse

Etwa eine Million Menschen sind von hereditärer spastischer Spinalparalyse (HSP) betroffen. Tübinger Hirnforscher haben nun einen neuen Therapieansatz für diese seltene neurologische Erbkrankheit entwickelt: Eine Gentherapie soll sie direkt am Ort ihrer Entstehung behandeln. Bei der HSP sammeln sich durch einen Gendefekt verschiedene Cholesterinstoffwechsel-Produkte im Blut und Hirngewebe an. Man nimmt an, dass diese in die Zellmembran eingebaut werden, sich dadurch deren Struktur verändert und Nervenzellen in den motorischen Bahnen geschädigt werden. Dies führt langfristig zu einem Verlust der Gehfähigkeit. In der Studie wurden Mäusen mit Gendefekt spezifische Botenmoleküle (mRNA) ins Blut injiziert, wodurch

in Körperzellen Eiweiße gebildet wurden, welche die schädlichen Cholesterinstoffwechsel-Produkte abbauten. Schon eine einzige Gabe führte zu einer deutlichen Absenkung im Blut und in der Leber. Durch eine weitere Verabreichung wurden die schädlichen Stoffwechselprodukte des Cholesterins dann auch im Hirngewebe reduziert. Die effiziente sowie sichere Methode soll nun für die therapeutische Anwendung bei Patienten weiterentwickelt und dann in einer Pilotstudie getestet werden.

**Quelle: Hauser S et al.: Messenger RNA as novel treatment strategy for Hereditary Spastic Paraplegia Type 5 (SPG5). In: Molecular Therapy - Methods and Clinical Development 2019; 15:359-370.**

### Jetzt zugelassen

## Wirksame Dreifachtherapie bei Mukoviszidose

Die Mukoviszidose (CF) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselstörung. Im krankheitsauslösenden CFTR-Gen sind etwa 2000 Mutationen bekannt. 90 Prozent der CF-Patienten tragen die Mutation F508del. Dabei fehlt dem CFTR-Protein, das Teil des Chloridkanals ist, die Aminosäure Phenylalanin an Position 508. Das dann fehlgefaltete Protein wird entweder zu wenig oder funktionell eingeschränkt an der Zelloberfläche exprimiert. Die Veränderungen im CFTR-Protein führen aufgrund des gestörten Salz- und Wassertransports dazu, dass ein zäher Schleim eine Reihe lebenswichtiger Organe beeinträchtigt. Vor allem die Lunge, die Bauchspeicheldrüse, die Leber und der Darm sind davon betroffen. In zwei Studien hat sich eine Kombinationstherapie mit den Wirkstoffen Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor als hochwirksam für die Behandlung der Mukoviszidose, insbesondere bei der Hauptmutation F508del, erwiesen. Als Marker in der Mukoviszidose-Behandlung gilt das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde. Es erhöhte sich um 14 Prozent, die Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen ging um 63 Prozent zurück und auch die Lebensqualität verbesserte sich signifikant. Mit einem Schweißtest konnte gezeigt werden, dass das CFTR-Protein des Chloridkanals durch die drei Medikamente etwa 50 Prozent der Funktion von Gesunden erreicht. Nun besteht die Hoffnung, dass in Zukunft ein Großteil aller Mukoviszidose-Patienten mit der neuen Kombinationstherapie behandelt werden kann. Möglicherweise besteht auch die Chance den Symptombeginn der CF hinauszuzögern oder vielleicht sogar zu verhindern, wenn bereits sehr früh mit der Behandlung begonnen wird. Die europäische Zulassungsbehörde EMA hat das Präparat für Patienten ab zwölf Jahren im August zugelassen, die entweder homozygot in Bezug auf die häufigste Mukoviszidose verursachende F508del-Mutation sind oder eine F508del-Mutation in Kombination mit einer Minimalfunktionsmutation haben.

**Quellen: Middleton P et al.: Elexacaftor – Tezacaftor – Ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. In: New England Journal of Medicine 2019; 381:1809–19. Heijerman H et al.: Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. In: Lancet 2019; 394(10212):1940-1948.**

