



CME

Zertifizierte Fortbildung

Humangenetische Diagnostik bei hereditären Augenerkrankungen

Was muss der Augenarzt wissen?

Teresa M. Neuhann¹ · Lukas Neuhann²

¹ MGZ – Medizinisch genetisches Zentrum, München, Deutschland

² MVZ Prof. Neuhann, München, Deutschland

Zusammenfassung

Hereditäre Augenerkrankungen können alle okulären Strukturen betreffen und mit strukturellen Auffälligkeiten (z. B. Kolobome) oder funktionellen Einschränkungen (z. B. Netzhautdystrophien) einhergehen. Zudem zeigen viele komplexe syndromale Krankheitsbilder als erstes Symptom eine Augenbeteiligung. Hereditäre Augenerkrankungen sind ausgesprochen heterogen, durch die modernen Hochdurchsatzsequenzierungen ist eine diagnostische Abklärung jedoch in der Routinediagnostik möglich. Dies ist nicht nur in der Differenzialdiagnostik, sondern auch zunehmend aufgrund individueller Therapieoptionen von hoher Relevanz.

Schlüsselwörter

Ophthalmogenetik · Paneldiagnostik · Gentherapie · Exom · Genom

Online teilnehmen unter:
www.springermedizin.de/cme

Für diese Fortbildungseinheit werden 3 Punkte vergeben.

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
(kostenfrei in Deutschland)
E-Mail:
kundenservice@springermedizin.de

Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden Sie im CME-Fragebogen am Ende des Beitrags.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags ...

- sind Ihnen die aktuellen Methoden der humangenetischen Diagnostik und deren Anwendungsbereiche bekannt,
- kennen Sie die Besonderheiten der molekulargenetischen Abklärung bei augenärztlichen Fragestellungen,
- wissen Sie, bei welchen ophthalmologischen Krankheitsbildern eine humangenetische Abklärung indiziert ist,
- sind Sie darüber informiert, für welche hereditären Augenerkrankungen personalisierte Therapien bzw. zumindest Therapieansätze bestehen.

Einleitung

Bisher wurden mehr als 350 hereditäre Augenerkrankungen beschrieben. Diese können alle okulären Strukturen – von der Hornhaut bis zum Sehnerven – betreffen, sie können sowohl mit strukturellen Auffälligkeiten und Fehlbildungen (z.B. Kolobome, kongenitales Glaukom) oder funktionellen Einschränkungen (z.B. Netzhautdystrophien) einhergehen. Weiterhin können okuläre Auffälligkeiten ein primäres Symptom zahlreicher verschiedener übergeordneter (syndromaler) Krankheitsbilder sein. Durch die neuen **Sequenziertechnologien** ist die **Aufklärungsrate** bei den meist sehr heterogenen hereditären Augenerkrankungen sehr hoch, aufgrund zunehmender therapeutischer Konsequenzen hat die genetische Diagnostik inzwischen einen hohen Stellenwert in der klinischen und differenzialdiagnostischen Abklärung.

Humangenetische Diagnostikmethoden

In der Vergangenheit wurden im Rahmen von genetischen Analysen nur einzelne Gene untersucht (sog. **Sanger-Sequenzierung**). Durch moderne Hochdurchsatzverfahren (sog. **Next Generation Sequencing** [NGS]) ist in der Routinediagnostik mittlerweile eine parallele Sequenzierung von zahlreichen Genen möglich. Dies hat in den letzten Jahren zu einem rasanten Erkenntniszugewinn über monogene Erkrankungen geführt und ist deutlich kosten- und zeiteffizienter als die Sanger-Sequenzierung [1].

Einzelgenanalyse

In der heutigen Zeit sind Einzelgenanalysen faktisch nur noch bei Erkrankungen indiziert, bei denen lediglich ein einziges Gen als ursächlich für einen pathognomonischen ophthalmologischen Phänotyp bekannt ist. Beispiele sind die **X-chromosomale Retinischisis** (*RS1*-Gen) oder **makuläre Hornhautdystrophie** (*CHST6*-Gen).

