

Handlungsempfehlung nach S1-Leitlinie:⁵

Molekulargenetische Diagnostik und humangenetische Beratung dienen dazu, bei begründetem Verdacht auf eine genetisch bedingte Erkrankung die Diagnose zu sichern und die weitere Behandlung entsprechend zu planen. In bestimmten Fällen kann es notwendig sein, die Familie in die genetische Beratung einzubeziehen. Eine molekulargenetische Diagnostik ist dann notwendig, wenn ein konkreter Verdacht auf eine Erbkrankheit besteht. Ebenso indiziert ist sie bei unklarer Visusminderung sowie progressiven Störungen der Netzhaut, des retinalen Pigmentepithels (RPE), der Aderhaut oder der Sehbahn. In diesem Fall ist es sowohl für die Diagnosesicherung als auch für die weitere Therapieplanung wichtig, die genetische Ursache der Erkrankung zu identifizieren.

Die genetische Diagnostik bei **erkrankten Personen** darf jeder Arzt veranlassen. Auffällige Befunde werden im Rahmen der humangenetischen Beratung besprochen.

Prädiktive Untersuchungen bei Angehörigen dürfen nur nach einer humangenetischen Beratung und durch Fachärzte für Humangenetik oder mit der Qualifikation „Fachgebundene genetische Beratung“ beauftragt werden.

Weitere Informationen finden Sie in der vollständigen S1 Leitlinie unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/045-0231_S1_Erbliche-Netzhaut-Aderhaut-Sehbahn-Erkrankungen_2021-09_01.pdf



Bei welchen Augenerkrankungen ist eine genetische Diagnostik indiziert

- **Okuläre Fehlbildungen**
Mikrophthalmie/Anophthalmie/Kolobom und Vorderkammerdysgenesien
- **Hornhautdystrophien**
- **Kongenitales und juveniles Glaukom** Kongenitale Katarakt
- **Linsenluxation**
- **Optikusatrophie und Lebersche hereditäre / Optikusneuropathie (LHON)**
- **Leber's Congenital Amaurosis (LCA)**
 - Albinismus
- **hereditäre retinale Tumoren**
(z.B. Retinoblastom und Von Hippel Lindau)
- **Va. Syndromale Augenerkrankung**
(z.B. Marfan-, Stickler, Ehlers-Danlos-(EDS), Usher-Syndrom)

- **Netzhaut-/Aderhauterkrankungen**
(in Anlehnung an die S1-Leitlinie Erbliche Netzhaut-, Aderhaut- und Sehbahnerkrankungen)
 - periphere, vorwiegend die Stäbchen betreffende tapetoretinale Dystrophien (z.B. Retinitis pigmentosa, Usher-Syndrom)
 - zentrale, vorwiegend die Zapfen betreffende tapetoretinale Dystrophien (z.B. Makuladystrophien)
 - Aderhautdystrophien (z.B. Choroideremie)
 - vitreoretinale Dystrophien (z.B. Stickler-Syndrom, Wagner-Syndrom)
 - angeborene stationäre Netzhauterkrankung (z.B. kongenitale stationäre Nachtblindheit, Stäbchen- und Zapfenmonochromasien, Achromatopsie)

Quellen:

- 1 Moon, D.; Park, H.W.; Surl, D.; Won, D.; Lee, S.-T.; Shin, S.; Choi, J.R.; Han, J. Precision Medicine through Next-Generation Sequencing in Inherited Eye Diseases in a Korean Cohort. *Genes* 2022, 13, 27. <https://doi.org/10.3390/genes13010027>
- 2 Natario L. Couser, Brian P. Brooks, Arlene V. Drack & Suma P. Shankar (2021) The evolving role of genetics in ophthalmology, *Ophthalmic Genetics*, 42:2, 110-113, DOI: 10.1080/13816810.2020.1868011.
- 3 Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, Wittes J, Pappas J, Elci O, McCague S, Cross D, Marshall KA, Walshire J, Kehoe TL, Reichert H, Davis M, Raffini L, George LA, Hudson FP, Dingfield L, Zhu X, Haller JA, Sohn EH, Mahajan VB, Pfeifer W, Weckmann M, Johnson C, Gewaily D, Drack A, Stone E, Wachtel K, Simonelli F, Leroy BP, Wright JF, High KA, Maguire AM. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Aug 26;390(10097):849-860. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31868-8. Epub 2017 Jul 14. Erratum in: *Lancet*. 2017 Aug 26;390(10097):848. PMID: 28712537; PMCID: PMC5726391.
- 4 van Everdingen JAM, Pott JWR, Bauer NJC, Krijnen AM, Lushchik T, Wubbels RJ. Clinical outcomes of treatment with idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy in the Netherlands: A national cohort study. *Acta Ophthalmol*. 2022 Sep;100(6):700-706. doi: 10.1111/aos.15153. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35394113.
- 5 S1 Leitlinie Erbliche Netzhaut-, Aderhaut- und Sehbahnerkrankungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG) und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) Version: 18. September 2021
- 6 PD Dr. Philipp Müller, Facharzt bei Südblick GmbH in Augsburg & Standortleiter des Makula- und Dry Eye Centers in Augsburg

