



DIAGNOSTICUM
Zentrum für Humangenetik



Neurogenetische Erkrankungen: genetische Diagnostik und Beratung

Einleitung

Von den meisten neurologischen Erkrankungen wie z.B. Demenzen, Motoneuronerkrankungen oder Ataxien gibt es erbliche Formen, die durch bestimmte Veränderungen in Genen verursacht sind. Genetische Analysen sind daher ein wesentlicher Bestandteil für die Diagnostik neurologischer Erkrankungen.

Je nach Vererbung können mehrere Familienmitglieder über mehrere Generationen hinweg betroffen sein. Manche Genveränderungen führen nicht immer zum Ausbruch der Erkrankung und können Generationen überspringen. Andere genetische Veränderungen führen dazu, dass in derselben Familie sehr unterschiedliche Symptome auftreten.

Die genetische Diagnostik kann unterstützen, unter den klinisch meist schwer diagnostizierbaren Erkrankungen zumindest genetisch bedingte eindeutig nachzuweisen oder auszuschließen. Durch die richtige Diagnose lassen sich die Prognose und der zu erwartende Verlauf besser einschätzen und mögliche therapeutische Maßnahmen können frühzeitig eingeleitet werden. Zudem lässt sich eine Einschätzung für das Risiko im Rahmen der Familienplanung oder bezogen auf weitere Familienmitglieder wesentlich besser vornehmen.

Neurogenetische Erkrankungen

Eine neurogenetische Erkrankung wird durch Genveränderungen verursacht, die die Differenzierung und Funktion der Zellen beeinflussen, die sich von einem bestimmten Bestandteil der embryonalen Entwicklung – dem Neuroektoderm – ableiten. Es können zwei Typen unterschieden werden:

- Neurogenetische Erkrankungen Typ 1 entstehen durch direkte Fehlfunktion derjenigen Gene, die im Ektoderm aktiv sind (exprimiert werden). Diese Kategorie umfasst die meisten monogen vererbten Erkrankungen.
- Neurogenetische Erkrankungen Typ 2 manifestieren sich indirekt über Varianten in Genen, die nicht im Nervensystem exprimiert werden, wie z. B. Stoffwechsel-Erkrankungen mit neurologischen Symptomen, zerebrovaskuläre und kraniale Fehlbildungen.

Neurogenetische Erkrankungen manifestieren sich in Form von Funktionsstörungen des zentralen und peripheren Nervensystems. Wichtige Krankheitsgruppen sind die Epilepsien, kognitive und syndromale Entwicklungsstörungen, Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen, Moto-

neuronerkrankungen wie die Amyotrophe Lateralsklerose, die Spinalen Muskelatrophien (SMA) oder die Spastischen Paraplegien (SPG, HSP).

Erkrankungsgruppen, die vorwiegend das periphere Nervensystem betreffen, sind die Motorisch-Sensiblen Neuropathien (HMSN, CMT), die Sensorisch-Autonomen Neuropathien (HSAN) oder die Small-Fiber-Neuropathien (SFN). Auch Muskelerkrankungen wie Muskeldystrophien oder Myopathien sowie Mitochondriopathien werden häufig dem Formenkreis neurogenetischer Erkrankungen zugeordnet. Darüber hinaus gibt es weitreichende Überlappungen zu anderen Teilgebieten der Humangenetik wie beispielsweise den syndromalen Erkrankungen oder den Tumorerkrankungen.

Genetische Diagnostik

Generell sollte man in der klinischen Praxis über genetische Diagnostik oder Beratung nachdenken, wenn Patienten von ungewöhnlichen Symptomen betroffen sind, seltene Erkrankungen/Symptome aufweisen oder mehrere Angehörige ähnliche/gleiche Symptome ausprägen sowie bei einem jungen Erkrankungsalter.

Im Fachgebiet der Neurologie sprechen folgende Krankheitsbilder für eine genetische Diagnostik oder eine Vorstellung in der humangenetischen Sprechstunde:

- Amyotrophe Lateralsklerose
- Bewegungsstörungen: Ataxie, Dystonie, Chorea Huntington
- Demenz
- Epilepsie
- Myopathie
- Neuropathie
- Parkinson-Erkrankung in jungen Jahren
- Schlaganfall im Alter von unter 60 Jahren

Bis heute sind mehrere hundert Gene bekannt, die für neurogenetische Erkrankungen verantwortlich sind oder zu ihrer Entwicklung beitragen. Diese können mittels neuartiger Untersuchungsverfahren schneller und auf die individuelle klinische Fragestellung der Patienten ausgerichtet, detektiert werden. Es stehen zwei Untersuchungsangebote zur Verfügung, mit denen eine umfangreiche orientierende Analyse der DNA erfolgen kann.

Die verschiedenen Methoden, mit denen diese Analysen erfolgen, werden unter dem Begriff „Next Generation Sequencing“ (NGS) zusammengefasst.

1. Multi-Panel-Sequenzierung

Im diagnostischen Kontext wird im Rahmen einer **Multi-Panel-Sequenzierung** die Anreicherung und Vervielfältigung von Patienten-DNA gezielt auf diejenigen Gene beschränkt, die aufgrund der klinischen Symptomatik der Patienten bzw. der Verdachtsdiagnose von Relevanz sein könnten.

Die Anwendung von Gen-Panels ist zielführend bei Erkrankungsgruppen mit einem klaren Leitsymptom wie einer neuromuskulären Erkrankung oder einer Epilepsie bei aber gleichzeitig großer genetisch-kausaler Heterogenität. Die Anzahl der ausgewerteten Gene ist abhängig von der Erkrankungsgruppe und variiert stark.