Panelanalyse

Als Panelanalyse wird die gleichzeitige Analyse der Gene, die mit einem bestimmten Krankheitsbild assoziiert sind, mittels NGS bezeichnet. Diese ist bei **genetisch heterogenen Krankheitsbildern** indiziert. Je nach Fragestellung kann die Anzahl der in einem Panel enthaltenen Gene stark variieren (z.B. bei Verdacht auf eine vitelliforme Makuladegeneration 4 Gene, bei primären Augenanlagestörungen oder Retinopathia pigmentosa mehr als 50 Gene). Panelanalysen finden bei der Abklärung genetisch bedingter Augenerkrankungen eine breite Anwendung. Die diagnostische Ausbeute ist jedoch je nach Patientenselektion und Fragestellung äußerst unterschiedlich. Bei den **Stäbchen-Zapfen-Dystrophien** beträgt die Klärungsrate mindestens 60% [2], bei **primären Augenanlagestörungen** jedoch nur ca. 30% [3]. Auch kann die Paneldiagnostik zum Einsatz kommen, um verschiedene Krankheitsbilder mit einem gemeinsamen Leitsymptom (z.B. Nyctagmus) abzuklären, da auch zahlreiche verschiedene genetisch bedingte Erkrankungen parallel abgeklärt werden können.

Human genetic diagnostics in hereditary eye diseases. What does the ophthalmologist need to know

Hereditary eye disorders can affect all ocular structures and can be accompanied by structural malformations (e.g. coloboma) or functional disorders (e.g. retinal dystrophy). Ocular phenotypes can also be the presenting symptom of many complex syndromic disorders. The majority of hereditary eye disorders are extremely heterogeneous but can be routinely diagnosed by modern high-throughput sequencing technologies. Molecular testing is highly important not only in the evaluation of differential diagnoses but is also of increasing relevance due to individual treatment options.

Keywords

Ophthalmic genetics · Panel testing · Gene therapy · Exome · Genome

Exomanalysen

In der Exomanalyse werden Bereiche der DNA (Desoxyribonukleinsäure) untersucht, die für Proteine kodieren. Nicht erfasst werden nicht kodierende Bereiche der Gene (Introns) und die DNA-Abschnitte „zwischen“ den Genen. Eine Exomanalyse umfasst nach aktuellem Kenntnisstand **ca. 20.000 Gene** und macht ca. 1–2% der menschlichen DNA aus. Zum Teil wird zwischen einem **„klinischen Exom“** (= alle bekannten Gene, die mit Krankheiten assoziiert sind, ca. 4000) und einem **„whole exome“** (= alle bekannten Proteinkodierenden Gene auch ohne Krankheitsassoziation) unterschieden (Abb. 1). Die Auswertung einer solchen umfassenden Analyse erfolgt in der Regel anhand der sog. HPO („Human Phenotype Ontology“)-Termini (Infobox). Eine Exomanalyse ist bei **komplexen Phänotypen** indiziert, die sich klinisch keiner bestimmten Entität zuordnen lassen [4]. Auch bei Patienten mit einem bestimmten klinischen Phänotyp, bei denen zuvor eine entsprechende Panelanalyse unauffällig war, kann eine Exomanalyse zielführend sein. Aufgrund der großen Anzahl an analysierten Genen sind gute

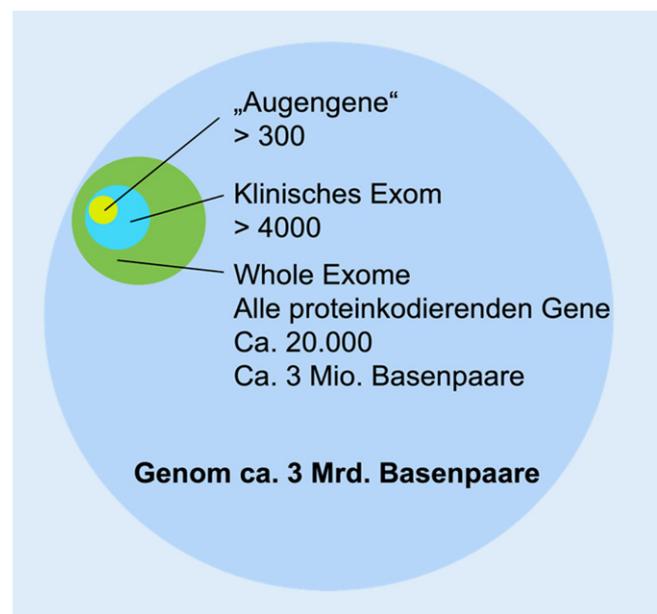


Abb. 1 ▲ Überblick Umfang genetischer Analysen (nicht skaliert)

Infobox 1

HPO-Terminologie

HPO steht für „Human Phenotype Ontology“. Dabei handelt es sich um eine standardisierte Terminologie zur Beschreibung von menschlichen klinischen Symptomen, Phänotypauffälligkeiten und Erkrankungen. Die HPO-Termini sind mit bestimmten Erkrankungen bzw. Genen verknüpft. Durch diese standardisierte Terminologie können bei genetischen Analysen Varianten priorisiert werden. Dies erleichtert gerade bei großen Panel- und Exomanalysen die Auswertung.