Wie wir Sie in der genetischen Diagnostik unterstützen können

Wir sehen uns als Ihr Partner und möchten Sie bei der Planung von genetischer Diagnostik unterstützen und sicherstellen, dass dieser Prozess reibungslos und effizient verläuft.

- 1 **Anforderung der Diagnostik:**
Bei eindeutiger Indikation können FachärztInnen die genetische Diagnostik bei uns anfordern. Dies kann in Absprache mit unseren ärztlichen KollegInnen erfolgen. Gesetzliche Krankenkassen übernehmen die vollen Kosten der genetischen Diagnostik im ambulanten Bereich bei gegebener Indikation, ohne Ihr Laborbudget zu belasten. Auf Wunsch senden wir ein mEyeGene Probeentnahme-Set und den Probenbegleitschein.
- 2 **Probeentnahme und Versand:**
Die Probenentnahme kann durch 3 Mundschleimhautabstriche in der eigenen Praxis erfolgen. Die Probe wird an unser Labor in München versandt. Wir stellen sicher, dass die Probe ordnungsgemäß ankommt und bearbeitet wird. Untersuchungsdauer: ca. 2–4 Wochen.
- 3 **Ergebnisbereitstellung:**
Abschließend erhalten Sie einen Befundbericht über das Ergebnis der angeforderten Diagnostik. Unser erfahrenes Team der Humangenetik steht für Rückfragen zur Verfügung. Bei komplexen Fragestellungen können PatientInnen zur humangenetischen Sprechstunde in München oder Augsburg überwiesen werden.

Unsere Humangenetiker übernehmen die genetische Beratung der Betroffenen in einem ausführlichen Gespräch – ob in unseren Praxisräumlichkeiten oder im Rahmen einer Videosprechstunde.

Bitte zögern Sie nicht, sich mit uns in Verbindung zu setzen, wenn Sie Fragen haben. Unsere Fachärztinnen und Fachärzte für Humangenetik stehen Ihnen gerne zur Verfügung. Bitte kontaktieren Sie: molekulargenetik@praenatal-medizin.de

Genetik in der Ophthalmologie Ein gemeinsames Ziel – früh erkennen, besser schützen

Als Eurofins Humangenetik legen wir den Fokus auf die Diagnostik von familiären Tumoren und vererbten Erkrankungen in allen Lebensphasen der Patientinnen sowie Patienten, insbesondere auch bei seltenen Erkrankungen.

Kontaktieren Sie gerne unsere humangenetische ExpertInnen. Hotline: +49 (0) 89-130744-22

Eurofins Humangenetik und Pränatal-Medizin MVZ GmbH
Friends Tower I
Friedenheimer Brücke 19, 80639 München
Tel. +49 (0) 89-130744-0
Fax +49 (0) 89-130744-99
molekulargenetik@praenatal-medizin.de
www.praenatal-medizin.de



Gene & Eyes

Genetik in der Ophthalmologie

Warum Genetik in der Ophthalmologie?

Genetik in der Ophthalmologie

Erblich bedingte Augenerkrankungen sind weitaus häufiger als angenommen. In Deutschland leben 45.000 – 80.000 Menschen mit einer retinalen Dystrophie. Darüber hinaus kann bei Störungen des Farbsehens, kongenitaler Katarakt, juvenilem Glaukom oder angeborenen Augenfehlbildungen in vielen Fällen eine eindeutige genetische Ursache nachgewiesen werden. Ophthalmologische Befunde können auch Teil einer übergeordneten genetischen Erkrankung sein, wie z. B. Lisch-Knötchen bei Neurofibromatose Typ 1.



Mit **mEyeGene** haben Sie die Möglichkeit, mit modernsten molekulargenetischen Methoden individuelle Risiken für Augenerkrankungen zu identifizieren. Präzise Diagnosen ermöglichen eine personalisierte Prävention und Behandlung, um die Sehkraft Ihrer PatientInnen zu schützen und zu verbessern.

