genetikum

Neurogenetik

Genetik für Neurologie und Psychiatrie
Fachinformation für Ärzte

Stand: Februar 2025

Liebe Kolleginnen & Kollegen,

gerne möchten wir Ihnen mit vorliegender ärztlicher Fachinformation wesentliche Auskünfte zu genetischen Fragestellungen in der **Neurologie** geben und veranschaulichen, inwieweit das genetikum Sie bei der genetischen Diagnostik, der Interpretation der genetischen Befunde und Ableitung möglicher Konsequenzen und Empfehlungen für den Patienten und seine Familie unterstützen kann. Basierend auf unserer umfassenden medizinisch-wissenschaftlichen Expertise verstehen wir uns als Ihr Partner für alle humangenetischen Fragestellungen und unterstützen Sie bei der Betreuung Ihrer Patienten mit einem umfangreichen Leistungsspektrum. Dazu gehören:

1. Fundierte fachspezifische Befunde
2. Kollegialer, interdisziplinärer Dialog und konsiliarische Zusammenarbeit
3. Bereitstellung von Patientenflyern und ärztlichen Fachinformationen zu genetischbedingten Fragestellungen

Mit unseren Medizinischen Versorgungszentren und integrierten Laboratorien stehen wir Ihnen an drei Haupt-Standorten in Süddeutschland und wo sinnvoll möglich auch über eine Videoberatung zur Verfügung. Die Kolleginnen und Kollegen freuen sich über Ihre Kontaktaufnahme.

1. Genetische Diagnostik in der Neurologie

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 einer genetischen Diagnostik (z. B. eine Stufendiagnostik) kann bei Bedarf in Rücksprache mit dem Humangenetiker erfolgen, da bei der (neuro-)genetischen Diagnostik diverse Herausforderungen bestehen können.

Next Generation Sequencing (NGS)/ Whole Exome Sequenzierung (WES)

Beim Next Generation Sequencing wird eine Vielzahl an Genen parallel untersucht. In der aktuellen Routinediagnostik wird dabei in der Regel eine symptombasierte Auswertung im Rahmen einer Whole Exome Sequenzierung (WES) durchgeführt, bei dem die kodierenden Bereiche der Gene (= Exom) sequenziert werden. Eine entsprechende Untersuchung ist dann sinnvoll, wenn für ein Krankheitsbild oder Symptom Veränderungen in verschiedenen Genen als Ursache in Frage kommen.

In einer **Gen-Panel-Analyse** werden (nach Durchführung eines WES) Gene analysiert, die mit einem bestimmten Krankheitsbild/ Symptom, beispielsweise einer Epilepsie, assoziiert sind. Die Anzahl der analysierten Gene ist abhängig von der Erkrankungsgruppe und variiert stark. Gegebenenfalls kann die Auswahl der analysierten Gene auch mithilfe von Schlagwörtern erfolgen (sogenannte **HPO-Terms**, human phenotype ontology), die die Symptome des Patienten erfassen. Jedem Schlagwort (Muskelatrophie, Epilepsie etc.) sind wiederum bestimmte Gene zugeordnet, die ursächlich für das entsprechende Symptom sein können.

Das WES kann auch als Familienuntersuchung **(Trio-WES)** durchgeführt werden. Dabei werden neben dem Index-Patienten auch die Gensequenzen der Eltern in die Analyse einbezogen. Dabei können insbesondere Neumutationen (de novo Varianten) nachgewiesen werden.

Mit dem Patienten sollte vorab besprochen werden, dass im Rahmen solch groß angelegter Analysen eine Menge genetischer Daten erhoben werden und Abweichungen vom Referenzgenom (Varianten) nicht immer mit einem Krankheitswert einhergehen. Je mehr Gene analysiert werden, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass Varianten detektiert werden, deren Krankheitsrelevanz zum aktuellen Wissensstand nicht genau beurteilt werden kann (Varianten unklarer Signifikanz/ VUS/ Klasse 3 Varianten). Diese sollten im Verlauf reevaluiert werden. Zudem können sich im Rahmen des WES auch genetische **Zusatzbefunde** mit klinischer Relevanz ergeben. Der Patient sollte vorab bestimmen, ob er über solche Zusatzbefunde informiert werden möchte oder nicht (und dies entsprechend auf dem Probeneinsendeformular ankreuzen).