2. Exom-Sequenzierung

Bei einer unspezifischen Symptomatik ist eine Gen-Panel-Diagnostik nicht angezeigt. Stattdessen wird dann eine **Exom-Sequenzierung**, auch **Whole Exome Sequencing (WES)** genannt, durchgeführt. Die Auswahl der analysierten Gene erfolgt symptom-basiert (HPO, human phenotype ontology). Bei der Exom-Sequenzierung erfolgt eine Anreicherung und Sequenzierung aller derzeit bekannten kodierenden Bereiche des Genoms. Diese werden als Exom bezeichnet. Bei der Gesamtgenomsequenzierung wird das gesamte Genom einschließlich seiner nicht kodierenden Bereiche sequenziert.

Nach einer erfolgreichen Exom- bzw. Gesamtgenomsequenzierung steht grundsätzlich die Information des gesamten Exoms bzw. Genoms eines untersuchten Menschen für eine Diagnostik oder ein Screening zu sehr vielen medizinische Fragestellungen zur Verfügung.

Die Sequenzierung des gesamten Exoms wird auch als Familienuntersuchung (z.B. WES-Trio) durchgeführt. Dabei werden neben dem Index-Patienten auch die Gensequenzen der Eltern in die Analyse einbezogen.

Genetische Beratung

Im Rahmen der Diagnostik einer neurogenetischen Erkrankung kann eine genetische Beratung erfolgen. Hier können von dafür ausgebildeten Fachärzten Fragen zu Erkrankungen, Fehlbildungen oder anderen Merkmalen, die mit einer möglichen erblichen Ursache einhergehen, erörtert werden. Interessierte Einzelpersonen oder Familien (Ratsuchende), die diese Fragestellungen für sich selbst oder für ihre Kinder geklärt haben möchten, können eine genetische Beratung in Anspruch nehmen.

Die folgenden Leistungen werden in einer genetischen Beratung erbracht:

- Anamnese (Erhebung der persönlichen gesundheitlichen Vorgeschichte)
- Erstellung eines Stammbaums (Erhebung der familiären gesundheitlichen Vorgeschichte bis in die dritte Generation)
- Interpretation vorliegender ärztlicher Befunde und Befundberichte
- körperliche Untersuchung des Probanden oder dessen Familie, wenn dies für die Fragestellung von Bedeutung ist, auch Untersuchungen von Blut oder anderen Geweben
- möglichst genaue medizinisch-genetische Diagnose
- ausführliche Informationen zu der betreffenden Erkrankung oder Beeinträchtigung
- Abschätzung von persönlichen genetischen Risiken für die Ratsuchenden („Wiederholungsrisiko“)
- ausführliche Beratung über die mögliche Bedeutung dieser Information für Lebens- und Familienplanung sowie Gesundheit der Ratsuchenden
- Vermittlung zu Kontakten mit Selbsthilfegruppen, wenn gewünscht

Hinweise zu Anforderung und Probenmaterial

Nach GenDG wird eine genetische Diagnostik nur mit unterschriebener Einwilligungserklärung des Patienten oder des gesetzlichen Vertreters durchgeführt. Eine Einwilligungserklärung finden Sie auf allen Anforderungsscheinen vom MVZ diagnosticum Frankfurt, Zentrum für Humangenetik.

Weitere Informationen, z. B. zur Vermittlung und Durchführung von genetischen Beratungen können unter der unten aufgeführten Servicenummer erteilt werden.

Auftragsformular und Versandmaterial

Das Auftragsformular „Molekulargenetische Diagnostik“ ist beim MVZ diagnosticum Frankfurt, Zentrum für Humangenetik erhältlich.

Weitere Informationen

- Client-Service, Tel. 069 5308437 -0 oder info@genetik.diagnosticum.eu
- Website: genetik.diagnosticum.eu

Probenmaterial

Mindestens 2,5 ml EDTA-Blut (bei Kindern auch weniger)

Versand

Postweg

Zu Fragen der Koordination des Probenversands kontaktieren Sie bitte den Client Service des MVZ diagnosticum Frankfurt, Zentrum für Humangenetik (s. o.).

Untersuchungsdauer

Je nach Anforderung zwischen 2 und 8 Wochen, der Befund beinhaltet ein humangenetisches Gutachten.

Hinweis

Für die Anforderung von humangenetischen Untersuchungen als kassenärztliche Leistung wird der Laborüberweisungs-/Abrechnungsschein Muster 10 benötigt.

Die Untersuchungen werden nach Ziffern aus dem Kapitel 11 des EBM abgerechnet. Sie belasten nicht das Labor-Budget des veranlassenden Arztes.

So finden Sie uns



MVZ diagnosticum Frankfurt Zentrum für Humangenetik Genetische Beratungsstelle

Am Riedbergplatz 1 · 3.OG
60438 Frankfurt am Main
+49(0)69-5308437-0
beratung@genetik.diagnosticum.eu
<https://genetik.diagnosticum.eu>

Laboratorium

Altenhöferallee 3
60438 Frankfurt am Main



DIAGNOSTICUM
Zentrum für Humangenetik



MVZ diagnosticum Frankfurt
Zentrum für Humangenetik

Prof. Dr. med. Daniela Steinberger
Fachärztin für Humangenetik

Altenhöferallee 3
60438 Frankfurt am Main
+49(0)69-5308 437-0

info@genetik.diagnosticum.eu
<https://genetik.diagnosticum.eu>

Autoren

Prof. Dr. med. Daniela Steinberger
Dr. phil. Maike Post

akkreditiert durch:

