

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Crashkurs Neurogenetik // Crash

Course Neurogenetics

Zimprich F, Krenn M, Zimprich A

Hilger E

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2019; 20 (1), 6-18

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025
1.–4. Juni
HANNOVER

www.dgnc-kongress.de

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



© CIM Deimer Deque/Kosch/KARL70
Bavaria/THP/Alto/Alto | Stock Adobe

Crashkurs Neurogenetik

F. Zimprich, M. Krenn, A. Zimprich, E. Hilger

Kurzfassung: Wie kaum eine andere Disziplin in der Medizin ist die Neurologie von genetischen Erkrankungen geprägt, die sowohl als einfache monogene, aber auch als komplexe polygene Syndrome in Erscheinung treten. Allerdings konnten diese Erkrankungen in der Vergangenheit durch deren enorme phänotypische und genetische Heterogenität sowie bedingt durch technische Einschränkungen nicht oder nur mit großem Aufwand abgeklärt werden. Mit den zunehmenden Möglichkeiten der modernen Genetik sind neurogenetische Erkrankungen nun leichter denn je auch in der klinischen Routine einer korrekten Diagnose zugänglich.

Der vorliegende Artikel versucht, einen für die genetische Abklärung in der klinischen Praxis notwendigen Überblick über relevanten

Grundbegriffe zu geben, stellt eine Auswahl wichtiger neurogenetischer Erkrankungen im Stichwortform dar und bespricht rechtliche Grundlagen der genetischen Diagnostik in Österreich

Schlüsselwörter: Genetische Erkrankungen, neurologische Erkrankungen, genetische Diagnostik

Abstract: Crash Course Neurogenetics. Clinical neurology is characterized more than other areas in medicine by genetic diseases, in the shape of either simple monogenic or complex polygenic syndromes. Due to phenotypic and

genetic heterogeneity and technical limitations these diseases were often difficult to diagnose in the past. Given the expanding possibilities of modern genetic techniques and knowledge neurogenetic diseases can now be increasingly elucidated in a clinical routine setting.

The present article tries to give an overview over basal concepts relevant for a genetic diagnostic workup, it presents a selection of important neurogenetic diseases and introduces the reader to the legal foundations for diagnosing genetic diseases in Austria. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2019; 20 (1): 6–18.**

Keywords: Genetic diseases, nervous system diseases, genetic testing

Der vorliegende Artikel ist in erster Linie als ein Überblick gebendes Neurogenetik-Repetitorium für klinisch tätige Mediziner/Neurologen ohne genetischen Schwerpunkt gedacht und spiegelt ein Seminar wider, das im Rahmen der österreichischen Facharztprüfung regelmäßig abgehalten wird.

1. Grundlegende Konzepte

Bedeutung der Genetik in der klinischen Neurologie

Im Bereich der Genetik wurden in den letzten Jahrzehnten – sowohl die Grundlagenforschung als auch die Diagnostik und Therapie betreffend – enorme Fortschritte erzielt. Die direkte Anwendung des dadurch generierten Wissens im Routinealltag klinisch tätiger Ärzte wird zunehmend Realität, sodass ein Verständnis der genetischen Grundlagen mehr denn je gefordert ist. Dies gilt besonders für das Fach Neurologie, das wie kaum eine andere Disziplin von genetischen Erkrankungen geprägt ist.

Am einen Ende des Spektrums stehen die sogenannten **monogenen Erkrankungen**, die durch Veränderungen in einem einzelnen Gen hervorgerufen werden und deren Vererbung den Mendel'schen Gesetzen folgt. Hierbei handelt es sich zumeist um seltene Erkrankungen, die als Summe jedoch einen beträchtlichen Anteil der neurologischen Krankheiten im klinischen Alltag ausmachen und oft als „Orphan“ oder „Rare Diseases“ bezeichnet werden (z. B. myotone Dystrophie, Chorea Huntington etc.). Am anderen Ende des Spektrums liegen die insgesamt deutlich häufigeren **polygenen bzw. multifaktoriellen Erkrankungen**, wie zum Beispiel die komplexen idiopathischen Epilepsien. Hier wird angenommen, dass sich das Zusammenspiel von Veränderungen in mehreren, zumeist noch unbekannt Genen zusammen mit Umweltfaktoren

krankheitsverursachend auswirkt. Im Gegensatz zu monogenen Erkrankungen sind komplexe genetische Erkrankungen noch kaum einer klinischen Routinediagnostik zugänglich.

Grundbegriffe

Eine chemisch stabile Speicherung von genetischen Informationen ist eine wesentliche Voraussetzung für Leben an sich. In Eukaryonten, wie dem Menschen, ist die Erbinformation als kompakte Struktur in Form von Desoxyribonukleinsäure (DNA) im Zellkern gespeichert. Ihre Grundstruktur besteht in einer Alpha-Doppelhelix mit zwei antiparallelen, sich umwindenden und komplementären Nucleotidsträngen (lineare Sequenz der Nucleotide mit den Basen Adenin, Guanin, Cytosin, Thymin), die über Wasserstoffbrücken (G-C und A-T) miteinander in Verbindung stehen. Die Basenabfolge der DNA bestimmt den genetischen Code, sodass jeweils drei Basen (Basentriplett) eine Aminosäure bestimmen. Die DNA ist innerhalb des Zellkerns in Chromosomen organisiert, die wiederum aus etwa gleich langen DNA-Molekülen und „Verpackungsproteinen“ (Nucleosomen) bestehen. Die Organisationseinheit der Chromosomen gewährleistet eine effiziente Replikation und Weitergabe an Tochterzellen bei der Vererbung.

Der Mensch besitzt einen diploiden Chromosomensatz (46 Chromosomen), bestehend aus 22 Autosomenpaaren und einem Paar Geschlechtschromosomen (XX bei der Frau und XY beim Mann). Jedes Chromosom besteht dabei aus einem langen DNA-Molekül mit tausenden Genen.

Gene sind Untereinheiten der DNA, die meist Informationen für Proteine enthalten. Dabei besteht jedes einzelne Gen aus Bereichen, die direkt in Proteine umgewandelt werden, den sogenannten Exons, und Bereichen, die nicht für Proteine kodieren, den sogenannten Introns. Das Genom, die Gesamtheit der chromosomalen DNA, enthält ca. 20.000 bis 25.000 Gene. Von den etwa 3 Milliarden Basenpaaren des Genoms kodieren nur ungefähr 2 % für Exons. Die Anzahl und das Verhältnis von Introns zu Exons unterliegt von Gen zu Gen einer großen Schwankungsbreite.

Eingelangt am 18.04.2018, angenommen nach Review am 15.11.2018, Pre-Publishing Online am 11.01.2019

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Fritz Zimprich, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: friedrich.zimprich@meduniwien.ac.at

Neben der DNA spielen Ribonukleinsäuren (RNA) eine molekularbiologisch entscheidende Rolle. RNA ist im Gegensatz zur DNA einzelsträngig und enthält anstelle von Thymin die Base Uracil. Es existieren unterschiedliche RNA-Typen mit einem breiten Spektrum an Funktionen. So fungiert eine Messenger-RNA (mRNA) als Boten-RNA in der Proteinsynthese (Zwischenstufe zwischen DNA und Polypeptid), wohingegen die ribosomale RNA (rRNA) am Aufbau der Ribosomen, dem Ort der Translation oder Proteinsynthese (siehe unten), beteiligt ist. Die Transfer-RNA (tRNA) transportiert Aminosäuren zu diesen Ribosomen. Es existieren viele weitere RNA-Subformen (snRNA, miRNA etc.), die diverse regulatorische und teilweise noch unbekannte Funktionen übernehmen.

Der Weg vom Gen zum Protein

Für die Entstehung von Proteinen aus DNA-Sequenzen sind vereinfacht gesprochen zwei Schritte notwendig. Im ersten dieser Schritte, der **Transkription**, entsteht aus einem Gen die mRNA, die wiederum die Aufgabe hat, genetische Information aus dem Zellkern zu den Ribosomen, dem Ort der Proteinbiosynthese, zu transportieren. Das Ablesen der DNA erfolgt dabei nur an einem der beiden DNA-Stränge, nämlich dem kodogenen Strang. Dieser Prozess findet innerhalb des Zellkerns statt. Die dadurch mit Hilfe von bestimmten Enzymen (Polymerasen) entstehende mRNA enthält sowohl Exons und Introns und muss nach der Transkription dementsprechend modifiziert werden. Chemische Modifikationen der mRNA wie das Anfügen einer CAP-Struktur oder die Poly-Adenylierung beeinflussen die RNA-Stabilität und somit die Menge an Protein, die in weiterer Folge entsteht.

Ein weiterer wichtiger Teil dieser posttranskriptionellen Modifikation ist das Spleißen, ein Prozess, bei dem die nicht kodierenden Intronsequenzen herausgeschnitten werden. Erst danach liegt eine reife mRNA vor, die schließlich den Zellkern verlassen kann. Ein essentieller Modifikationsvorgang dabei ist das alternative Spleißen, welches ermöglicht, dass ein einziges Gen unterschiedliche Proteinprodukte hervorbringen kann. Rund ein Drittel aller Gene verfügt über diese Möglichkeit. In diesem Prozess entscheidende Mechanismen sind das Überspringen von Exons (Exon-Skipping) oder das Beibehalten bestimmter Introns (Intron-Retention).

Der zweite zentrale Schritt in der Entstehung eines Proteins besteht in der **Translation**, welche an den Ribosomen im Zytoplasma erfolgt. Dieser Prozess wird durch ein komplexes Zusammenspiel unzähliger Makromoleküle realisiert und grob in drei Phasen unterteilt: Die erste Phase, die *Initiation*, startet mit Hilfe einer spezifischen Erkennungssequenz (AUG). Die zweite Phase wird als *Elongation* bezeichnet und besteht in der Aneinanderreihung von Aminosäuren zu einem Polypeptid/Protein. Schließlich folgt die *Termination*, sobald ein Stopp-Codon (UGA, UAA oder UAG) erreicht wird. Die Proteinsynthese wird beendet und das entstandene Protein freigesetzt.

In diesem Prozess entstandene Proteine können bereits voll funktionsfähig sein. In anderen Fällen ist jedoch ähnlich wie bei der mRNA eine chemische Abänderung im Sinne einer posttranslationalen Modifikation notwendig, um zur vollen Funktionsfähigkeit zu führen.

Krankhafte Veränderungen der DNA (Mutationen)

Für die Kliniker relevant sind vor allem Veränderungen des genetischen Materials, die Erkrankungen auslösen können. Diese Veränderungen bezeichnet man als Mutationen, wobei man Keimbahnmutationen, die in allen Körperzellen vorliegen und weiter vererbt werden, von somatischen Mutationen unterscheidet, die plötzlich entstehen und nur in einem begrenzten Anteil der Körperzellen vorliegen. Je nach der zugrunde liegenden Strukturveränderung können diese Veränderungen wiederum in 3 Gruppen unterteilt werden:

- (i) Von **Genommutationen** oder numerischen Aberrationen spricht man, wenn eine abweichende Anzahl an Chromosomen, eine sogenannte Aneuploidie vorliegt (wie z. B. bei der Trisomie 21 – Down-Syndrom).
- (ii) **Chromosomale Mutationen** oder strukturelle Aberrationen, die auf Englisch auch als „copy number variations“ (CNVs) oder „structural variations“ (SV) bekannt sind. Diese sind durch grobe subchromosomale Strukturveränderungen charakterisiert, die bis zu mehreren Millionen Basen (MB) umfassen können. Nennenswerte Vertreter dieser Untergruppe sind Deletionen (Verlust eines Chromosomenabschnitts), Duplikationen (Verdoppelung bestimmter Abschnitte), Insertionen (zusätzlich vorhandenes Material) oder Translokationen (Umlagerung eines Abschnitts von einem auf ein anderes Chromosom).
- (iii) Des Weiteren können pathologische Veränderungen auf ein oder mehrere benachbarte Nukleotide begrenzt sein. In diesem Fall spricht man von **Genmutationen**, die für die klinische Genetik bei Erwachsenen vermutlich die wichtigste Art von Mutationen darstellen. Hier kann es wie bei den strukturellen Aberrationen auch auf Nukleotidebene sowohl zu Deletionen oder Duplikationen kleinerer Bereiche innerhalb eines Gens kommen. Wenn nur ein einzelnes Nukleotid betroffen ist, spricht man dabei von Punktmutationen. Je nach Veränderung der genetischen Sequenz kommt es zu unterschiedlichen Konsequenzen. Wenn eine Mutation innerhalb eines kodierenden Bereiches zu einem Aminosäure-Austausch führt, spricht man von einer Missense-Mutation, wenn die direkte Folge der Mutation ein Stopp-Codon ist, bezeichnet man diese als Nonsense-Mutation. Wenn sich das Leseraster des genetischen Codes verschiebt, spricht man von Frameshift-Mutationen. Oft ist nicht klar, ob eine Basenabweichung von der Normsequenz pathologische Konsequenzen hat, in diesem Fall spricht man auch häufig nur von Varianten oder **Polymorphismen** (anstatt von Mutationen), bzw. SNV („single nucleotide variants“) oder SNP („single nucleotide polymorphisms“).

Eine bestimmte Gruppe an wichtigen neurogenetischen Erkrankungen zeichnet sich durch Wiederholungen der gleichen Sequenz aus (zumeist Triplet-Repeats, d.h. drei Basen sind wiederholt, z. B. Chorea Huntington, myotone Dystrophie, spinocerebelläre Ataxien etc.). Diese Erkrankungen werden folglich auch als (Trinukleotid-) **Repeaterkrankungen** bezeichnet.

Ein weiterer wesentlicher Aspekt besteht in der Korrelation zwischen der Veränderung auf Genebene (Genotyp) und dem dadurch entstehenden klinischen Bild (Phänotyp). Es gilt zunächst zu beachten, welche Auswirkung eine genetische Variante auf die Entstehung eines bestimmten Proteinproduktes hat.

Tabelle 1: Wichtige Vertreter neurogenetischer Erkrankungen unterteilt nach Mendel'schen Erbgängen

Autosomal-dominant	Autosomal-rezessiv	X-chromosomal
Chorea Huntington	Morbus Wilson	Duchenne-Muskeldystrophie
Myotone Dystrophie Typ 1 und 2	Spinale Muskelatrophie	Becker-Kiener-Muskeldystrophie
Neurofibromatose Typ 1 und 2	Friedreich-Ataxie	Morbus Fabry
HMSN I (Charcot-Marie-Tooth)	Morbus Gaucher	X-Adrenoleukodystrophie
Tuberöse Sklerose Typ 1 und 2	Metachromatische Leukodystrophie	

Einerseits entstehen durch manche Mutationen Produkte, die eine schädliche Auswirkung haben („**toxic gain of function**“), andererseits können Mutationen zu einem Funktionsverlust des Proteins führen („**loss of function**“).

Mendel-Erbgänge und komplexe Genetik

Im 19. Jahrhundert konnte Johann Gregor Mendel erstmals anhand seiner Experimente mit Erbsen zeigen, dass bestimmte genetisch determinierte Charakteristika in der Vererbung von einer Generation auf die nächste festen Regeln folgen, den sogenannten Mendel'schen Gesetzen. Diese lassen sich heute auf die Vererbung monogener Erkrankungen – also Erkrankungen, bei denen Veränderungen in einem Gen bereits zur klinischen Symptomatik führen – umsetzen.

Dazu gilt es zu verstehen, dass jedes Gen in Form zweier Varianten vorliegt (eine vom Vater und eine von der Mutter). Diese Varianten eines Gens bezeichnet man als **Allele**. Wenn die beiden Allele eines Gens in gleicher Form vorliegen, ist der Träger dafür homozygot, im Falle eines Unterschiedes der beiden Allele heterozygot. Wenn ein Allel im heterozygoten Zustand bereits im Stande ist, den Phänotyp zu bestimmen, spricht man von einem dominanten Allel. Dies trifft in analoger Form auch auf genetische Erkrankungen zu. So sind im Umkehrschluss in bestimmten Fällen Mutationen auf einem Allel ausreichend, um zur Erkrankung zu führen (Tabelle 1). Als Konsequenz ergibt sich für **autosomal-dominante** Erkrankungen eine Wahrscheinlichkeit von 50 %, die Pathologie an seine Nachfahren weiter zu vererben. **Autosomal-rezessive** Erkrankungen hingegen führen nur dann zu einem klinisch manifesten Syndrom, wenn beide Allele in veränderter Form vorliegen. Wenn es sich dabei nicht um die gleiche Art der Veränderung handelt, sondern auf jedem Allel eine andere Mutation, spricht man von „compound“-heterozygoter Vererbung. Sollten beide Eltern heterozygote Träger des krankheitsverursachenden Allels sein (und somit klinisch gesund), liegt die Wahrscheinlichkeit, ein manifest krankes Kind zu bekommen, bei 25 %.

Autosomal-rezessiv werden zahlreiche Stoffwechselerkrankungen vererbt, ein besonders hohes Risiko besteht naturgemäß bei konsanguinen (blutsverwandten) Partnerschaften. Betrachtet man Stammbäume von Familien mit autosomal-rezessiven Erkrankungen, werden typischerweise in Bezug auf manifeste Erkrankung Generationen übersprungen. Abgesehen von den Autosomen können krankheitsverursachende Mutationen auch am X-Chromosom liegen. So sind bei X-chromosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen (wie der Duchenne-Muskeldystrophie) Frauen stets Überträgerinnen, aufgrund des immer vorhandenen zweiten X-Chromosoms kommt es jedoch üblicherweise nicht zum Ausbruch der Erkrankung. Da Männer hingegen kein zweites X-Chromosom besitzen (Hemizygotie), wird bei ihnen die Erkrankung

schließlich manifest. Die Y-chromosomale Vererbung ist im klinischen Kontext vernachlässigbar, da de facto kaum krankheitsverursachende Gene am Y-Chromosom liegen.

Im klinischen Alltag sind die Zusammenhänge zwischen Genotyp und Phänotyp häufig deutlich komplexer und die erwähnten Mendel'schen Regeln sind nicht eins zu eins umsetzbar. Vor allem häufige Erkrankungen wie Epilepsien oder neurodegenerative Erkrankungen unterliegen einer **komplexen genetischen Architektur**, oft mit polygener oder multifaktorieller (auch nicht-genetische Faktoren sind entscheidend für den Ausbruch) Ätiologie. Häufig sind mehrere Träger einer Mutation klinisch unterschiedlich schwer betroffen, in diesen Fällen spricht man von **variabler Expressivität**. Wenn manche Träger einer grundsätzlich krankheitsauslösenden Mutation überhaupt keine klinischen Symptome ausprägen, wird dies als reduzierte oder **unvollständige Penetranz** bezeichnet. In manchen Fällen kann die Penetranz auch alters- oder generationsabhängig sein. So zeigen beispielsweise Patienten mit einer Huntington-Krankheit in der Regel im Kindesalter keinerlei Beschwerden und die Symptomatik nimmt mit dem fortschreitenden Alter zu. Ebenso sind Folgegenerationen schwerer betroffen, weil die Anzahl der Triplet- (CAG-) Repeats von einer Generation zur nächsten zunimmt, man spricht vom Phänomen der **Antizipation**.