Die HPO-Terminologie wird kontinuierlich erweitert und aktualisiert, um die Beschreibung neuer klinischer Phänotypen und Erkrankungen zu ermöglichen und um die Interoperabilität von klinischen Daten zu verbessern.

Beispiel:

Aniridia HP:0000526

Assoziierte Gene (u. a.): *PAX6, ITPR1, FOXE3, PITX2, SALL4, CHN1, MAFB, FOXC1, TRIM44*

phänotypische Angaben anhand der ophthalmologischen Befunde und auch aller extraokulären Symptome für eine qualitativ hochwertige Auswertung essenziell. Gerade bei komplexen kindlichen Phänotypen ist eine sog. **Trio-Exom-Analyse** sinnvoll, bei der neben dem Patienten auch die Eltern in die Analyse mit einbezogen werden. Dies erhöht die Aufklärungsrate um 10–15 %, da Sequenzvarianten der Indexpatienten besser interpretiert werden können und die Detektion von Varianten, die bisher nicht mit einer Erkrankung assoziiert sind, entscheidend verbessert wird [5].

Genomanalysen

Hier erfolgt eine Analyse des gesamten Genoms (ca. 3 Mrd. Basenpaare) inklusive der nicht kodierenden Sequenzen (Introns, DNA-Abschnitte zwischen den Genen). Durch die Genomanalyse werden sowohl **Einzelnukleotidvarianten** („Punktmutationen“, „single nucleotide variants“ [SNVs]) innerhalb und außerhalb der kodierenden DNA-Sequenzen erfasst, es können jedoch auch **strukturelle Veränderungen** wie insbesondere Deletionen und Duplikationen größerer DNA-Abschnitte erkannt werden (Kopienzahlveränderungen, „copy number variants“ [CNVs]). Auch nicht kodierende DNA-Bereiche können krankheitsverursachende Veränderungen z.B. in regulatorischen Elementen enthalten. Jedoch gibt es aktuell noch große Wissenslücken über die Bedeutung dieser Elemente, und Varianten in diesen Bereichen können in der Mehrzahl nicht sicher hinsichtlich ihrer Auswirkung beurteilt werden, sodass der diagnostische Mehrwert durch eine Genomsequenzierung derzeit noch gering ist und sich insbesondere auf spezifische Fragestellungen beschränkt, bei denen durch eine Exomanalyse vorerst keine Diagnose gestellt werden konnte.

Weitere humangenetische Diagnostikmethoden

Weitere humangenetische Diagnostikmethoden (u. a. die klassische Chromosomenanalyse, Microarray-Analysen, MLPA („multiplex ligation-dependent probe amplification“)-Analysen, Methylierungsanalysen sowie spezielle NGS-basierte Analysen) spielen in der Routinediagnostik genetisch bedingter Augenerkrankungen derzeit nur eine untergeordnete Rolle.

► Merke

Heutzutage werden molekulargenetische Analysen im Rahmen von NGS(Next Generation Sequencing)-basierten Analyseverfahren durchgeführt, in der Regel erfolgt eine Phänotyp-assoziierte Paneldiagnostik.

Besonderheiten bei der Diagnostik genetischer Augenerkrankungen

Bei den NGS-basierten Analyseverfahren handelt es sich heutzutage in der Regel um eine Exom-basierte Diagnostik. Das bedeutet, dass eine **Exomanreicherung** durchgeführt wird und die Panelauswertung entsprechend den klinischen Angaben (z. B. Retinopathia pigmentosa-Panel) erfolgt. Aus diesem Grund kann die Diagnostik genetisch bedingter Augenerkrankungen breit angeboten werden. Es gibt jedoch bei den verschiedenen ophthalmologischen Krankheitsbildern Besonderheiten in der Analyse zu beachten.

Intronische Varianten

Bei bestimmten Genen sind die ursächlichen Varianten tief in den nicht kodierenden Bereichen, den sog. **Introns**, lokalisiert. Ein typisches Beispiel dafür ist die in der europäischen Gesellschaft häufigste Ursache für eine **Lebersche kongenitale Amaurose**, die pathogene Veränderung im *CEP290*-Gen c.2991+1655A>G [6], die inzwischen spezifischen Therapieformen im Rahmen von Studien zugänglich ist. In einer reinen Exom-basierten Analyse werden solche tief intronischen Varianten unter Umständen nicht erfasst, sodass sie beim Design des Genpanels berücksichtigt werden müssen.

