

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



In den 3,2 Milliarden Basenpaaren des menschlichen Genoms liegen nach heutigem Wissensstand circa 20.000 Gene. Die Hälfte dieser Gene wird im Gehirn exprimiert. Kein anderer Körperteil weist eine ähnlich hohe Anzahl an "aktiven" Genen auf. Durch die Aktivität dieser Gene sind die korrekte Entwicklung und eine intakte Funktion von Gehirn, Rückenmark und der peripheren Nerven sichergestellt. Dies ermöglicht dem Menschen, sich zu bewegen, zu denken, zu fühlen, zu handeln.

Auf der anderen Seite kann durch Fehler im Code dieser Gene festgelegt sein, dass jemand von einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung betroffen ist oder sein wird. Ursächlich können dabei zum einen primär im Gehirn exprimierte Gene sein, deren Fehlfunktion zum Verlust eines wichtigen Proteins führt. In anderen Fällen – wie z.B. bei der Chorea Huntington – führt ein krankhaft verändertes Gen zu Nervenzellschädigungen durch toxisch wirkende Genprodukte. Auch Gene, die nicht primär im Gehirn exprimiert werden, können zu Neuronenschädigungen führen, wenn deren Stoffwechselprodukte toxisch auf das Gehirn wirken (zum Beispiel bei der Phenylketonurie).

Auf Basis des heutigen Wissensstands wird geschätzt, dass es um die 7.000 seltene Erkrankungen ("rare diseases") gibt. Viele von diesen Erkrankungen sind entweder primär neurologische, neuromuskuläre bzw. psychiatrische Erkrankungen, oder aber sie weisen allgemein-neurologische, neuromuskuläre bzw. psychiatrische Symptome auf.

In der Neurologie und Psychiatrie sind viele Erkrankungen in ihrer Ätiologie bislang noch nicht genau verstanden. Durch die weitere Etablierung der Hochdurchsatz-Sequenzier-Verfahren (Next Generation Sequencing, NGS) ändert sich dies aber aktuell, und es werden im Rahmen weltweiter Forschungsprojekte immer mehr genetische Diagnosen neurologischer Erkrankungen gestellt. Die nachstehende Tabelle zeigt beispielhaft die Aufklärungsrate des NGS (Methode: Whole Exome-Sequencing, WES) bei verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern nach einer 2019 veröffentlichten Studie.

Indikationen	Aufklärungsrate (%)
neurologisches Entwicklungsdefizit	31
kindliche Epilepsie	33
Bewegungsstörung (allgemein)	20
generalisierte Dystonie	38
früh beginnendes Parkinson-Syndrom	11
früh beginnende Ataxie	46
Mitochondriopathie	39
familiäre Neuropathie	33

Quelle: Zech et al. Exomdiagnostik in der Neurologie 01/2019



Genetische Diagnostik in der Neurologie und Psychiatrie

Im Kontext einer neurologisch-genetischen Diagnostik kommt der Eigenanamnese (Erkrankungsalter, Erkrankungsverlauf) und der Familienanamnese neben den klinischen und apparativen Untersuchungsbefunden eine zentrale Rolle zu.

Das spezifische Vorgehen bei genetischer Diagnostik (z.B. eine Stufendiagnostik) kann bei Bedarf in Rücksprache mit dem Humangenetiker erfolgen, da bei der neurogenetischen Diagnostik diverse Herausforderungen bestehen können.



Herausforderungen für die genetische Diagnostik in Neurologie und Psychiatrie

- ▶ Von den aktuell ungefähr 7.000 seltenen Erkrankungen weisen viele neurologische Manifestationen auf (siehe oben).
- ▶ Viele genetisch bedingte neurologische und psychiatrische, insbesondere auch neuromuskuläre Erkrankungen, weisen ein Spektrum an unterschiedlichen Symptomen und eine unterschiedlich starke Ausprägung der Symptomatik auf (wie Epilepsien oder Polyneuropathien). Dadurch können sie unter Umständen schwer zu erkennen sein.
- ▶ Unterschiedliche genetische Veränderungen im selben Gen können zu ganz unterschiedlichen Erkrankungsbildern führen. Beispielsweise führen bestimmte Veränderungen im Gen TRPV4 zu einem Phänotyp neuromuskulärer Erkrankungen (u.a. Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung Typ 2c, Scapuloperoneale Spinale Muskelatrophie). Andere Veränderung im selben Gen verursachen wiederum Skelettdysplasien.
- Derzeit gibt es noch viele neurologische Krankheitsbilder, bei denen eine genetische Ursache zwar vermutet werden kann, eine pathogene Genveränderung aber noch nicht (ausreichend) beschrieben ist. Durch die Trio-Whole-Exome-Analysen könnte sich dies zunehmend ändern.
- Somatische Mutationen, die nur auf einzelne Körperregionen bzw. Gewebearten beschränkt sind, sind häufig mittels genetischer Routine-Diagnostik aus Blut nicht nachweisbar. Bei einigen Erkrankungen (wie z.B. den Phakomatosen Tuberöse Sklerose oder Neurofibromatose 1) kommt es vor, dass sich bei Patienten krankheitsverursachende Genveränderungen nicht im Blut, sondern nur direkt aus unmittelbar betroffenem Gewebe nachweisen lassen.