Die bisher erwähnten Beispiele setzen voraus, dass die Eltern eines genetisch kranken Kindes entweder auch an einer genetischen Erkrankung leiden oder zumindest Anlageträger für diese sind. Allerdings beobachtet man immer wieder, dass Kinder (sowohl genetisch als auch klinisch) gesunder Eltern an einem autosomal-dominanten genetischen Syndrom leiden. In diesem Fall könnte die Veränderung in dieser Generation neu entstanden sein, man spricht von einer **de novo-Mutation**. Eine andere Erklärung für die erwähnte Beobachtung gesunder Eltern trotz dominanter Mutation ist das Phänomen der inkompletten oder reduzierten Penetranz, d.h. dass die Mutation zwar vorhanden ist, aber nicht zwangsläufig zum Ausbruch der Erkrankung führt. Man vermutet, dass Umweltfaktoren oder andere Gene eine modifizierende Rolle spielen.

■ 2. Genetische Tests in der klinischen Praxis

Allgemeine Punkte zur Wahl genetischer Tests

Aus der oben dargestellten Komplexität des molekularbiologischen Substrats für neurogenetische Erkrankungen ergibt sich auch die Notwendigkeit für sehr unterschiedliche diagnostische Methoden für deren Nachweis. Tabelle 2 gibt einen kurzen Überblick über die wichtigsten Methoden. Es ist für den Kliniker wichtig, die wesentlichen Indikationen und Grenzen der einzelnen Testmethoden zu kennen, um so, je nach der

Tabelle 2: Wichtige Techniken in der genetischen Diagnostik**Real-Time-PCR**

Detektion einer vorher definierten einzelnen Punktmutation oder Einzelbasenvariation. Am gebräuchlichsten ist die so genannte „Taqman“-Technologie. Nachteil: Die Methode muss auf jede Mutation angepasst und ausgetestet werden. Vorteil: Wenn, etabliert, ist die Mutationsdetektion sehr schnell, verlässlich und günstig.

Repeat-primed-PCR

Spezielle Anwendung der PCR-Technologie, um Repeatwiederholungen zu detektieren. Die Technik muss für jede Repeatmutation eigens angepasst werden. Es kann nur das Vorhandensein einer pathologischen Verlängerung, nicht jedoch die genaue Größe der Verlängerung detektiert werden. Die Größe einer Repeatwiederholung kann mittels Southern Blot ermittelt werden.

Southern Blot

Erlaubt die Detektion von jedweder chromosomaler Abberation inkl. CNVs in einer Auflösung von wenigen hundert bp bis ca. 20 kb. Nachteil: sehr aufwendiges Verfahren; muss an jede Mutation eigens angepasst werden. Diagnostischer Einsatz in erster Linie bei der exakten Bestimmung der Größe von Repeatwiederholungen.

Sanger-Sequenzierung

Gold-Standard der Sequenzierung einer DNA-Sequenz, geeignet für Einzel-Gen-Analysen. Vorteil: Etablierte verlässliche Technologie. Nachteil: Sehr teuer, wenn viele exonische Bereiche sequenziert werden müssen.

NGS (Next generation Sequencing)

Überbegriff für alle Formen der „massiven Parallelsequenzierung“. Mit NGS können das gesamte Genom oder große Teile des Genoms in wenigen Tagen komplett sequenziert werden. Unterschiedliche Technologien werden hier zusammengefasst; wobei jedoch Illumina mit ihrer Technologie eine marktführende Stellung einnimmt.

Exom-Sequenzierung

Spezielle Anwendung der NGS, bei der nur die proteinkodierenden Anteile (Exons) der DNA sequenziert werden. In den Exons finden sich am wahrscheinlichsten die Mutationen für schwere Mendelsche Phänotypen.

Panelsequenzierung

Es werden eine vorher ausgewählte Gruppe von Kandidatengenen auf Mutationen getestet. Meist werden unterschiedliche Techniken kombiniert, z. B. Exom, NGS und „repeat primed-PCR“, um Gene mit vermuteten Punktmutationen als auch Gene mit Repeatmutationen zu detektieren.

Array-CGH (comparative genomic hybridization)

Erlaubt die Detektion von Deletionen und Duplikationen (CNVs). Wird ergänzend zu FISH diagnostisch häufig in der Pränataldiagnostik eingesetzt. Auflösungsvermögen ca. 100 kb aufwärts.

FISH (Fluoreszenz in situ Hybridisierung)

Erlaubt die Detektion von größeren chromosomalen Abberationen und CNVs. Vorteil: Chromosomale Abberationen werden direkt am Chromosom sichtbar gemacht. Einsatz v.a. in der Pränataldiagnostik.

MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification)

Erlaubt die Detektion von kleinen CNVs (wenige 100 bp). Wird z. B. bei Verdacht auf CNVs einzelner Exons eingesetzt. z. B. *Parkin*- oder *APP*-Mutationen. Nachteil: Die Methode muss für jedes Gen eigens angepasst werden.

klinischen Fragestellung, den geeigneten Test anfordern zu können. Dabei muss aber bedacht werden, dass sämtliche diagnostische Methoden einem rasanten Wandel unterliegen, wie die grundlegenden Veränderungen der letzten Jahre mit der Entwicklung der Next-Generation-Sequencing-Technologie (NGS) gezeigt haben. Es empfiehlt sich daher, bei Unsicherheiten Rücksprache mit dem Diagnoselabor über die jeweils aktuellen diagnostischen Möglichkeiten zu halten. Im Wesentlichen lassen sich folgende unterschiedliche Typen einer genetischen Diagnostik unterscheiden:

- Einzelmutations-Analyse,
- Einzelgen-Analyse,
- Multi-Gen-Analytik mit der NGS-Technologie (Panel-Diagnostik, Exomsequenzierung, Whole-Genome-Sequenzierung etc.),
- Analysen zur Detektion subchromosomaler und chromosomaler struktureller Variationen.

Einzelmutations-Analyse

Manchmal stellt sich die Frage, ob eine spezifische Punktmutation oder kleine Insertion oder Deletion in einem bestimmten Kandidatengen vorliegt. Technisch kommen hierfür u.a. ein „allelic discrimination assay“ (Real-Time-PCR) oder eine Sanger-Sequenzierung eines kleinen DNA-Abschnittes zur Anwendung. Einzelmutations-Analysen sind sehr schnell, kostengünstig, verlässlich und gut verfügbar. Mögliche Mutationen in anderen Bereichen desselben Gens oder in anderen Genen werden mit dieser Methodik jedoch nicht

erfasst. Daher kommt diese Methodik vor allem dann zur Anwendung, wenn *a priori* eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer ganz bestimmten Mutation besteht, wie etwa bei einer *LRRK-G2019S*-Mutation in einem Parkinsonpatienten aschkenasisch-jüdischer Herkunft oder bei der Suche nach dem ApoE4-Allel bei Alzheimer-Patienten. Die Einzelmutations-Analyse kann auch zur Segregationstestung von Mutationen in Familien angewandt werden, d.h. zur Frage, ob eine bekannte ursächliche Mutation in einem Indexpatienten auch bei weiteren Familienmitgliedern zu finden ist.

Zur Detektion von Nukleotid-Repeat-Erkrankungen (z. B. Morbus Huntington) kommen unterschiedliche, auf die spezielle Wiederholungssequenz bzw. das Gen abgestimmte Techniken (PCR, Southernblot, repeat-primed-PCR) zum Einsatz. Es ist für den Kliniker wichtig zu wissen, dass Nukleotid-Repeats im Gegensatz zu den Punktmutationen mit den klassischen Sequenzieretechniken wie der Sanger-Sequenzierung oder auch den NGS-Methoden (siehe unten) in der Regel nicht detektiert werden können.

Einzelgen-Analyse

Hier wird aufgrund eines charakteristischen klinischen Phänotyps eine Mutation in einem ganz bestimmten Gen vermutet, ohne sich auf eine bestimmte Mutation innerhalb des Gens festlegen zu können. Bei dieser Art der Analyse werden entweder nur spezifische Abschnitte, meist aber alle exonischen Bereiche eines Gens untersucht. Eine Einzelgen-Analyse wird be-

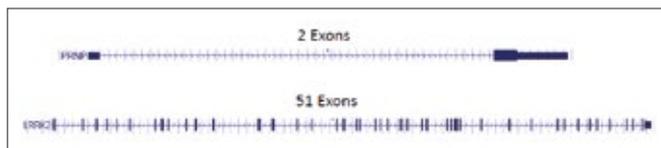


Abbildung 1: Exons sind als Querbalken dargestellt. Die Bereiche zwischen den Exons sind Introns und werden in der Regel nicht sequenziert. Exons und Introns sind nicht maßstabsgetreu abgebildet. Intronsische Bereiche sind im Durchschnitt etwa 10–50 x größer als exonische Abschnitte.

vorzugt in jenen Fällen angeordnet, bei der ein Kandidatengen sehr eng mit dem jeweiligen klinischen Phänotyp verknüpft ist und bei der ein anderes Gen als Ursache sehr unwahrscheinlich ist. Beispiele hierfür wären das Dravet-Syndrom (*SCN1A*), der Morbus Wilson (*ATP7B*) oder die zerebrotendinöse Xanthomatose (*CYP27A1*). Methodisch kommen je nach Art der Mutation unterschiedliche Techniken zu Anwendung.

Bei einer Sanger-Sequenzierung werden nur die einzelnen Exons amplifiziert, sequenziert und pro Exon in einer Kapillare aufgetrennt (Kapillarsequenzierung) (Abb. 1). Das bedeutet, dass der Aufwand einer Sequenzierung sehr stark von der Anzahl der Exons eines Gens abhängt. Als Vorteil einer konventionellen Sanger-Sequenzierung im Vergleich zu NGS-Methoden wird die höhere Verlässlichkeit der Testung angesehen.

MultiGen-Analytik mit der NGS-Technologie

Die genetische Diagnostik hat, wie erwähnt, in den letzten Jahren eine grundlegende Veränderung erfahren. Dies hat in erster Linie mit der Entwicklung der „Next Generation Sequencing“- (NGS-) Technologie zu tun. Mit dieser Technologie ist es mittlerweile möglich geworden, das gesamte humane Genom innerhalb weniger Tage komplett zu sequenzieren.