Schwer zu analysierende Bereiche

Zum Teil haben die krankheitsassoziierten Gene Regionen, die in den NGS-basierten Analyseverfahren nur schwer dargestellt werden können. Ein Beispiel ist der hochrepetitive Bereich ORF15 im *RPGR*-Gen, in dem mehr als 50 % der ursächlichen Varianten liegen; dies muss spezifisch in der Auswertung berücksichtigt werden [7]. Ein weiteres Beispiel sind sog. **Repeat-Expansionen** (z. B. *TCF4*-assoziierte Fuchs-Endotheldystrophie), die mit einer ergänzenden Analyse abgeklärt werden müssen [8]. Ein weiteres Beispiel sind Gene mit sog. **Pseudogenen**, bei denen die Sequenz von Gen und Pseudogen, das jedoch nicht exprimiert wird, weitestgehend übereinstimmt, und die sichere Unterscheidung und Variantenzuordnung erschwert (z. B. *CEP290*-assoziierte Netzhautdystrophie). Insgesamt können die oben genannten Schwierigkeiten bei zahlreichen verschiedenen Genen bzw. Krankheitsbildern auftreten, sodass dies vom Labor in der Erstellung und Auswertung der Diagnostik individuell beachtet werden muss.

► Cave

Das durchführende Labor muss genspezifische Besonderheiten in Diagnostik/Auswertung berücksichtigen, diagnostische Lücken erkennen und Varianten im Kontext der klinischen Befunde beurteilen können.

Was bringt Genetik? – Stellenwert der humangenetischen Abklärung

Sichere Diagnose und Ursachenklärung

An erster Stelle ist eine **humangenetische Diagnostik** für die betroffenen Patienten wichtig, um eine eindeutige Diagnose zu erhalten bzw. in speziellen Fällen auch auszuschließen und dem Kausalitätsbedürfnis der Patienten Genüge zu tun. Zum Teil können weitere diagnostische Untersuchungen so eingespart werden. Die **molekulare Zuordnung** ermöglicht eine Aussage bezüglich Erbgang, Wiederholungsrisiko und Risikopräzisierung für die Angehörigen [9]. Die **molekulargenetischen Befunde** werden zunehmend in den Klassifikationen bestimmter Krankheitsbilder aufgegriffen, was eine bessere ätiologische Zuordnung des Phänotyps erlaubt. Als Beispiel sind hier u. a. die epithelial-stromalen *TGFB1*-assoziierten Hornhautdystrophien [10] zu nennen, da eine rekurrente pathogene Variante in *TGFB1* klinisch zahlreiche verschiedene Phänotypen verursachen kann (u. a. Reis-Bücklers, Thiel-Behnke, gittrige sowie granuläre Hornhautdystrophie).

Sichere Abgrenzung einer isolierten gegenüber einer syndromalen Erkrankung

Gerade in der Augenheilkunde können zahlreiche Krankheitsbilder sowohl isoliert vorliegen als auch (erstes) Symptom eines übergeordneten Syndroms mit weiteren **systemischen Komorbiditäten** sein. Da Letztere zum Teil zusätzlicher Vorsorgeuntersuchungen bedürfen bzw. auch durch rechtzeitige Intervention schwere Komplikationen vermeidbar sind, ist eine **frühzeitige molekulargenetische Abklärung** essenziell. Dies ist insbesondere bei der kongenitalen Katarakt [11], der Retinopathia pigmentosa [12], bei Vorliegen einer hohen Myopie [13] und einem kongenitalen Nystagmus [14] von hoher Bedeutung.

Visusprognosen

Die klinisch drängendste Frage bei Patienten mit hereditären Augenerkrankungen ist häufig die nach der Visusprognose. Anhand der molekularen Ursache kann zum Teil eine gewisse Prognose getroffen werden, so z. B. bei den **Netzhautdystrophien** [15]. Diese prognostische Aussage ist insbesondere bei Kindern und Jugendlichen von massiver Relevanz für die weitere Betreuung sowohl in der Schule als auch für die **Planung der Berufslaufbahn**.

Therapeutische Optionen

Die Abklärung therapeutischer Optionen ist aktuell sicherlich eine der wichtigsten Indikationen für eine humangenetische Abklärung. Zunehmend ergeben sich anhand der molekularen Grundlage der Erkrankung Therapieoptionen. Erste zugelassene Therapien sind die Behandlung der Leberschen Optikusneuropathie (LHON) mit Idebenone [16] und der *RPE65*-assoziierten Netzhautdystrophien mit Voretigen Neparvovec [17], es finden aktuell zahlreiche Therapiestudien statt [18]. Neben diesen **kausalen Therapieoptionen** lassen sich auch andere therapeutische Optionen bei bestimm-

ten genetischen Varianten ableiten wie eine diätische Anpassung (Eiweiß-/Arginin-arme Kost) bei pathogenen Varianten im *OAT*-Gen (*Atrophia gyrate*) [19]. Nicht nur bei Netzhautdystrophien, auch bei bestimmten anderen hereditären Augenerkrankungen sind vielversprechende Therapiestudien durchgeführt worden, u. a. bei der *PAX6*-assoziierten Aniridie [20].