Als Teil der Eurofins Scientific Group möchten wir unsere Fachkompetenz mit modernster Technologie in der Humangenetik vereinen und Ihnen und Ihren Patienten den bestmöglichen Service anbieten. Wir schätzen eine enge, kollegiale Zusammenarbeit mit anderen Fachrichtungen sehr.

Weitere Informationen finden Sie unter www.meyegene.de



Next Generation Sequencing (NGS)

Durch kontinuierliche Forschung, technologische Fortschritte und innovative Behandlungsmöglichkeiten hat sich in der Humangenetik die ophthalmologische Genetik als bedeutsame Subspezialität etabliert. Eine frühzeitige Diagnose einer genetisch bedingten Augenerkrankung kann Unsicherheit reduzieren, eine optimale Behandlungsstrategie fördern und die Lebensqualität für Betroffene entscheidend verbessern (Abb.2)¹.

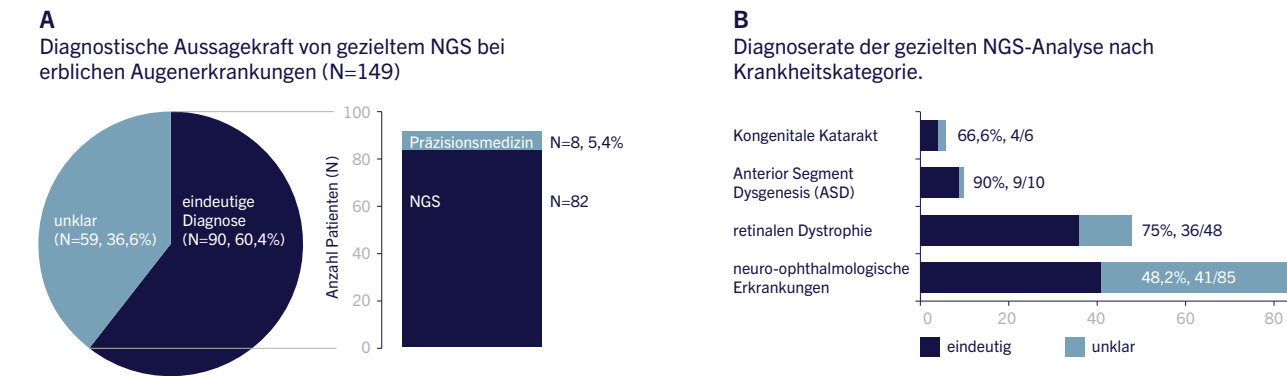
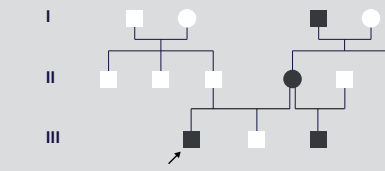


Abb. 2: Diagnoserate von Next Generation Sequencing (NGS) bei erblichen Augenkrankheiten (A) Gesamtdiagnoserate der gezielten NGS-Analyse und Anteil der Patienten, die Präzisionsmedizin nach einem genetischen Test erhielten. (B) Diagnoserate der gezielten NGS-Analyse nach Krankheitskategorie. Es gibt eine steigende Nachfrage nach AugenärztInnen, die eine Expertise in der Diagnostik und Behandlung von genetischen Augenkrankungen haben². Die Zusammenarbeit zwischen AugenärztInnen und HumangenetikerInnen ist daher entscheidend, um dem wachsenden Bedarf in der Bevölkerung gerecht zu werden.

Fallbeispiel: Erfolgreicher mEyeGene Einsatz

Ein 27-jähriger Patient wird bei Verdacht auf Stäbchen-Zapfen-Dystrophie, Myopie und Astigmatismus von seinem Augenarzt zur humangenetischen Beratung überwiesen. Seit der Kindheit bestünden Sehschwierigkeiten bei Dunkelheit und eine Blendempfindlichkeit. Die Stammbaumanalyse ergab, dass ein Halbbruder mütterlicherseits ebenfalls seit dem Kindesalter von einer deutlichen Sehstörung betroffen sei. Die molekulargenetische Abklärung zeigte eine Leserasterverschiebung in dem X-chromosomalen Gen RPGR. Somit konnte bei dem Patienten die Diagnose einer RPGR-assoziierten Retinopathia pigmentosa gestellt werden.