Gezielte Einzelgen-Diagnostik

Auch die gezielte Einzelgen-Diagnostik kommt weiterhin zum Einsatz, weil aktuell nicht alle genetischen Veränderungen mittels NGS detektiert werden können (bspw. “Repeat-Erkrankungen”).

Eine gezielte Einzelgen-Diagnostik erfolgt auch, wenn beim zu untersuchenden Patienten eine spezifische Verdachtsdiagnose vorliegt oder in der Familie eine krankheitsverursachende (familiäre) Genveränderung bekannt ist und diese abgeklärt werden soll.

2. Beispiele für die genetische Diagnostik bei neurologischen Erkrankungen

Allgemeine wichtige Hinweise zum diagnostischen Vorgehen:

- Die diagnostischen Schritte sind von verschiedenen Faktoren (klinische Symptomatik, Manifestationsalter, Familienanamnese, ...) abhängig
- Folgende Aufführung der diagnostischen Beispiele stellen keine vorgegebene Reihenfolge oder vollständige Auflistung dar
- In manchen Fällen ist eine Stufendiagnostik sinnvoll
- Gerne stehen wir Ihnen beratend zur Seite, Tel. 0731-1461-00

Übersicht unserer diagnostischen Methoden

Muskeldystrophien (mit erhöhten CK-Werten)

- Dystrophinopathien: MLPA-Analyse im DMD-Gen (X-chromosomal) zur Abklärung von exonübergreifenden Duplikationen und Deletionen
-
- Gen-Panel-Analyse im Rahmen einer Whole-Exome Sequenzierung

Muskeldystrophien

- 5q-assoziierte SMA: MLPA-Analyse im SMN1-Gen zur Abklärung einer Deletion der Exone 7 und 8
- Spinobulbäre Muskelatrophie Typ Kennedy: CAG-Repeatanalyse im AR-Gen (X-chromosomal)
- Gen-Panel-Analyse im Rahmen einer Whole-Exome Sequenzierung

Myotonien

- Myotone Dystrophie Typ 1: CTG-Repeatanalyse im DMPK-Gen
- Myotone Dystrophie Typ 2: CCTG-Repeatanalyse im CNBP-Gen
- Sequenzanalyse der Gene CLCN1 und SCN4A und ggf. weiterer Gene

Weitere Myopathien

- Gen-Panel-Analyse im Rahmen einer Whole-Exome Sequenzierung

Hereditäre Sensomotorische Neuropathien (HMSN, Charcot-Marie-Tooth), Hereditäre motorische Neuropathie mit Neigung zu Drucklähmungen (HNPP):

- HMSN/ HNPP: MLPA-Analyse im PMP22-Gen
- Ggf. Sequenzanalyse des PMP22-Gens (bei V. a. HNPP)
- Gen-Panel-Analyse im Rahmen einer Whole-Exome Sequenzierung

Ataxien

- Spinocerebelläre Ataxien (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17): Repeatanalyse in den entsprechenden Genen
- Friedreich-Ataxie: GAA-Repeatanalyse im FXN-Gen
- Fragiles X-assoziiertes Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS): CGG-Repeat-analyse im FMR1-Gen (X-chromosomal)
- CANVAS (Zerebelläre Ataxie, Neuropathie, vestibuläre Areflexie-Syndrom): AAGGG-Repeatanalyse im RFC1-Gen
- Gen-Panel-Analyse im Rahmen einer Whole-Exome Sequenzierung