► Merke

Eine humangenetische Abklärung ist für eine sichere Diagnosefindung, Therapieplanung und Einschätzung der Prognose indiziert und für die Lebens- und Familienplanung der Betroffenen von großer Bedeutung.

Ausgewählte Krankheitsbilder und Leitbefunde

Kongenitales Glaukom und Vorderkammerdysgenesien

Dem primären kongenitalen Glaukom liegt eine fehlerhafte Entwicklung des Trabekelwerks zugrunde, die zu einem gestörten der Abfluss des Kammerwassers führt, was typischerweise durch Varianten in *CYP1B1* verursacht wird [21]. Eine Differenzialdiagnose stellen die hereditären Vorderkammerdysgenesien, die mit einer Anlagestörung von Hornhaut, Kammerwinkel, Iris und Linse assoziiert sind, dar – darunter insbesondere auch das klinische Bild des **Axenfeld-Rieger-Syndroms**. Typische klinische Befunde sind eine nach anterior verlagerte Schwalbe-Linie (Embryotoxon posterius), periphere vordere Synechien sowie häufig Irisfehlbildungen (Kerktopie, Polykorie). Aufgrund der fehlerhaften Kammerwinkelanlage besteht ein Glaukomrisiko von etwa 50 %, das Glaukom kann bereits kongenital manifest sein. Die phänotypische Ausprägung ist – auch innerhalb einer Familie – extrem variabel, die okulären Befunde können asymmetrisch sein. Ursächlich sind primär pathogene Varianten in den Genen *FOXC1* und *PITX2* [22]. Weitere klinische Entitäten, die den Vorderkammerdysgenesien zugeordnet werden, sind u. a. die Aniridie (*PAX6*) und Peters-Anomalie.

Kongenitale Katarakt

Eine kongenitale Katarakt liegt oft isoliert vor; hier sind u. a. Gene ursächlich, die die **Crystallin-Proteine** kodieren, oft sind mehrere Familienmitglieder – in unterschiedlicher Ausprägung – betroffen. Eine humangenetische Abklärung bei Vorliegen einer kongenitalen Katarakt dient insbesondere der sicheren Zuordnung bzw. dem Ausschluss einer komplexeren syndromalen Grunderkrankung [11, 23]. Diese Zuordnung ist auch für die Visusprognose wichtig, z. B. liegen bei einer ***PAX6*-assoziierten Katarakt** meist auch eine Makulahypoplasie sowie ein erhöhtes Glaukomrisiko (Vorsorgeempfehlung) vor, sodass auch nach frühzeitiger Operation ein dauerhaft reduzierter Visus zu erwarten ist. Patienten mit einer ***COL4A1*-assoziierten Katarakt** haben zusätzlich u. a. zeitlebens ein deutlich erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Blutungen und Schlaganfälle. Bei Vorliegen eines CCFDN („congenital cataract-facial dysmorphism-neuropathy“-) Syndroms bestehen bei den Betroffenen ein erhöhtes Narkoserisiko sowie oft eine Neuropathie. Die **Abb. 2** zeigt einen Überblick über Ursachen einer kongenitalen Katarakt, die in unserem Kollektiv von 30 Säuglingen bzw. Kleinkindern mit kongenitaler Katarakt festgestellt wurden.