Chromosomenanalyse/array-CGH

Wenn das neurologische Krankheitsbild eine geistige Behinderung oder Mikrozephalie umfasst, sollte zusätzlich eine Diagnostik auf das Vorliegen einer Chromosomenveränderung erfolgen. Mit der klassischen Chromosomenanalyse können numerische sowie strukturelle Chromosomenveränderungen (oberhalb einer Größe von ca. 5–10 Millionen Basenpaaren, Mb) erkannt werden. Die array-CGH stellt eine feinstrukturelle Chromosomenanalyse dar, die auch submikroskopisch kleine Deletionen oder Duplikationen detektiert (ab ca. 50.000 Basenpaaren, 50 kb). Letztere können teilweise auch bereits im NGS identifiziert werden.

Multi-Gen-Tests mittels Next Generation Sequencing (NGS)

Mit dem Next Generation Sequencing kann heute eine Vielzahl an Genen parallel untersucht werden. Grundsätzlich wird nach aktuellem Stand der Diagnostik dabei eine sogenannte Whole-Exome-Sequenzierung durchgeführt. Das bedeutet, dass das gesamte Exom (alle kodierenden Bereiche des Genoms) sequenziert wird. Anschließend wird ein bestimmter Anteil dieser insgesamt fast 20.000 Gene analysiert.

Die Anzahl der analysierten Gene ist abhängig von der Symptomatik und kann stark variieren. Eine symptombezogene **Gen-Panel-Analyse im Rahmen einer Whole-Exome-Sequenzierung** ist sinnvoll bei genetisch heterogenen Krankheitsbildern (wenn Veränderungen in vielen verschiedenen Genen zu einer ähnlichen klinischen Symptomatik führen können). Beispiele für Gen-Panel sind Neuropathien, Hereditäre Spastische Paraplegien und Epilepsien. Eine aktuelle Liste der vom genetikum angebotenen Gen-Panels finden Sie auf unserer Homepage www.genetikum.de. Dabei sind wir seit dem 01.01.2021 nicht mehr darauf beschränkt, dass nur eine bestimmte Anzahl an Genen (< 25kb) untersucht werden darf; aktuell gibt es für die Anzahl und Größe an untersuchten Genen keine Begrenzung.

Die Auswahl der analysierten Gene kann auch mithilfe von Schlagwörtern erfolgen (sog. **HPO-Terms**, **h**uman **p**henotype **o**ntology), die die Symptome des Patienten erfassen. Jedem Schlagwort (bspw. Muskelatrophie, Epilepsie etc.) sind wiederum bestimmte Gene zugeordnet, die ursächlich für das entsprechende Symptom sein können.

Die Whole-Exome-Sequenzierung (WES) kann auch als Familienuntersuchung (**Trio-WES**) durchgeführt werden. Dabei werden neben dem Index-Patienten auch die Gensequenzen der nicht-betroffenen Eltern in die Analyse einbezogen. Der Vorteil einer Trio-Sequenzierung ist, dass das gesamte Exom durch den Abgleich mit den Daten der Eltern direkt auf Neumutationen sowie vererbte Genveränderungen untersucht werden kann. Dies ist momentan vor allem sinnvoll bei Vorliegen einer unspezifischen geistigen Behinderung und bei syndromalen Erkrankungen.

Im Rahmen solch breit angelegter Sequenzierdiagnostik wie dem WES sollte darüber aufgeklärt werden, dass neben ursächlichen genetischen Varianten auch Veränderungen gefunden werden können, deren Krankheitsbedeutung aktuell noch nicht geklärt ist (variants of uncertain significance, VUS). VUS erfordern zur Beurteilung der Krankheitsbedeutung weitere wissenschaftlich-diagnostische Erkenntnisse und sollten im Verlauf erneut bewertet werden, weshalb in der Regel eine Wiedervorstellung des Patienten nach einigen Jahren empfohlen wird. Außerdem können sich beim NGS auch genetische Zusatzbefunde ergeben, die eine gesundheitliche Relevanz für den Untersuchten haben können. Daher muss vor Durchführung einer solchen Diagnostik mit dem Patienten geklärt werden, ob eine Information über Zusatzbefunde erfolgen soll.

Gezielte Diagnostik

In einigen Fällen ist **aufgrund des molekulargenetischen Pathomechanismus** (z.B. Repeatverlängerung) eine andere Untersuchungsmethode als das NGS indiziert. So wird beispielsweise in nachfolgenden Fällen aktuell eine gezielte Diagnostik zur Abklärung durchgeführt. Diese kann sowohl einzeln oder bei Bedarf auch in Kombination mit einer Gen-Panel-Analyse durchgeführt werden. Bei bestimmten Verdachtsdiagnosen sollte die gezielte Diagnostik der breiter angelegten NGS-Diagnostik vorgezogen werden (siehe "Beispiele für ein diagnostisches Vorgehen").

Beispiele für gezielte Diagnostik

Verdachtsdiagnose	Pathomechanismus	Methode
Spinale Muskelatrophie (SMA)	Deletion von Exon 7/8 im SMN1-Gen	MLPA
Hereditäre Neuropathie mit Druckläsionen (HNPP)	Deletion des PMP22-Gen als häufigste Ursache	MLPA
Charcot-Marie-Tooth- Erkrankung Typ 1A	Duplikation des PMP22-Gen	MLPA
Myotone Dystrophien (DM1/DM2)	Repeatverlängerung im DMPK- bzw. ZNF9-Gen	Spezielle PCR/ Southern Blot
Fazio-Skapulo-Humerale Muskeldystrophie (FSHD1)	Verkürzung des D4Z4-Makrosatellitenrepeats	u.a. Southern Blot
Spinozerebelläre Ataxie (SCA) z.B. Typ 1,2,3,6,7,17	Repeatverlängerungen	Spezielle PCR
Friedreich-Ataxie	Repeatverlängerung im FXN-Gen	Spezielle PCR
Fragiles (X)-assoziiertes Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS)	Repeatverlängerung im FMR1-Gen	Spezielle PCR
Huntington-Erkrankung	Repeatverlängerung im HTT-Gen	Spezielle PCR

MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification; PCR, polymerase chain reaction

Familiär bekannte Mutationen, prädiktive Diagnostik

Auch bei Abklärung bzw. prädiktiver Diagnostik einer familiär bekannten Mutation ist eine gezielte Diagnostik indiziert (z.B. bei der Huntington-Erkrankung). Beachtet werden muss hierbei, dass eine prädiktive Diagnostik gemäß Gendiagnostikgesetz §10 Abs. 2 nur nach vorheriger genetischer Beratung durchgeführt werden darf. Eine prädiktive genetische Diagnostik bei Kindern ist in der Regel nicht erlaubt.

Wichtig: Für eine zielführende Diagnostik benötigen wir möglichst viele konkrete Angaben zur Symptomatik. Gern können auch bei der Probeneinsendung klinische Befunde beigelegt werden.



Beispiele für ein diagnostisches Vorgehen:

Polyneuropathien/Differentialdiagnose hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckläsionen (HNPP)

- PMP22 Duplikations- und Deletionsanalyse (MLPA-Diagnostik)
- 2. Gen-Panel-Diagnostik

Myotonien

- 1. Repeatdiagnostik DM1 und DM2
- 2. Gen-Panel-Diagnostik

CK-Erhöhung

- 1. DMD-Gen (MLPA-Diagnostik)
- 2. Gen-Panel-Diagnostik

Ataxien

- 1. Repeaterkrankungen (SCAs)
- 2. Gen-Panel-Diagnostik

MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification SCAs, spinozerebelläre Ataxien



Quellen

Zech et al., Exomdiagnostik in der Neurologie 01/2019

Unsere Ärzte, Ihre Ansprechpartner für Neurogenetik

Dr. med. Karl Mehnert Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Birgit Zirn Dr. med. Gabriele du Bois Helena Böhrer-Rabel Dr. med. Silke Hartmann Dr. med. Maren Wenzel Dr. med. Guntram Borck PD Dr. med. Wolfram Klein Dr. med. Anna Lena Burgemeister Dr. med. Ina Ulrich Dr. med. Laura von der Heyden Dr. med. Alina Henn Dr. med. Cord-Christian Becker Dr. med. Hans-Martin Büttel Dr. med. univ. Veronika Bach Dr. med. Verena Pfaff-Sommer Ann-Kathrin Tschürtz Anastasia Gazou

Kontaktdaten für die Genetische Sprechstunde am genetikum

Neu-Ulm: Telefon 0731-98 49 00 **Stuttgart:** Telefon 0711-22 00 92 30 **München:** Telefon 089-24 20 76 70

info@genetikum.de www.genetikum.de Unser Diagnostik-Support ist täglich von 9.00 bis 16.00 Uhr für Sie erreichbar

0731 - 98 49 05 0

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 unter www.genetikum.de/genial abonnieren oder uns eine E-Mail senden an genial@genetikum.de.