Hereditäre Spastische Paraplegie

- Gen-Panel-Analyse im Rahmen einer Whole-Exome Sequenzierung

Neurodegenerative Erkrankungen

- Huntington- Erkrankung (Huntington Disease/ HD): CAG-Repeatan-alyse im HTT-Gen
- Amyotrophe Lateralsklerose: GGGGCC-Repeatanalyse im C9orf72-Gen
- Gen-Panel-Analyse im Rahmen einer Whole Exome Sequenzierung

Dementielle Erkrankungen

- GGGGCC-Repeatanalyse im C9orf72- Gen
- Gen-Panel-Analyse im Rahmen einer Whole Exome Sequenzierung

Parkinson

- Gen-Panel-Analyse im Rahmen einer Whole Exome Sequenzierung

3. Vorgehen bei Verdacht auf eine (neuro-) genetische Erkrankung

Einsendung der Blutprobe (5-10 ml EDTA-Blut) eines symptomatischen Patienten:

Für eine optimale symptombasierte Auswertung der Whole Exome Sequenzierung/ Gen-Panel-Analyse benötigen wir von Ihnen möglichst viele Angaben zur Klinik, wie:

- **Beginn und Verlauf der Symptomatik**
- **Lokalisation: proximal/ distal**
- **Vorbefunde (bspw. ENG/ EMG/ CK-Wert/ Muskelbiopsie/ externe genetische Befunde)**
- **Zusätzliche Symptomatik/ Vorerkrankungen**
- **Ethnische Herkunft**
- **Weitere Betroffene/ genetische Vorbefunde in der Familie**

Die Probeneinsendeformulare können Sie über unsere Homepage **www.genetikum.de** abrufen. Gerne können Sie auch für eine Zusendung von Unterlagen und Blutentnahme-Sets Kontakt zu uns aufnehmen. Gerne stehen wir Ihnen beratend zur Seite,
Tel. 0731-1461-00.

Die Kosten der genetischen Diagnostik werden in der Regel von der gesetzlichen und privaten Krankenversicherung übernommen. Bei privat versicherten Patienten verschicken wir gerne vorab Kostenvoranschläge zur Klärung der Kostenübernahme.

Eine genetische Untersuchung belastet nicht das Laborbudget des niedergelassenen Arztes.

Gerne können Sie Ihre Patienten auch zur „Genetischen Beratung“ bzw. genetischen Mitbeurteilung in unsere Sprechstunde überweisen:

Indikationen

- Jeder symptomatische Patient bei Verdacht auf eine genetische Ursache
- Nach auffälligem Befund einer genetischen Diagnostik
- Abklärung einer familiär bekannten Genveränderung
- Frage nach eigenem Erkrankungsrisiko für familiär bekannte Erkrankungen
- Obligat bei prädiktiver Diagnostik asymptomatischer Personen (Ausnahme: fachgebundene Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen)

Wie läuft eine genetische Beratung ab?

- Ausführliche Erhebung von Eigenanamnese (wichtig: Vorbefunde) und Familienanamnese (Stammbaum über mindestens drei Generationen)
- Ausführliche Aufklärung über die genetische Diagnostik und mögliche Konsequenzen
- Veranlassung der genetischen Diagnostik unter Berücksichtigung von Differentialdiagnosen
- Ausführliche Befundbesprechung
- Ggf. weitere Anbindung des Patienten (z. B. Psychotherapie, Fachärzte/ Zentren, Selbsthilfe)

Patientenfälle

Nachfolgend haben wir für Sie drei Patientenfälle konstruiert um mögliche Fragestellungen, Untersuchungen als auch Befunde aufzuzeigen.

Fall 01

Eigenanamnese

4-jähriger Patient mit motorischer Entwicklungsverzögerung, erhöhtem CK-Wert (>1000 U/l), Pseudohypertrophie der Waden, auffälligem Gangbild

Durchgeführte Untersuchung

MLPA-Analyse im DMD-Gen zur Abklärung exonübergreifender Deletionen oder Duplikationen

Ergebnis und Beurteilung

In der MLPA-Analyse waren die Exons 48-52 im DMD-Gen nicht nachweisbar. Alle anderen Exons im DMD-Gen waren nachzuweisen. Eine Deletion der Exons 48-52 verschiebt den Leserahmen des DMD-Gens. Daher führt eine solche Deletion in der Regel zu einer Muskeldystrophie vom Typ Duchenne. Damit konnte die klinische Verdachtsdiagnose einer Dystrophinopathie molekulargenetisch bestätigt werden.

Fall 02

Eigenanamnese

26-jährige Patientin, Hohlfüße beidseits, Polyneuropathie

Durchgeführte Untersuchung

MLPA-Analyse im PMP22-Gen zur Abklärung einer Duplikation bzw. Deletion im PMP22-Gen

Ergebnis und Beurteilung

In der MLPA-Analyse konnten drei Genkopien des PMP22-Gens nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der MLPA-Analyse bestätigen den klinischen Verdacht einer HMSN Typ 1 infolge einer heterozygoten Duplikation des PMP22-Gens.

Fall 03

Eigenanamnese

30-jährige Patientin, Myotonie

Durchgeführte Untersuchung
1. Stufe

Myotone Dystrophie Typ 1 (DM1) und
Myotone Dystrophie Typ 2 (DM2)

Ergebnis und Beurteilung

unauffällig

2. Stufe

Abklärung von Veränderungen in den Genen CLCN1 und SCN4A

Ergebnis und Beurteilung

Nachweis einer heterozygoten pathogenen Veränderung im SCN4A-Gen. Damit konnte die klinische Verdachtsdiagnose einer Natriumkanal-Myotonie molekulargenetisch bestätigt werden.

Entscheidungshilfe

Sind die Indikationskriterien für eine Diagnostik klar?

Ja

- Probeneinsendeformular Postnatal S/L ausfüllen
- Blut abnehmen
- Formular und Blutprobe zu uns senden

Start der Diagnostik

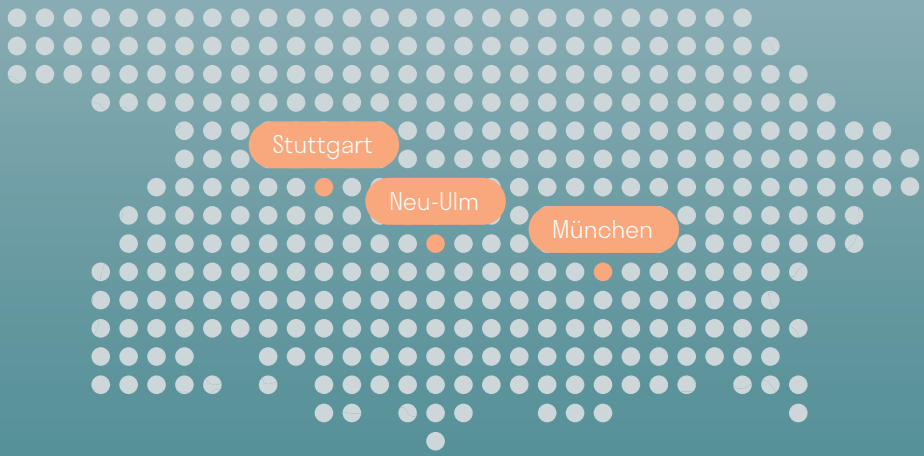
Erstellung des Befundes

Nein

Rufen Sie uns an.
Wir klären Sie gerne auf.

Wenn Indikations-kriterien zutreffen

Befundmitteilung



Unsere Standorte

Für eine persönliche genetische Sprechstunde stehen wir Ihnen an folgenden Standorten und mit einer digitalen Sprechstunde zur Verfügung. Sprechen Sie uns gerne an:

Stuttgart
Lautenschlagerstr. 23
70173 Stuttgart
T 0711 36 086-0

Neu-Ulm
Wegenerstr. 15
89231 Neu-Ulm
T 0731 14 610-0

München
Sendlinger Str. 37
80331 München
T 089 69 31 92-0

E info@genetikum.de

W www.genetikum.de

---

genetikum