Eine besondere Anwendung der NGS-Technologie ist die Exom-Sequenzierung („Whole-Exome Sequencing“, WES). Hierbei werden nur die proteinkodierenden Anteile des Genoms sequenziert und einer diagnostischen Analyse unterzogen. (Die Analyse des gesamten Genoms in der Whole-Genome-Sequenzierung spielt in der klinischen Diagnostik noch keine Rolle.) Technisch werden bei der NGS mehrere hundert Millionen kleine DNA-Fragmente des Patienten mit einer Länge von 100–300 Basenpaaren (bp) auf einem Kunststoffträger aufgebracht und mit einer sehr ausgeklügelten Chemie parallel sequenziert, deshalb auch die Bezeichnung „massives Parallelsequenzieren“ für diese Technik. Nach Ablesen der Basensequenzen werden die Einzelsequenzen (oder „reads“) nach überlappenden Bereichen durchsucht und entsprechend einer Referenzsequenz zusammengesetzt.

Durch die enorme Anzahl der detektierten Varianten steigt aber auch die Schwierigkeit der Interpretation. Ein durchschnittlicher Mensch besitzt mehrere hunderttausend Varianten, davon mehrere hundert proteinverändernde Varianten, die möglicherweise nur bei wenigen anderen Patienten weltweit vorkommen. Eine Aussage darüber, ob solche Varianten pathogen sind, lässt sich daher nicht ohne Weiteres treffen. Solche unsicheren Varianten können auch als **VUS** („variants of unknown significance“) in den Befunden angeführt werden. Öffentlich zugängliche Datenbanken zu genetischen Varianten, wie ClinGen, OMIM, ClinVar oder ExAC, sind wichtige

Ressourcen, um Varianten hinsichtlich ihrer möglichen Pathogenität zu beurteilen. Die Sequenzdaten eines Patienten können auch nach der Primäranalyse ein- oder zweijährig neu analysiert werden, um sie mit den laufend aktualisierten Datenbanken abzugleichen.

Gewarnt werden muss vor einer Überinterpretation von vermeintlich positiven Befunden ohne ausreichende Beweise für die Kausalität im klinischen Kontext. Unterstützend für eine Kausalität wären (publizierte) funktionelle Untersuchungen der Pathogenität einer Mutation oder Segregationsanalysen in der Patientenfamilie. Diese schwierige Interpretation liegt letztlich in der Verantwortung des betreuenden klinischen Spezialisten.

Ein wichtiger ethischer Aspekt der WES betrifft die Tatsache, dass neben den Kandidatengen (jene Gene, die für den gesuchten Phänotyp relevant sind) auch Krankheitsgene untersucht werden können, die unabhängig von der eigentlichen Fragestellung sind. Solche Veränderungen können z. B. mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen oder für Tumorerkrankungen verknüpft sein. Varianten in diesen Genen, die gewissermaßen als Zufallsbefund gefunden werden, können für den Patienten sehr wichtig sein, vor allem dann, wenn diese Varianten mit zukünftigen Risiken im Zusammenhang stehen und eine Behandlung oder Vorsorge nach sich ziehen sollten („actionable variants“). Eine spezielle Aufklärung und das Einholen des Einverständnisses, ob der Patient über solche Befunde informiert werden will, ist vor der Testung notwendig.

Bei einer „Panel“-Analyse wird nicht das gesamte Exom, sondern nur ausgewählte Gene analysiert, die eben für einen bestimmten Phänotyp in Frage kommen. Die Auswahl der Gene wird vorher festgelegt, oft werden unterschiedliche Techniken kombiniert. Ein typisches Beispiel sind Demenzpanels, bei denen mit der NGS-Technik jene Gene untersucht werden, bei denen Punktmutationen als Ursache vermutet werden (z. B. *APP*, *PSEN1*, *PSEN2*, *MAPT*, *GRN* etc.). Zusätzlich wird mit einer Repeatanalyse die typische *C9orf72*-Variante untersucht. Der Vorteil einer Panel-Analyse besteht zweifellos in der Einfachheit und Klarheit auf Seiten des Einsenders. Alle „wichtigen“ Gene für einen bestimmten Phänotyp werden von einem Anbieter analysiert und interpretiert. Der Nachteil einer Panel-Analyse im Vgl. zur WES besteht darin, dass nur jene Gene erfasst werden, die auch vorher definiert wurden und neue Krankheitsgene somit nicht wahrgenommen werden können.

Die Kosten für eine WES oder Panel-Sequenzierung sind im Vergleich zu einer Einzel-Gen-Sangersequenzierung in den letzten Jahren so stark gesunken, dass es mittlerweile billiger sein kann, eine NGS durchzuführen, als 2 bis 3 Gene sequenziell mit der Sanger-Methode zu testen.

Andere genetische Tests

Zum Nachweis subchromosomaler oder chromosomaler struktureller Varianten (CNVs) wie Deletionen oder Duplikationen, also zur hochauflösenden Karyotypisierung eignet sich die Methode der Array-CGH. Dabei wird das fluoreszenzmarkierte Genom des Patienten und das einer Referenzprobe auf einem Array (Objekträger) hybridisiert und miteinander verglichen.

Eine alternative Methode ist die hochauflösende Karyotypisierung mit der FISH- (Fluoreszenz in situ-Hybridisierung-) Technik. Beide Techniken werden vor allem bei Verdacht auf syndromale Erkrankungen eingesetzt oder bei hohem Verdacht auf eine monogene Erkrankung, wenn die zuvor erfolgte molekulargenetische Untersuchung unauffällig war.

■ 3. Die wichtigsten neurogenetischen Erkrankungen im Überblick

Mit dem besseren Verständnis der genetischen Grundlagen wird die enorme Komplexität und Vielfältigkeit genetischer Erkrankungen zunehmend klar. Mittlerweile sind tausende neurogenetische Erkrankungen bekannt, die für sich einzeln genommen zwar sehr selten sind, aber in der Summe einen relevanten Anteil aller neurologischen Patienten betreffen. All diese Erkrankungen zu kennen, würde die Fähigkeiten auch des besten Kliniklers übersteigen, aber ein gezieltes Nachlesen ist dank der enorm verbesserten Online-Wissensressourcen mittlerweile jedem Kundigen leicht möglich (z. B. in der frei zugänglichen Online-Artikelserie GeneReviews des NCBI, National Centre for Biotechnology Information).

In den Tabellen 3–11 (siehe Anhang) werden die wichtigsten neurogenetischen Erkrankungen aus der subjektiven Sicht der Autoren jeweils mit einigen wenigen wissenswerten genetischen Fakten aufgelistet. Eine detailliertere Darstellung der Syndrome würde den Umfang des Artikels sprengen.

Praktischer Ablauf einer genetischen Diagnostik

Vor Beginn einer genetischen Diagnostik sollte Klarheit über die Ziele der Testung bestehen, welche auf alle Fälle im Einklang mit den Wünschen des Patienten festgelegt werden müssen. Vorteile einer (erfolgreichen) genetischen Diagnostik liegen

- (i) in der diagnostischen Sicherheit, womit weitere unnötige oder belastende Abklärungen vermieden werden können,
- (ii) im sozialen und psychologischen Benefit, den Patienten aus einer klaren Diagnose ziehen können,
- (iii) in der Möglichkeit einer gezielten Prognoseerstellung für den weiteren Krankheitsverlauf,
- (iv) in der Beratung zur Familienplanung und
- (v) natürlich sind dann Vorteile gegeben, wenn sich therapeutische Konsequenzen ergeben, entweder durch eine vorhandene Therapie oder durch das rechtzeitige Erkennen von Sekundärkomplikationen (z. B. kardiale Rhythmusstörungen bei manchen genetischen Myopathien).

Keinesfalls sollte aber direktiv und gegen den informierten Wunsch des Patienten eine Diagnostik veranlasst werden, zumal sich bei nicht behandelbaren Erkrankungen auch negative psychologische Konsequenzen für die Patienten oder deren Angehörige ergeben könnten (Verletzung des Rechts auf Nichtwissen).

Nach dem gefassten Entschluss zur genetischen Diagnostik sollte die genaue Phänotypisierung, also die Charakterisierung der verschiedenen klinischen Merkmale erfolgen. Dabei ist zu beachten, dass viele genetische Erkrankungen Systemerkrankungen sind und neben den Hauptsymptomen unbemerkte Nebensymptome in anderen Funktionssystemen existieren

und diagnostisch sehr hilfreich sein können (zum Beispiel Nachweis einer Neuropathie bei verschiedenen spinocerebellären Ataxien).

Außerdem sollte man eine Arbeitshypothese über den möglichen oder wahrscheinlichen Vererbungsmodus aus dem Studium der Familienanamnese bilden können, um so die Gensuche einengen zu können, was besonders bei Multi-Gen-Analysen wichtig ist.

In weiterer Folge sollte aus der Klinik und den Befunden eine grobe Vorauswahl an möglichen genetischen Differentialdiagnosen erstellt werden, um so die geeigneten genetischen Tests auswählen zu können. Insbesondere erfordern Repeat-Erkrankungen und strukturelle Variationen spezielle Testverfahren.

Zuletzt müssen die genetischen Ergebnisse gerade bei Multigen-Analysen immer im Kontext der Klinik interpretiert werden, um eine falsch-positive Befundung (d.h. eine falsche kausale Zuordnung einer irrelevanten genetischen Variante zur Krankheit des Patienten) möglichst zu vermeiden.

■ 4. Gesetzliche Rahmenbedingungen in Österreich

Das Gentechnikgesetz

Das österreichische Gentechnikgesetz (GTG) wurde 1994 erlassen und 2005 umfangreich novelliert. Es regelt genetische Analysen zu medizinischen Zwecken bzw. für Forschungszwecke und schreibt die gesetzlichen Rahmenbedingungen zu personellen und sachlichen Qualitätserfordernissen, Patientenaufklärung und -beratung sowie zu Datenschutzmaßnahmen im Zusammenhang mit genetischen Analysen fest.