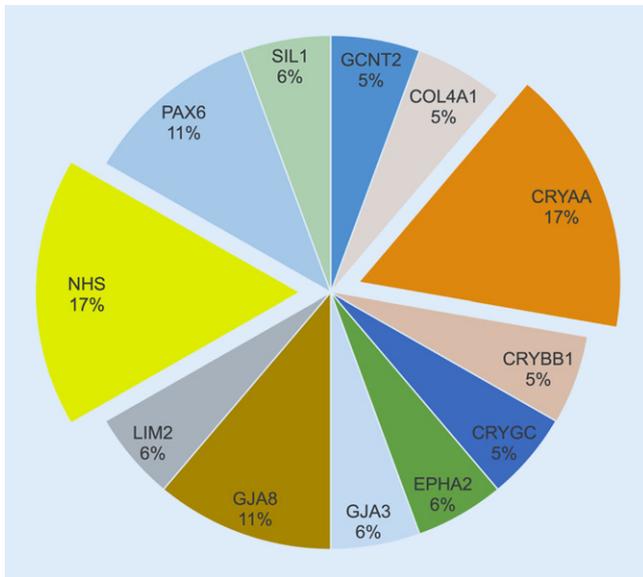


Abb. 2 ▲ Diagnosen von 30 Patienten (<2 Jahren) mit kongenitaler Katarakt

Linsenluxation

Auch eine Linsenluxation kann sowohl isoliert vorliegen (häufigste Ursache sind pathogene Varianten im *ADAMTSL4*-Gen) als auch im Rahmen von komplexen Syndromen, insbesondere dem **Marfan-Syndrom** (*FBN1*-Gen), bei dem ein deutlich erhöhtes Risiko für potenziell lebensbedrohliche Komplikationen (Aortendissektion, Herzrhythmusstörungen) besteht. Nur durch eine molekulargenetische Abklärung kann sicher zwischen einem Marfan-Syndrom und einer isolierten Linsenluxation unterschieden werden [24], daher ist sie inzwischen auch Bestandteil der revidierten Ghenter-Diagnosekriterien für das Marfan-Syndrom [25].

Differenzialdiagnose hohe Myopie

Generell wird von einer **frühmanifesten Myopie** („early-onset high myopia“ [eoHM]) bei einer Refraktion > -6 dpt vor dem Schulalter gesprochen [26]. Allerdings lässt sich diese Definition nicht als einziges Kriterium für eine Indikation zur molekulargenetischen Abklärung heranziehen. Bereits eine Refraktion von über -3 dpt im Kleinkindalter kann Hinweis auf zahlreiche verschiedene syndromale Krankheitsbilder sein. Hierzu zählen insbesondere Bindegewebserkrankungen wie das **Stickler-Syndrom** (Arthrophthalmopathie); neben einer hohen Myopie liegt ein deutlich erhöhtes Risiko für Netzhautablösungen vor, weshalb bei den betroffenen Patienten regelmäßige Funduskontrollen und genaue Aufklärung über die Symptome retinaler Foramen indiziert sind [27]. Ursächlich sind am häufigsten pathogene Varianten im Gen *COL2A*. Beim Marfan-Syndrom (s. oben) kann Myopie ebenfalls das erste Krankheitssymptom sein. Auch sind bestimmte Netzhautdystrophien mit einer hohen Myopie assoziiert, z. B. die *RPGR*-assoziierte Netzhauterkrankung [28].

Hereditäre Netzhautdystrophien

Unter dem Oberbegriff der erblichen Netzhautdystrophien werden verschiedene, meist **progrediente Netzhauterkrankungen** zusammengefasst, u. a. die Stäbchen-Zapfen-Dystrophie und **Retinopathia pigmentosa** (RP), die monogenen Makuladystrophien und Zapfendystrophien und die chorioretinalen Atrophien. Bestimmte Entitäten lassen sich klinisch eindeutig zuordnen (z. B. RP oder vitelliforme Makuladystrophie). Es handelt sich um eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen, bisher wurden ursächliche Varianten in über 200 Genen beschrieben [1]. Bei bestimmten klinischen Bildern ist anhand der Befunde eine gewisse Eingrenzung molekularer Ursachen möglich. So sind bei einer vitelliformen Makuladystrophie (bzw. Morbus Best) pathogene Varianten in nur 4 Genen beschrieben (*BEST1*, *PRPH2*, *IMPG1*, *IMPG2*) [29]. Andere Krankheitsbilder wie die klassische RP sind jedoch mit > 80 krankheitsassoziierten Genen deutlich heterogener. Durch den zunehmenden Einsatz molekulargenetischer Diagnostik bei betroffenen Patienten ist bekannt, dass Veränderungen in bestimmten Genen auch **unterschiedliche Phänotypen** verursachen können [30]. So können pathogene Varianten in den Genen *RPGR*, *ABCA4* und *PRPH2* sowohl eine früh manifeste RP auch eine Zapfendystrophie verursachen. Bei bestimmten Erkrankungen ergeben sich erste kausale Therapieoptionen (*RPE65*-assoziierte Netzhauterkrankung); weitere Therapiestudien sind in Durchführung bzw. geplant [18]. Auch kann eine RP im Rahmen syndromaler Erkrankungen wie dem Bardet-Biedl-Syndrom, Usher-Syndrom oder Alström-Syndrom auftreten. Hierbei sind in aller Regel zusätzliche Vorsorgeuntersuchungen indiziert, um Komplikationen in anderen Organsystemen (u. a. terminale Niereninsuffizienz) vorzubeugen [31]. Eine humangenetische Abklärung wird auch in den aktuellen Leitlinien (AWMF: 045/023 erbliche Netzhaut, Aderhaut und Sehbahnerkrankungen) individuell empfohlen.

Hereditäre Optikusatrophen

Am häufigsten sind die *OPA1*-assoziierte Optikusatrophie sowie die Lebersche Optikusneuropathie; in aller Regel liegt den hereditären Optikusatrophen eine **Funktionsstörung der Mitochondrien** zugrunde [32]. Die ***OPA1*-assoziierte Optikusatrophie** (ADOA) zeichnet sich durch einen frühen Beginn mit langsamer Progredienz aus. Typischerweise manifestiert sich die ADOA bereits im Kleinkindalter, die Sehbehinderung bleibt gewöhnlich moderat. Die **Lebersche hereditäre Optikusneuropathie** (LHON) manifestiert sich gewöhnlich als subakuter Visusverlust entweder synchron oder zunächst unilateral, wobei regelhaft das zweite Auge im Verlauf ebenfalls einen Visusverlust entwickelt. Die Mehrheit der Patienten sind junge Männer, es gibt es auch atypische Verläufe mit späterem Beginn bzw. Manifestation im Kindesalter. Zuletzt wurden bei Patienten mit LHON neben mitochondrialen Varianten auch Varianten im Kern-kodierten Gen *DNAJC30* beschrieben [33]. Für die LHON ist die Therapie mit Idebenone zugelassen [16], zudem gibt es Gentherapiestudien. Bei der molekulargenetischen Abklärung ist essenziell, dass explizit die Differenzialdiagnose LHON an das Labor übermittelt wird, da die mitochondriale DNA bei vielen Panelanalysen noch nicht in der Routine miterfasst wird. Die **Tab. 1**

	<i>OPA1</i>	<i>LHON</i>	<i>DNAJC30</i>	<i>OPA3</i>	<i>TMEM126A</i>	<i>WFS1</i>
Erbgang	Autosomal-dominant	Maternal	Autosomal-rezessiv	Autosomal-dominant	Autosomal-rezessiv	Autosomal-dominant
Manifestationsalter	Kindheit	Junges Erwachsenenalter ♂ >> ♀	Junges Erwachsenenalter ♂ > ♀	Späte Kindheit	Kindheit	Kindheit bis Erwachsenenalter
Klinik	Langsam progredient, Tritanomalie	Plötzlicher Visusabfall, Beginn häufig unilateral	Plötzlicher Visusabfall, Beginn häufig unilateral	Ggf. zusätzlich Katarakt	Sehr früh manifest, mit deutlicher Progredienz	Sehr variabel
Visusverlust	Meist moderat (bis subklinisch)	Sehr ausgeprägt	Sehr ausgeprägt	Moderat bis ausgeprägt	Sehr ausgeprägt	Variabel
Mögliche extraokuläre Befunde	Bei ca. 20 % der Patienten neurologische Auffälligkeiten (z. B. Ataxie, Neuropathie)	Evtl. leichte neurologische Auffälligkeiten; MS-ähnliche Symptomatik	Nicht bekannt	In höherem Lebensalter leichte neurologische Auffälligkeiten möglich	Subklinische Schwerhörigkeit	Fakultativ Schwerhörigkeit; gestörte Glukosetoleranz; Verhaltensauffälligkeiten

MS multiple Sklerose

Erkrankung	Involvierte Gene (häufige Ursachen)	Klinische Auffälligkeiten	Individuelle Besonderheiten
Ophthalmologische Krankheitsbilder			
Achromatopsie	<i>CNGA3, CNGB3, ATF6, GNAT2, PDE6C, PDE6H</i>	Photophobie, Zentralskotom, gestörtes Farbsehen, Hyperopie	Gentherapiestudien für <i>CNGA3</i> und <i>CNGB3</i>
Lebersche kongenitale Amaurose (LCA) und früh manifeste schwere Netzhautdystrophie (EOSRD)	<i>CEP290, CRB1, RDH12, RPE65, RPGRIP1, SPATA7, LCA5, AIPL1</i>	Nystagmus, reduzierte Fixation, okulodigitales Zeichen, Lichthunger, Nachtblindheit, „erloschenes ERG“	(Gen-)Therapie bei RPE65-assoziiierter Erkrankung
PAX6-assoziierte Erkrankung	<i>PAX6</i>	Hypoplasie der Iris, Foveahypoplasie, Katarakt, Keratopathie	Nicht zwangsläufig manifeste Aniridie, isolierte Foveahypoplasie möglich
Kongenitale stationäre Nachtblindheit (CSNB)	<i>CACNA1F, NYX</i>	Nachtblindheit, Myopie, Farbsehen und Fundus unauffällig	–
Okulärer und okulokutaner Albinismus	<i>GPR143, TYR, OCA2, LYST, SLC24A5, SLC45A2, TYRP1, C10orf11, LRMDA</i>	Helle bis fehlende Iris-/Funduspigmentierung, zum Teil reduzierte Pigmentierung Haut und Haare; Fehlkreuzung Sehnervenfasern	Haut- und Irisbefunde können sehr subtil sein, insbesondere bei Vorliegen des komplexen TYR-Allels
Syndromale Erkrankungen			
Pelizaeus-Merzbacher-Syndrom	<i>PLP1</i>	Hypotonie, Entwicklungsverzögerung, progrediente Spastik im Verlauf	–
Joubert-Syndrom	<i>AHI1, CPLAE1, CC2D2A, CEP290, CSPP1, INPP5E, KIAA0586, MKS1, NPHP1, RPGRIP1L, TCTN2, TMEM67, TMEM216</i>	Hypotonie, Entwicklungsverzögerung, Nierenzysten, Kleinhirnhypoplasie, Atemauffälligkeiten	„Molar tooth sign“ in der MRT