### Chromosomale Deletion

## Neuer Gendefekt bei Innenohrschwerhörigkeit entdeckt?

Innenohrschwerhörigkeit ist häufig genetisch bedingt. Bisher sind mehr als 100 Gene bekannt, die im Falle einer Mutation oder Veränderung die Weiterleitung der akustischen Signale im Innenohr behindern. Oft führt dies bereits im Kindesalter zu Taubheit. Auch eine Innenohrschwerhörigkeit, die erst im Erwachsenenalter auftritt, kann erblich bedingt sein. Ein Forscherteam aus Nijmegen entdeckte nun durch eine Exom-Analyse in einer Familie bei 20 der 23 Familienmitglieder mit bestätigtem Hörverlust eine inframe Deletion von 12 Nukleotiden auf Chromosom 6 im RIPOR2-Gen. In weiteren 11 Familien, in denen eine Innenohrschwerhörigkeit gehäuft aufgetreten war, wurde die identische genetische Variante bei 39 von 40 Familienmitgliedern mit bestätigtem Hörverlust gefunden. Es ist anzunehmen, dass es sich um eine Mutation handelt, die schon „älter“ ist. Eine Recherche in Datenbanken und eine entsprechende Hochrechnung ergaben, dass der Gendefekt die Innenohrschwerhörigkeit von mehr als 13.000 Menschen in den Niederlanden und von weiteren 30.000 Menschen in Nordwesteuropa erklären könnte. Es ist anzunehmen, dass die Deletion auch in anderen Regionen Europas verbreitet ist. Untersuchungen an Mäusen ergaben, dass der Gendefekt Störungen in den Haarzellen, die durch die Schallwellen induzierte Bewegungen in Nervenimpulse umwandeln, hervorruft.

**Quelle: de Bruijn S et al.: A RIPOR2 in-frame deletion is a frequent and highly penetrant cause of adult-onset hearing loss. In: Journal of Medical Genetics 2020;106863.**

## 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)



# Fachübergreifende Zusammenarbeit in der Pränatalmedizin

Ann-Kathrin Tschürtz und Dr. rer. nat. Manuel Lüdeke

**Ann-Kathrin Tschürtz** ist am genetikum in der Genetischen Beratung als Ärztin in Weiterbildung tätig. Ihr Studium der Medizin absolvierte sie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg sowie an der Technischen Universität München. Vor dem Wechsel ans genetikum arbeitete sie in den Frauenkliniken Neuperlach und Harlaching in München und erwarb 2019 ihren Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Ann-Kathrin Tschürtz interessierte sich schon früh in ihrer Ausbildung für den Schwerpunkt Pränatalmedizin.

**Dr. rer. nat. Manuel Lüdeke** ist als wissenschaftlicher Mitarbeiter am genetikum in der molekulargenetischen Diagnostik tätig. Er studierte Biologie und promovierte am Institut für Humangenetik der Universität Ulm. Vor dem Wechsel ans genetikum arbeitete er in der Praxis für Humangenetik Tübingen und in der humangenetischen Diagnostik der Universität Ulm. Manuel Lüdeke ist Vater von drei Kindern.

**gen.ial:** Warum haben Sie sich für den Schwerpunkt Pränatalmedizin entschieden?

**Tschürtz:** In meiner bisherigen Arbeit als Frauenärztin durfte ich Frauen in allen Lebensbereichen begleiten. Mein persönliches Anliegen ist die ganzheitliche Betreuung insbesondere der schwangeren Frauen/Paare sowohl auf fachlicher als auch auf menschlicher Ebene. Die Entwicklung eines Kindes zu begleiten bis zur Geburt und gemeinsam mit den Eltern Verantwortung für das Ungeborene mitzutragen erlebe ich als eine faszinierende und erfüllende Aufgabe. Mit der Ausbildung zur Fachärztin für Humangenetik am genetikum bietet sich mir nun die Gelegenheit die genetischen Hintergründe bei Risikoschwangerschaften zu erfassen und auch Einblicke in das umfassende humangenetische Spektrum zu erhalten.

**Lüdeke:** In meiner diagnostischen Laufbahn habe ich mich auf die Next-Generation-Sequencing-Technologie (NGS) spezialisiert. Gerade dieser Bereich hat sich in den letzten Jahren rasant

weiterentwickelt. Dadurch bieten sich heutzutage umfassendere Untersuchungsmöglichkeiten insbesondere für die Pränataldiagnostik. Das spiegelt sich auch in der deutlich gestiegenen Rate von NGS-Untersuchungen in der Diagnostik wider. Ein großes Anliegen meinerseits ist es, durch fundierte Ergebnisse einen elementaren Beitrag im Rahmen der Diagnostik beizusteuern und damit den werdenden Eltern unterstützend zur Seite zu stehen.

**gen.ial:** Was macht das genetikum für Sie als Diagnostiker attraktiv?

**Tschürtz:** Das genetikum ist eines der größten Facharztzentren für Humangenetik in Deutschland. Einer der Schwerpunkte des genetikum stellt dabei die Pränataldiagnostik dar. Die Arbeit hier erlaubt mir spannende Einblicke in die diagnostischen Abläufe auf höchstem wissenschaftlichem Niveau. Insbesondere durch die herausragende Expertise unserer Fachärzte lerne ich tagtäglich im kollegialen fachlichen Austausch dazu. Viele Teilbereiche der Humangenetik und der Frauenheilkunde zeigen enge Berührungsschwerpunkte (Kinderwunsch, Schwangerschaft, Tumorerkrankungen, Endokrinologie). Durch die zweite Facharztausbildung kann ich diese optimal im Sinne einer ganzheitlicheren Betreuung meiner Patienten in meine Tätigkeit integrieren.

**Lüdeke:** Das genetikum ist einer der wenigen Standorte in Deutschland, der alle Bereiche der humangenetischen Diagnostik – Zytogenetik, molekulare Zytogenetik und DNA-Diagnostik – unter einem Dach vereint. Insbesondere durch den regen Austausch zwischen den Bereichen kann ich hier viel lernen. Zudem ist die Nähe zu unseren ärztlichen Kollegen eine unschätzbare Bereicherung.

**Tschürtz und Lüdeke:** Trotz neuer Untersuchungsmöglichkeiten bleibt die Pränataldiagnostik eine Herausforderung für alle Fachbereiche. Die Informationen, die uns zur Verfügung stehen, stellen oft eine Momentaufnahme dar. So können sich pränatal

wichtige Hinweise erst zu einem späteren Zeitpunkt entwickeln oder sich bereits wieder zurückgebildet haben. Nur durch eine enge Zusammenarbeit zwischen den Fachbereichen – Medizin, Naturwissenschaften und Bioinformatik – können wir unseren Patienten die bestmögliche Diagnostik zur Verfügung stellen. Dabei versuchen wir das Interesse und die Würde aller Beteiligten – auch des Ungeborenen – zu berücksichtigen. Denn mit den voranschreitenden Möglichkeiten steigt auch die Verantwortung diese sinnvoll einzusetzen. Zu einer umfassenden humangenetischen Diagnostik gehört ebenso eine ausführliche individuelle Beratung. Diese können wir dank unseres großen Teams erbringen.



**Ann-Kathrin Tschürtz**  
Fachärztin für  
Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe,  
Genetische Beratung



**Dr. rer. nat.**  
**Manuel Lüdeke**  
DNA-Diagnostik,  
Leitung Innovation

## Für die Zukunft hervorragend gerüstet

Das genetikum hat mit der Anschaffung eines Nova-Seq 6000 Sequenziersystems die Weichen für eine effiziente, innovative und erfolgreiche Zukunft gestellt. Das neue System der Firma illumina überzeugt durch eine äußerst flexible Skalierbarkeit und ermöglicht bei Bedarf das Prozessieren von bis zu 400 humanen Exomen pro Lauf bei gleichzeitig deutlich verbesserter Durchlaufzeit. Darüber hinaus erleichtert die gesteigerte Sequenzierkapazität die Durchführung von hochqualitativen Trio-Exom- und Genomanalysen. Das genetikum wird mit der aktuellsten Sequenzier-technologie seine exzellente NGS Diagnostik fortführen und ist für zukunftsweisende Weiterentwicklungen in der klinischen Genomik bestens gerüstet.

## Eine Landingpage für jeden ärztlichen Fachbereich

Für die verschiedenen ärztlichen Fachbereiche haben wir auf unserer Homepage alle wichtigen fachspezifischen Informationen kompakt für Sie zusammengestellt. Besuchen Sie Ihren Fachbereich! [www.genetikum.de/de/aerzte/Fachbereiche](http://www.genetikum.de/de/aerzte/Fachbereiche)

### Prävention am genetikum



Mit dem neuen genetikum Präventions-Panel bieten wir Patienten die Möglichkeit, sich auf eine Anlageträgerschaft für genetische Erkrankungen, wie zum Beispiel bestimmte Krebserkrankungen, Herz-Rhythmusstörungen, schwerwiegende Narkosekomplikationen oder Stoffwechselerkrankungen untersuchen zu lassen. Durch die Untersuchung einer Auswahl von 60 Genen können entsprechende Gesundheitsrisiken aufgedeckt und bereits frühzeitig diesbezügliche Maßnahmen ergriffen werden.

**Ausführliche Informationen finden Sie unter [www.genetikum.de/de/patienten/Praeventions-Panel](http://www.genetikum.de/de/patienten/Praeventions-Panel) und gerne auch auf Anfrage.**



# 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)**