Typen genetischer Analysen

Genetische Analysen sind Laboranalysen, die der Untersuchung konkreter Eigenschaften hinsichtlich Anzahl, Struktur oder Sequenz von Chromosomen, Genen, DNA-Abschnitten oder DNA-Produkten und deren chemischen Modifikationen dienen. Damit erlauben sie Aussagen über einen Überträgerstatus, ein Krankheitsrisiko, eine bestehende Krankheit oder Krankheits- bzw. Therapieverläufe (§4 GTG). Es werden vier Typen genetischer Analysen unterschieden (§65 GTG) (Tab. 12):

- Typ 1 dient der Feststellung einer bestehenden Erkrankung, der Vorbereitung einer Therapie oder Kontrolle eines Therapieverlaufs und basiert auf Aussagen über konkrete somatische Veränderung von Anzahl, Struktur, Sequenz oder deren konkrete chemische Modifikationen von Chromosomen, Genen oder DNA-Abschnitten.
- Typ 2 dient der Feststellung einer bestehenden Erkrankung, welche auf einer Keimbahnmutation beruht.
- Typ 3 dient der Feststellung einer Prädisposition für eine Krankheit, insbesondere der Veranlagung für eine möglicherweise zukünftig ausbrechende genetisch bedingte Erkrankung oder Feststellung eines Überträgerstatus, für welche nach dem Stand von Wissenschaft und Technik Prophylaxe oder Therapie möglich sind.
- Typ 4 dient der Feststellung einer Prädisposition für eine Krankheit, insbesondere der Veranlagung für eine möglicherweise zukünftig ausbrechende genetisch bedingte

Tabelle 12: Typen genetischer Analysen und damit assoziierte rechtliche Vorgaben

	Testung manifest erkrankter Personen		Prädiktive Testung (präsymptomatische Diagnostik)	
	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4
Was wird festgestellt?	Bestehende Erkrankung, die auf einer somatischen Mutation beruht (z. B. Genotypisierung von Tumorzellen)	Bestehende Erkrankung, die auf einer Keimbahnmutation beruht (z. B. Hereditäre sensorimotorische Neuropathien)	Prädisposition für eine Krankheit oder Überträgerstatus Betrifft Erkrankungen, für die Prophylaxe od. Therapie möglich sind (z. B. Morbus Pompe)	Betrifft Erkrankungen, für die Prophylaxe od. Therapie NICHT möglich sind (z. B. Chorea Huntington)
Verfahrensrechtliche Vorschriften		Keine	Nur in behördlich zugelassenen Einrichtungen. Nur auf Veranlassung eines in Humangenetik/medizinischer Genetik ausgebildeten Facharztes oder eines für das Indikationsgebiet zuständigen Facharztes	
Beratung, Einverständnis	Nein	Gesetzlich verpflichtend		
Dokumentation der Ergebnisse (Krankengeschichten, Arztbriefe)	Keine Einschränkungen	Nur dann, wenn der Patient nicht schriftlich widersprochen hat		Automationsunterstützte Verarbeitung in der erhebenden Einrichtung; gesonderte Aufbewahrung, Speicherung, und Zugriffsmöglichkeit

Erkrankung oder Feststellung eines Überträgerstatus, für welche nach dem Stand von Wissenschaft und Technik keine Prophylaxe oder Therapie möglich ist.

Verfahrensrechtliche Vorgaben

Während für Typ 1- und Typ 2-Analysen keine speziellen Vorgaben gelten, dürfen Analysen des Typs 3 und 4 nur auf Veranlassung eines in Humangenetik/medizinischer Genetik ausgebildeten Facharztes oder eines für das Indikationsgebiet zuständigen behandelnden oder diagnosestellenden Facharztes und nur in speziellen (vom Bundesministerium zugelassenen) Einrichtungen mit entsprechenden Qualitätsstandards erfolgen (§68 GTG). Hierzu zählen die Einhaltung der Datenschutzaufgaben, die adäquate sachliche und personelle Ausstattung sowie strenge Kriterien hinsichtlich der beruflichen Qualifikation des Laborleiters. Letzterer ist auch für Maßnahmen der Qualitätssicherung (z. B. Teilnahme an Ringversuchen) verantwortlich und unterliegt bestimmten Meldepflichten gegenüber den Behörden (z. B. die einmal jährliche Übermittlung einer Zusammenfassung der durchgeführten Typ 3- und 4-Analysen) hat.

Einwilligung und Beratung

Die Ergebnisse genetischer Analysen erfordern aus mehreren Gründen eine spezielle Betrachtungsweise. Sie betreffen mitunter nicht nur die untersuchte Person selbst, sondern auch deren Familienmitglieder und können gravierende Implikationen für die Lebensplanung (z. B. reproduktive Entscheidungen) haben. Zudem besteht die Möglichkeit, dass die Ergebnisse einer genetischen Analyse ohne unmittelbare medizinische bzw. therapeutische Konsequenz sind. Diesen spezifischen Umständen trägt §69 des GTG Rechnung. Demnach dürfen genetische Analysen des Typs 2, 3 oder 4 (sowie pränatal-diagnostische genetische Analysen) nur nach Vorliegen einer schriftlichen Bestätigung (Einverständnis) und nach entsprechender Aufklärung und Beratung der zu untersuchenden Person (bzw. des vertretungsbefugten Erziehungsberechtigten oder Sachwalters) durch einen in Humangenetik/medizinischer Genetik ausgebildeten Facharzt oder einen für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt erfolgen.

Die genetische Beratung umfasst ein Beratungsgespräch vor Durchführung der Analyse, in dem ausführlich über Wesen, Tragweite und Aussagekraft einer genetischen Analyse aufgeklärt werden muss und ein weiteres Gespräch nach der Analyse, in dem die Untersuchungsergebnisse (inklusive deren mögliche Konsequenzen auf medizinischer, sozialer und psychischer Ebene) erörtert werden. Hierbei soll auch über nichtmedizinische Beratung (Unterstützung durch Psychologen, Psychotherapeuten, Sozialarbeiter, Selbsthilfegruppen etc.) informiert werden. Wenn die Beurteilung des Ergebnisses einer genetischen Analyse die Einbeziehung von Verwandten der untersuchten Person erfordert oder sich Hinweise auf eine ernste Gefahr einer Erkrankung von Verwandten der untersuchten Person ergeben, so ist der untersuchten Person zu empfehlen, ihren möglicherweise betroffenen Verwandten zu einer humangenetischen Untersuchung und Beratung zu raten (§70 GTG). Die Beratungsgespräche sind nicht-direktiv, ergebnisoffen und wertneutral zu führen. Das Recht auf Wissen ist ebenso zu berücksichtigen wie das Recht auf Nicht-Wissen der betroffenen Person. Bereits bei Beginn der Beratung ist darauf hinzuweisen, dass der Betroffene jederzeit (auch nach erfolgter Einwilligung) mitteilen kann, dass er das Ergebnis der Analyse und die daraus ableitbaren Konsequenzen nicht erfahren möchte.

Beratungen vor und nach einer genetischen Analyse sind mit einem individuellen Beratungsbrief an den Ratsuchenden abzuschließen, in dem die wesentlichen Inhalte des Beratungsgesprächs in (auch für den medizinischen Laien) allgemein verständlicher Weise zusammengefasst sind.

Datenschutz und Dokumentation

Arbeitgebern und Versicherern sowie deren Beauftragten und Mitarbeitern ist es gemäß §67 GTG verboten, Ergebnisse genetischer Analysen von ihren Arbeitnehmern, Arbeitssuchenden oder Versicherungsnehmern oder -erwerbenden zu erheben, verlangen, anzunehmen oder sonst zu verwerten. Dieses Verbot beinhaltet auch das Verlangen nach Abgabe und die Annahme von Körpersubstanz für genanalytische Zwecke.

Die Geheimhaltung personenbezogener Daten und die Dokumentation von Ergebnissen genetischer Analysen sind in §71 GTG geregelt. Demnach ist der untersuchten Person Einsicht in alle sie betreffenden Daten zu gewähren. Erhobene Ergebnisse dürfen ausschließlich an die untersuchte Person (oder deren gesetzlichen Vertreter), an die mit der Ermittlung, Verarbeitung oder Auswertung der Daten unmittelbar befassten Personen, den die genetische Analyse veranlassenden Arzt oder den behandelnden Arzt übermittelt werden. Zudem muss der Schutz der Daten gegen unbefugten Zugriff gewährleistet werden.

Ergebnisse von Typ 1-Analysen dürfen in Arztbriefen und Krankengeschichten dokumentiert werden. Ergebnisse aus Analysen des Typs 2 und 3 dürfen hingegen nur dann dokumentiert werden, wenn der Patient dem nicht schriftlich widersprochen hat, wobei auf die Möglichkeit des Widerspruches in der genetischen Beratung hinzuweisen ist. Ergebnisse von Typ 4-Analysen (und jene des Typs 2 oder 3, wenn wegen Widerspruches des Patienten die Dokumentation in Arztbriefen und Krankengeschichten unzulässig ist) dürfen nur in der Einrichtung, in der sie erhoben worden sind und nur auf Veranlassung des behandelnden Arztes automationsunterstützt verarbeitet werden. Zusätzlich müssen sie von anderen Datenarten gesondert aufbewahrt oder gespeichert werden und dürfen nur von jenen Personen, die in der Einrichtung mit der Ermittlung, Verarbeitung oder Auswertung der Daten unmittelbar befasst sind, bearbeitet werden und nur mit gesonderter Zugriffsmöglichkeit abrufbar sein.