Spektrum der erblichen Netzhauterkrankungen

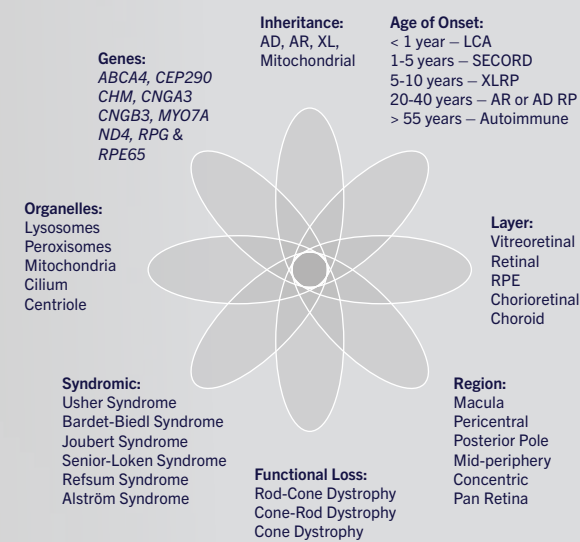


Abb. 1: In Anlehnung an: Leroy et al., July 2018, EyeNet Supplement

Moderne pharmakologische Optionen

Erbliche Netzhautdystrophien

Die gezielte Behandlung von Netzhautdystrophien, die auf biallelischen Varianten im RPE65-Gen beruhen, verdeutlicht einen Durchbruch der Gentherapeutischen Forschung in der Augeneheilkunde. Die EU-Zulassung von Luxturna[®] im Jahr 2018 basierte auf Ergebnissen aus klinischen Studien, die signifikante Verbesserungen in der Sehfähigkeit der Teilnehmer zeigten, insbesondere bei der Navigation in gering beleuchteten Umgebungen³. Das Medikament wird direkt in das Auge injiziert und transportiert eine funktionstüchtige Kopie des RPE65-Gens in die Retinazellen.

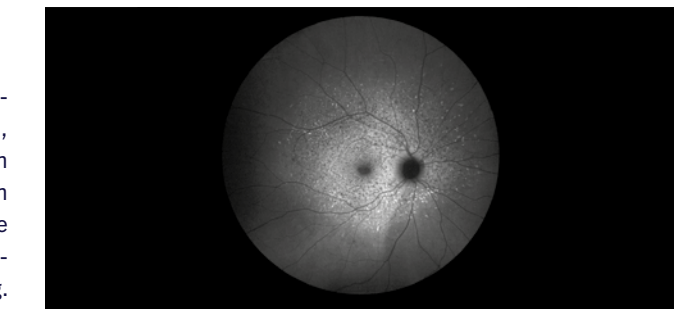
Erbliche Optikusatrophien

Die Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON) wird durch Varianten in Genen verursacht, die für Untereinheiten der mitochondrialen Atmungskette kodieren.⁴ Die Erkrankung führt klinisch zu einem schnellen, meist bilateralen Verlust des Sehvermögens. Das Medikament Idebenon[®] wirkt als Antioxidans und kann helfen, die Energieproduktion in den Zellen zu verbessern und den Zelltod zu reduzieren, was zu einer Stabilisierung oder Verbesserung der Sehfunktion führen kann.

Differentialdiagnostik der Netzhautdystrophien

Die genetische Diagnostik kann eindeutig zwischen verschiedenen Entitäten der gleichen Krankheitsgruppe unterscheiden, beispielsweise zwischen den erblichen Netzhautdystrophien Morbus Best und Morbus Stargardt. Beide Erkrankungen zeigen in der Autofluoreszenz-Bildgebung der Netzhaut eine zentrale Atrophie der Netzhaut mit umgebenden fleckigen Aufhellungen, unterscheiden sich jedoch grundlegend in ihrem Erbgang. Beim Morbus Best liegt ein autosomal-dominanter Erbgang vor, sodass für Kinder von Betroffenen ein 50%iges Wiederholungsrisiko besteht. Der Morbus Stargardt folgt einem autosomal-rezessiven Erbgang, wobei die Erkrankung nur mit einer 25%igen Wahrscheinlichkeit auftritt, wenn beide Elternteile eine pathogene ABCA4-Variante tragen.

Hätten Sie es erkannt?⁶



Dieses Bild wurde bei einem Patienten mit Morbus Stargardt mit pathogenen Varianten im ABCA4-Gen aufgenommen. Ein vergleichbarer Befund ist auch bei anderen Erkrankungen wie z.B. Morbus Best aufgrund pathogener BEST1-Varianten möglich. Zudem wird bei später Manifestation eines Morbus Stargardt in jedem fünften Fall fälschlicherweise die Diagnose einer Altersbedingten Makuladegeneration gestellt.