Für genetische Analysen am Menschen für wissenschaftliche Zwecke und zur Ausbildung (§66 GTG) gilt, dass diese nur mit schriftlicher Zustimmung des Probenspenders oder an anonymisierten Proben durchgeführt werden dürfen. Die Ergebnisse dürfen nur dann vernetzt oder veröffentlicht werden, wenn durch geeignete Maßnahmen sichergestellt ist, dass der Probenspender nicht bestimmbar ist. Ein schriftlicher Widerruf der Zustimmung ist jederzeit möglich (ab dem Zeitpunkt des Widerrufs dürfen die Daten nicht mehr für neue Verwendungszwecke herangezogen werden).

Neue Entwicklungen

Mit der Entwicklung neuer Untersuchungsformate hat sich die humangenetische Diagnostik in den letzten Jahren in revolutionärer Weise verändert. Während bislang aufgrund einer definierten Fragestellung lediglich eine bestimmte Region im Erbgut untersucht wurde, ist es mittels moderner Analysemethoden („Next-Generation Sequencing“) möglich, das gesamte menschliche Genom oder große Teile davon zu erfassen. Im Zuge dieses „Überangebots“ an genetischen Informationen besteht die Möglichkeit, dass Informationen (z. B. über eine Erkrankungssuszeptibilität oder einen Überträgerstatus für autosomal-rezessive Erkrankungen) extrahiert werden, die mit der ursprünglichen Fragestellung nicht unmittelbar zu tun haben.

Es ist davon auszugehen, dass Next-Generation-Sequenzierungen (die bislang v. a. für Forschungsfragen eingesetzt wurden) in naher Zukunft ein etablierter Bestandteil der humangenetischen Routinediagnostik sein werden. Dies führt zu einer veränderten Aufklärungs- bzw. Beratungssituation und wirft neue

Fragen bzw. ethische Aspekte auf. Es wird notwendig werden, in der Beratung darüber aufzuklären, dass nicht nur ein (oder einige wenige) Gen(e), sondern gleich „alle“ erfasst werden, dass eine „Sequenzierung“ jedoch nicht gleichbedeutend mit einer „detaillierten Analyse“ ist (d. h. dass in diagnostischen Fällen zahlreiche, für die eigentliche Fragestellung irrelevante Gene gezielt nicht untersucht werden).

Ein vom Bundesministerium in Auftrag gegebenes Expertenpapier listet hier eine Reihe von Änderungsvorschlägen des aktuellen Gesetzestextes auf. Unter anderem wird vorgeschlagen, künftig zwischen „einfachen“ und komplexen genetischen Analysen zu unterscheiden und §65 durch einen weiteren Punkt zu ergänzen, wonach „komplexe genetische Analysen wie z. B. GWAS und NGS, welche zusätzliche, über die eigentliche Fragestellung hinausgehende Informationen über den genetischen Status der Untersuchten liefern, einer speziellen Aufklärung in der genetischen Beratung und einer speziellen Einverständniserklärung bedürfen“. Angeregt wird auch, angesichts der rasanten Fortschritte auf dem Gebiet der Humangenetik die Ausbildungs- und Erfahrungsanfordernisse der beratenden Fachärzte neu zu definieren. Etliche Fragen sind allerdings ungeklärt, etwa inwiefern nicht doch die Pflicht besteht, unabhängig von der eigentlichen Fragestellung nach Mutationen/Varianten zu suchen, die Hinweise für eine Erkrankungssuszeptibilität enthalten, wie lange Sequenzinformation aufbewahrt werden sollen oder ob Patienten (oder Erziehungsberechtigte) die Sequenzinformation bestimmter Gene auf Verlangen einfordern können.

Derzeit dürfte auch diskutiert werden, in einer künftigen Novelle des GTG einen neuen Typ genetischer Analysen (Typ 5, sog. Risikoanalysen) zu definieren. Diese haben zum Ziel abzuklären, „ob genetische Eigenschaften vorliegen, die zusammen mit der Einwirkung bestimmter äußerer Faktoren oder Fremdstoffe eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung auslösen können, oder den Eintritt einer möglichen Erkrankung oder gesundheitlichen Störung ganz oder teilweise verhindern können, wobei aus medizinischer Sicht derzeit keine aktuelle klinische Relevanz ersichtlich ist“. Auch hier liegt ein Expertengutachten vor, das sich mit möglichen Anpassungsanfordernissen der aktuellen GTG-Datenschutzregelungen an die neuen Analysetypen und an das allgemeine Datenschutzgesetz beschäftigt.

Weiterführende Literatur:

1. Alberts B. et al. Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie. Wiley-VCH Verlag. 3. Auflage, 2005.
2. Brown TA. Genomes 4. Garland Science. 4th Edition, 2018.
3. Murken J et al. Taschenlehrbuch Humangenetik. Thieme Verlag. 7. Auflage, 2006.
4. Read A et al. New Clinical Genetics 3. Scion Publishing Ltd. 3rd Edition, 2015.
5. Woods NW. Neurogenetics: A Guide for Clinicians. Cambridge University Press, 2012.
6. Cooper DN, Ball EV, Stenson PD, Phillips PD et al. The Human Gene Mutation Database. (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)
7. GeneReviews (<http://www.genereviews.org/>)
8. <http://www.gentechnik.gv.at/gentechnik/gesetz/aenderungsgesetz.html>
9. Satzinger G. Genetische Analysen – Die Rechtslage in Österreich. J Neurol Neurochir Psychiatr 2006; 7 (4): 14–8.
10. https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/7/1/8/CH1053/CMS1174377097784/cms1200654209249/leitfaden_genetische_betreuung.pdf
11. https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/.../genetischeanalysen_20130320.pdf
12. https://www.bmgf.gv.at/cms/home/.../gentechnikdatenschutz_-_band_1_2013.pdf

Univ.-Prof. Dr. med. Fritz Zimprich



Medizinstudium in Wien, 1988–1991 Institut für Experimentelle Neuropathologie, Wien. 1991 Turnus in Südafrika. 1992–1996 PhD in Neurophysiologie, University College London. 1996 Assistenzarzt, Southampton General Hospital, UK. Seit 1997 Universitätsklinik für Neurologie, Wien. Habilitation 2001, Leiter des Neuromuskulären Bereiches der Klinik. Schwerpunkte: Neuromuskuläre Erkrankungen, Epilepsie und Genetik

Dr. med. Martin Krenn



Jahrgang 1990. 2009–2015 Medizinstudium an der Medizinischen Universität Wien mit Auslandsaufenthalt an der University of Liverpool (2013) und am University College London (2015). Seit 2015 Facharztausbildung für Neurologie an der Universitätsklinik für Neurologie in Wien und PhD-Studium im Bereich Epilepsiegenetik mit derzeit laufendem Auslandsaufenthalt an der Technischen Universität München. Wissenschaftlicher Schwerpunkt: genetische Grundlagen von Epilepsien und neuromuskulären Erkrankungen.

Assoc. Prof. PD Dr. med. Alexander Zimprich



Medizinstudium in Wien, 1990–1993 Institut für Molekularbiologie, Wien. 1993–1996 Institut für Pharmakologie, München. 1996 Arzt im Praktikum an der Universitätsklinik für Psychiatrie, LMU München. 1997–1999 Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Magdeburg. 1998–2003 Universitätsklinik für Neurologie, München. 2003 Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Tübingen. Seit 2003 Universitätsklinik für Neurologie, Wien. 2007 Habilitation (neurologische Genetik). Forschungsschwerpunkt: Genetik von Bewegungsstörungen.

Assoc. Prof. PD Dr. med Eva Hilger



Studium in Wien, Promotion 1998. 1998–2002 wissenschaftliche Tätigkeit und Tätigkeit als Assistenzärztin an der Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien. Nachfolgend Facharztausbildung an der Univ.-Klinik für Neurologie, Wien. Fachärztin für Neurologie seit 2008, Habilitation 2014. Oberärztin an der Univ.-Klinik für Neurologie, Wien.

■ Anhang: Tabellen 3 bis 11

Abkürzungen: AD: autosomal dominant, AR: autosomal rezessiv, mtDNA: mitochondriale DNA, DD: Differentialdiagnose

Tabelle 3: Muskelerkrankungen		
Erkrankung	Genetische Ursache	Bemerkungen
Duchenne-Muskeldystrophie (DMD)	Proteinzerstörende Mutationen im <i>Dystrophin</i> -Gen (meist Deletionen)	X-chromosomal rezessiv; fast ausschließlich Knaben betroffen, Frauen sind Überträger; 1 in 33.000 Geburten, häufigste erbliche Myopathie (1:5000), genetische Therapien zugelassen und in Entwicklung
Becker-Kiener-Muskeldystrophie	Mutationen im <i>Dystrophin</i> -Gen mit besser erhaltener Proteinfunktion (z. B. Mutationen mit erhaltenem Leserahmen)	X-chromosomal rezessiv; 1 in 27.000 männliche Geburten, späterer Beginn, langsamerer Verlauf als bei DMD, auch Frauen potenziell betroffen
Myotone Dystrophie Typ I (Curschmann-Steinert)	Expansion von CTG-Repeats (n > 34) im <i>DMPK</i> -Gen	AD, volle Penetranz ab n > 50, kongenitale Formen bei n > 1000, Antizipation, Klinik korreliert mit Länge der Expansion. Prävalenz 1:8.000, häufigste Myopathie bei Erwachsenen.
Myotone Dystrophie Typ II (proximale myotone Myopathie, PROMM)	CCTG-Repeat Expansion im <i>ZNF9</i> -Gen (n: 75–11.000)	AD, häufig, genaue Prävalenz bei oft milder Klinik unbekannt
Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD 1)	Verkürzung einer Repeat-Sequenz im <i>D4Z4</i> -Locus (Chr. 4) mit pathologischer Expression des Gens <i>DUX4</i>	AD, Prävalenz 1:20.000
Okulopharyngeale Muskeldystrophie (OPMD)	GCG-Repeat-Expansion im <i>PABPN1</i> -Gen	AD, selten AR, Prävalenz von 1:10.000 bis 1:100.000
Myotonien und periodische Lähmungen bei Ionenkanalerkrankungen	Heterogene Genetik: Chloridkanalmyotonien (<i>CLCN1</i> -Gen), Natriumkanalmyotonien (<i>SCN4A</i> -Gen), hypokaliämische periodische Paralysen (<i>CACNL1S</i>) u.a.	AD und AR, Prävalenzschätzungen von 1:10.000 bis 1:100.000
Gliedergürtel-Muskeldystrophien	Heterogene Genetik: Über 50 Loci bekannt: <i>Sarkoglykan</i> -Gene, <i>Calpain</i> -Gen, <i>Dysferlin</i> -Gen u.a.	autosomal dominante (LGMD1) und rezessive Formen (LGMD2); Prävalenz von 1:15.000 bis 1:120.000
Distale Myopathien	Heterogene Genetik, z. B. tibiale Muskeldystrophie (Udd): <i>TTN</i> -Gen, u.a.	Autosomal-dominante und rezessive Formen, selten, mit lokaler Häufung, z. B. Udd-Myopathie 1:10.000 in Finnland
Andere genetische Muskelerkrankungen	Maligne Hyperthermie (<i>RYR1</i>), kongenitale Myastheniesyndrome (<i>CHRNE</i> , <i>DOK7</i> u.a.), myofibrilläre Myopathien (Desmin u.a.), kongenitale Myopathien (Emerin) und viele andere	

Tabelle 4: Mitochondriopathien

Erkrankung	Genetische Ursache	Bemerkungen
Chronisch progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO) oder Kearns-Sayre-Syndrom	Heterogene Genetik: meist Deletionen, seltener Punktmutationen der mtDNA; unterschiedliche Mutationen in vielen nukleären Genen (z. B. <i>POLG</i> -Gen)	oft spontan; maternale Transmission bei Defekten der mtDNA oder AD/AR-Vererbung bei nukleären Genen, Prävalenz aller mitochondrialen Erkrankungen geschätzt auf 11,5: 100.000, Phänomen der Heteroplasmie: variable Penetranz durch ungleiche Vererbung der Mitochondrien
MELAS-Syndrom (mitochondriale Enzephalomyopathie, Laktatazidose und „stroke-like episodes“)	Punktmutation der mtDNA (zu 80 % Position 8344), seltener nukleäre Gene	meist maternale Transmission (bei mtDNA-Mutation)
MERRF-Syndrom (Myklonusepilepsie mit Ragged-red Fasern)	Punktmutation der mtDNA (zu 80 % Position 3243), seltener nukleäre Gene	meist maternale Transmission (bei mtDNA-Mutation)
Hereditäre Leber-Optikus-Neuropathie (LHON)	Punktmutationen der mtDNA (drei häufige)	maternale Transmission mit variabler Penetranz
Weitere mitochondriale Syndrome: NARP-Syndrom, MNGIE-Syndrom, maternaler Diabetes mellitus mit Taubheit, Leigh-Erkrankung, u.a.		

Tabelle 5: Neuropathien

Erkrankung	Genetische Ursache	Bemerkungen
Charcot-Marie-Tooth 1 (CMT1 oder HMSN 1) demyelinisierende hereditäre Neuropathien	zu 70 % <i>CMT1A</i> : Duplikation auf 17p11.2 (<i>PMP22</i> -Gen), seltener <i>MPZ</i> -Gen (<i>CMT1B</i>), <i>CMTX1</i> (<i>GJB1</i> -Gen) u.a.	<i>CMT1A</i> : AD, 1/3 de novo, Prävalenz ~1:10.000; <i>CMTX1</i> : X-chromosomal, keine Vater-Sohn Übertragung
Hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckpareisen (HNPP)	Deletionen des <i>PMP22</i> -Gens, seltener andere Mutationen	AD, Prävalenz ~16:100.000
Charcot-Marie-Tooth 2 (CMT2 oder HMSN2) axonale hereditäre Neuropathien	sehr heterogene Genetik: bis zu 30 % <i>MFN2</i> (Mitofusin-2 Gen), Genetik bleibt oft unentschlüsselt	meist AD, seltener AR, Prävalenz ~3:10.000
Hereditäre sensible und autonome Neuropathien (HSAN)	sehr heterogene Genetik	AD, AR, X-chromosomal, sehr selten
Hereditäre neuralgische Amyotrophie (HNA)	zu 55 % Mutationen im <i>SEPT9</i> -Gen	AD, deutlich seltener als die idiopathische neuralgische Amyotrophie, aber relevant zur DD
Morbus Fabry	Mutationen im <i>GLA</i> -Gen (Alpha-Galaktosidase A)	X-chromosomal, Prävalenz ~1:50.000, Enzymsubstitution mit Agalsidase
Morbus Refsum (HMSN4)	Genetisch heterogen, <i>PHYH</i> -Gen, <i>PEX7</i> u.a.	AR, selten, aber behandelbar durch Phytansäurediät
Familiäre Transthyretin-Amyloidose (TTR)	<i>TTR</i> -Gen (Transthyretin)	AD, selten aber behandelbar (Tafamidis, Gentherapien zugelassen)

Tabelle 6: Ataxien		
Erkrankung	Genetische Ursache	Bemerkungen
Friedreich-Ataxie	homozygote <i>GAA</i> -Expansion in einem Intron des Frataxin-Gens. Seltener Compound-Heterozygotie (ein Allel mit Punktmutation, am anderen <i>GAA</i> -Expansion)	AR, Prävalenz ~ 3:100.000
Autosomal-dominante zerebelläre Ataxien (ADCA) (auch spinocerebelläre Ataxien, SCA)	Sehr heterogene Genetik, viele davon CAG-Trinukleotid-Repeat Erkrankungen, z. B. <i>SCA1</i> (Ataxin1-Gen), <i>SCA2</i> (Ataxin2-Gen), <i>SCA3</i> (Machado-Joseph-Erkrankung, Ataxin3-Gen), <i>SCA6</i> (<i>CACNA1A</i> -Gen) und DRPLA (dentato-rubro-pallido-luysianische Atrophie (<i>ATN1</i> -Gen))	AD, Prävalenz ~ 1–5:100.000. In Europa häufig: <i>SCA1</i> , <i>SCA2</i> , <i>SCA3</i> und <i>SCA6</i> , seltener <i>SCA7</i> , <i>8</i> , <i>17</i> . Phänomen der Antizipation und Korrelation der Klinik mit Länge der Expansion
Episodische Ataxien	Genetisch heterogen. Meist Mutationen im <i>CACNA1A</i> -Gen (EA1), auch <i>CACNB4</i> und <i>KCNA1</i> (EA2)	AD, EA2 allelisch mit <i>SCA6</i> und der familiären hemiplegischen Migräne
Fragiles X-Syndrom und Fragiles X-assoziiertes Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS)	CGG-Trinukleotid-Expansion im <i>FMR1</i> -Gen	X-chromosomal, inkomplette Penetranz, klinisches Vollbild ab 200 Repeats mit fragilem X-Syndrom (mentale Retardierung), Prävalenz ~ 16–25:100.000 in Männern FXTAS bei Prämutationen < 200 Repeats (2–4 % aller sporadischen Erwachsenen-Ataxien), Überträgerfrequenz in Frauen ~1,3 %

Tabelle 7: Motoneuronerkrankungen und spinale Erkrankungen		
Erkrankung	Genetische Ursache	Bemerkungen
Familiäre ALS	Zu 20–30 % <i>C9orf72</i> -Gen assoziiert (Expansion eines nicht kodierenden Hexanukleotids). Zu 20 % <i>SOD1</i> -Gen-Mutationen, seltener <i>FUS/TLS</i> -Gen und <i>TARDBP</i> -Gen, u.a.	10 % der ALS-Fälle familiär. Meist AD oder scheinbar sporadisch, seltener AR oder X-chromosomal. Überlappungen zur frontotemporalen Demenz
Proximale spinale Muskelatrophie (Chr. 5q-assoziiert)	homozygote Deletionen (oder compound heterozygote Mutationen) im <i>SMN1</i> -Gen	Zweithäufigste AR-Erkrankung im Kindesalter (1:10.000). <i>SMN2</i> -Gen ist wichtigster Modulator der Erkrankung. Genetische Therapien zugelassen und in Entwicklung
Andere proximale und distale Formen der SMA	Heterogene Genetik	AD oder AR, häufig erst im Erwachsenenalter manifest
Spinobulbäre Muskelatrophie (Kennedy-Syndrom, SBMA)	Hemizygotie Trinukleotid-Repeat-Expansion (>35 CAGs) im <i>AR</i> -Gen (Androgenrezeptor)	X-chromosomal, >38 Repeats volle Penetranz. Prävalenz ~ 1:300.000 bei Männern
Hereditäre spastische Paraplegien (oder Spinalparalysen) (HSP, Strümpell-Lorrain-Syndrom)	Heterogene Genetik, > 80 Loci, AD: zu 40 % Mutationen im <i>SPG4</i> - (Spastin-) Gen, AR: zu 50 % <i>SPG11</i> -Gen-Mutationen	AD, AR (und selten X-chromosomal), Prävalenz bis zu 10:100.000

Tabelle 8: Andere ausgewählte metabolische Erkrankungen mit neurologischer Symptomatik

Erkrankung	Genetische Ursache	Bemerkungen
Morbus Gaucher	<i>GBA</i> -Gen-Mutationen (Enzym Glukocerebrosidase)	AR, häufigste lysosomale Speicherkrankheit (Frequenz heterozygoter Träger 1:200) komplexe neurologische Symptomik, evtl. Assoziation mit M. Parkinson. Enzymersatztherapie
Adrenoleukodystrophie (X-ALD)	Mutationen im <i>ABCD1</i> -Gen,	X-chromosomal, variable Penetranz, durch Störung der Beta-Oxidation langkettiger Fettsäuren (VLCFA), Ablagerung in Peroxisomen (v.a. weiße Substanz betroffen), Frauen Überträger und evtl. späte spastische Paraparese
Morbus Krabbe	Mutationen im <i>GALC</i> -Gen (Beta-Galaktocerebrosidase)	AR, lysosomale Speicherkrankheit, Leukodystrophie, Prävalenz ~ 1:100.000
Morbus Pompe (Glykogenose Typ II, Saure-Maltase-Mangel)	<i>GAA</i> (lysosomale alpha-Glukosidase)	AR, lysosomale Speicherkrankheit (Glykogen), Prävalenz ~ 1:60.000 (adulte Form), Enzymersatztherapie
McArdle-Erkrankung (Glykogenose Typ V, Myophosphorylase-Mangel)	<i>PYGM</i> -Gen (muskuläres Isoenzym der Glykogen-Phosphorylase)	AR, Prävalenz ~ 1:100.000, Glykogenablagerung, DD bei Belastungsintoleranz
Metachromatische Leukodystrophie	<i>ARSA</i> -Gen (Arylsulfatase A)	AR, Sulfatidakkumulation, Prävalenz ~ 1:40.000–160.000
Morbus Niemann-Pick C	zu 90 % <i>NCP1</i> -Gen	AR, Fettsäurestoffwechsel (Cholesterin), Prävalenz ~ 1:150.000
Neuronale Ceroidlipofuszinosen	heterogene Genetik, häufigste: <i>CLN3</i>	meist AR, lysosomale Speicherkrankheit, häufigste hereditäre progressive neurodegenerative Erkrankung mit 1–7:100.000 Geburten
Cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX)	Mutationen im <i>CYP27A1</i> -Gen (Sterol-27-Hydroxylase)	AR, Ablagerung von Cholestanol, selten, aber behandelbar (Chenodeoxycholsäure). Prävalenz ~ 1:50.000

Tabelle 9: Hereditäre Demenzen und neurodegenerative Erkrankungen

Erkrankung	Genetische Ursache	Bemerkungen
Familiäre Alzheimer-Demenz (FAD)	Early-Onset FAD: zu 20–70 % <i>PSEN1</i> (Presenilin-1), 10–15 % <i>APP</i> (Amyloid-beta-A4-Protein), selten <i>PSEN2</i> u.a., Late-Onset FAD komplexe, heterogene Genetik, <i>APOE</i> e4-Allel Risikofaktor, Chromosomale Ursache (Down-Syndrom) in < 1 %	Ca. 25 % aller Alzheimer-Patienten familiär, Early-Onset FAD < 60–65. Lj
Familiäre frontotemporale Demenz (FTD, Morbus Pick)	<i>MAPT</i> -Gen (Microtubule associated protein tau) assoziierte FTDP 17, <i>C9orf72</i> -Gen assoziierte ALS/FTD (siehe ALS-Eintrag), Progranulin-Gen (<i>GRN</i>) assoziierte FTD mit <i>TDP-43</i> -Ablagerungen <i>VCP</i> - (Valosin-containing protein-) Gen-FTD	25–40 % der FTD-Fälle familiär AD; Überlapung mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie ALS, corticobasale Degeneration, progressive supranukleäre Blickparese
Familiäre Parkinson-Erkrankungen	Heterogene Genetik, AD: <i>LRK2</i> -Gen am häufigsten, seltener <i>SNCA</i> -Gen (alpha-Synuklein), <i>VPS35</i> -Gen, u.a. AR: <i>Parkin</i> -Gen, <i>PINK1</i> u.a	AD, AR, selten X-chromosomal. Bekannte Gene erklären ca. 30 % der familiären und 3–5 % der sporadischen Parkinsonerkrankungen
Morbus Wilson Hepatolentikuläre Degeneration	<i>ATP7B</i> -Gen (Kupfer-Transport-ATPase), > 800 Mutationen bekannt	Prävalenz ~ 1:30.000 (Trägerfrequenz 1:90 in Bevölkerung)
Chorea Huntington	<i>HTT</i> -Gen (Huntingtin), CAG-Repeat-Expansion mit n > 36	AD, Korrelation der Repeatlänge mit Schweregrad und Alter bei Onset, volle Penetranz ab n > 40, Antizipation, Prävalenz ~ 3–7:100.000
Hereditäre Dystonien	Sehr heterogene Genetik, zahlreiche Gene z. B. <i>DYT-TOR1A</i> -Gen (frühe beginnende generalisierte Dystonie); <i>DYT-GCH1</i> (DYT5a) (DOPA-responsive Dystonie), <i>DYT-SGCE</i> (Myoklonus-Dystonie) u.v.a	AD, AR, X-chromosomal, Prävalenz primärer (oft genetischer) Dystonien ~ 16,4:100.00

Tabelle 10: Epilepsien		
Erkrankung	Genetische Ursache	Bemerkungen
Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen + (GEFS+) (<i>SCN1A</i> -assoziierte Epilepsien)	<i>SCN1A</i> (Natriumkanal-alpha1-Untereinheit-Gen), heterogene Genetik. Bei klinisch identen/ähnlichen Epilepsien sind auch viele andere Ionenkanal-Gene und Neurotransmitter-Rezeptor-Gen relevant: z. B. <i>SCN1B</i> , <i>SCN2A</i> , <i>GABRG2</i> u.v.a.	AD, de-novo-Mutationen, inkomplette Penetranz und variable Expressivität (d. h. zum Teil überlappende Phänotypen von isolierten Fieberkrämpfen bis hin zu schweren epileptischen Enzephalopathien möglich)
Dravet-Syndrom (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI)	<i>SCN1A</i> , v.a. Protein-trunkierende Mutationen	Beispiel für eine genetisch bedingte frühkindliche epileptische Enzephalopathie
DEPDC5-assoziierte Epilepsien (familiäre fokale Epilepsie mit variablen Foci und andere Phänotypen)	<i>DEPDC5</i> Heterogene Genetik bei klinisch überlappenden Epilepsien, z. B. <i>NPRL2</i> , <i>AChR</i> -Gene wie <i>CHRNA4</i> , <i>KCNT1</i> , <i>LGi1</i> u.a.	Wichtiges Gen für eine Reihe idiopathischer fokaler Epilepsien (20 % der Familien je nach Studie und Phänotyp)
PRRT2-assoziierte Phänotypen	<i>PRRT2</i> -Gen Heterogene Genetik bei klinisch überlappenden Phänotypen	AD, variable Klinik von benignen infantilen Anfällen zu paroxysmalen kinesiogenen Dyskinesien oder hemiplegischer Migräne reichend
GLUT1-Defizienz	<i>SLC2A1</i> (Glukosetransporter)	AD, Prävalenz: ~1:90.000, wichtig zu erkennen, weil mit ketogener Diät behandelbar
GRIN2A-assoziierte Epilepsien	<i>GRIN2A</i> (Glutamatrezeptor)	AD, wichtiges Gen für idiopathische fokale Epilepsien des Kindesalters (Rolando-Epilepsie bis Landau-Kleffner-Syndrom)
Progressive Myklonusepilepsien (EPM)	Heterogene Genetik, z. B. <i>EPM1</i> (Unverricht-Lundborg Erkrankung) mit instabiler 12-Nukleotid-Expansion im <i>CSTB</i> -Gen u.a.	AR, <i>EPM1</i> , Prävalenz 1:20.000 in manchen Regionen
Neuronale Migrationsstörungen	Heterogene Klinik und Genetik, z. B. <i>DCX</i> -Gen (Doublecortin) oder <i>LIS1</i> -Gen u.a. bei Lissenzephalie, subkortikale Bandheterotopien, <i>FLNA</i> -Gen (Filamin-A) bei periventrikulärer nodulärer Heterotopie	<i>DCX</i> : X-chromosomal, <i>LIS1</i> : AD, <i>FLNA</i> : X-chromosomal
15q13.3 Mikrodeletionssyndrom	2MB Deletion, rekurrent, d.h. an einer Deletions-Prädilektionsstelle. Heterogene Klinik und Genetik: weitere CNVs an anderen Loci für überlappende Phänotypen	AD, variable Penetranz und Expressivität. Für ca. 1–2 % der genetisch generalisierten Epilepsien verantwortlich. Assoziiert mit anderen neuropsychiatrischen Phänotypen

Tabelle 11: Sonstige neurogenetische Erkrankungen		
Erkrankung	Genetische Ursache	Bemerkungen
Familiäre hemiplegische Migräne (FHM)	<i>CACNA1A</i> (7 % der FHM), <i>ATP1A2</i> (7 %), <i>SCN1A</i> und weitere unbekannte	AD, <i>CACNA1A</i> : allelische Erkrankungen: <i>EA2</i> und <i>SCA6</i>
CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)	zu 95% Mutationen im <i>NOTCH3</i> -Gen	AD, altersabhängige Penetranz, Prävalenz: ~ 2–4:100.000
Neurofibromatose 1 (NF1) (Morbus von Recklinghausen)	<i>NF1</i> -Gen (Neurofibromin)	AD, zu 50 % de-novo-Mutationen, variable Penetranz, Prävalenz: ~ 1:10.000. (<i>NF1</i> weist eine der höchsten Mutationsraten aller Gene auf)
Neurofibromatose 2 (NF2)	<i>NF2</i> -Gen (Merlin)	AD, 50 % de-novo-Mutationen, Mosaizismus, Prävalenz: ~1:60.000
Tuberöse Sklerose (TSC) (tuberous sclerosis complex) (Morbus Bourneville-Pringle)	<i>TSC1</i> -Gen (Hamartin) (~ 24 %) und <i>TSC2</i> -Gen (Tuberin) (~66%)	AD, 100 %-Penetranz pathogener Varianten, 1 : 5.800 Geburten 2/3 der Patienten haben de-novo-Mutationen (v.a. <i>TSC2</i>)

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)