ERG Elektroretinogramm, *MRT* Magnetresonanztomographie

zeigt einen Überblick über häufige Ursachen einer monogenen Optikusatrophie.

Differenzialdiagnose kongenitaler Nystagmus

Ein kongenitaler Nystagmus kann isoliert vorliegen, ist jedoch häufig erstes klinisches Symptom einer übergeordneten Erkrankung. Diese kann auf das Auge beschränkt sein, jedoch ist ein Nystagmus auch bei vielen komplexen – insbesondere neurologischen – Krankheitsbildern oft das erste Symptom. Die Diagnose eines **isolierten Nystagmus** kann erst erfolgen, wenn alle anderen Ursachen eines Nystagmus umfangreich abgeklärt wurden

[14]. Die Abklärung bedarf einer umfassenden **augenärztlichen Untersuchung** inklusive Elektrophysiologie und optischer Kohärenztomographie (OCT) sowie einer (neuro)pädiatrischen Mitevaluation und Bildgebung (kraniale Magnetresonanztomographie [MRT]). Diese Untersuchungen sind jedoch gerade bei sehr kleinen Kindern nicht unkompliziert, bedürfen der Kooperation der Kinder oder Narkose [34]. Die **Tab. 2** und **Abb. 3** zeigen einen Überblick über molekulare Ursachen und Differenzialdiagnosen eines Nystagmus. Bei gleichem Leitsymptom haben die verschiedenen Entitäten höchst unterschiedliche Visusprognosen, okuläre und extraokuläre Komorbiditäten und therapeutische Konsequenzen. Eine molekulargenetische Abklärung sollte frühzeitig in den diag-

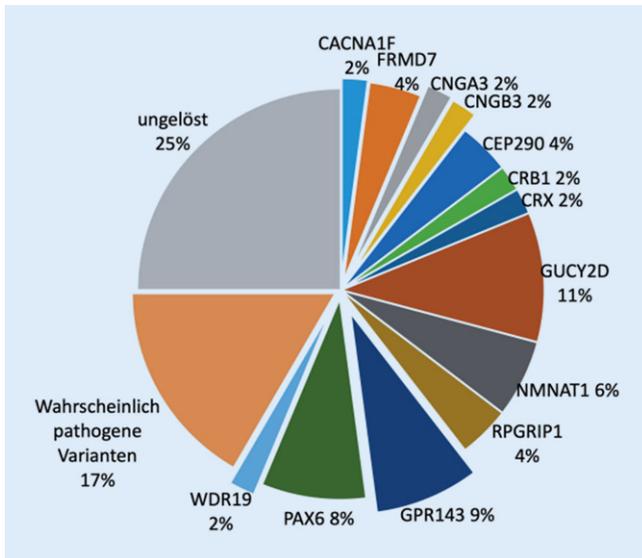


Abb. 3 ▲ Ursachen eines kongenitalen Nystagmus. Gene und assoziierte Krankheitsbilder: *CACNA1F*, *FRMD7* – isolierter Nystagmus, *CNGA3*, *CNGB3* – Achromatopsie, *CEP290*, *CRB1*, *CRX*, *GUCY2D*, *NMNAT1*, *RPGRIP1* – Lebersche kongenitale Amaurose, *GPR143* – okulärer Albinismus, *PAX6* – Aniridie-Spektrum, *WDR19* – Senior-Loken-Spektrum. (Nach [14])

nostischen Ablauf miteinbezogen werden, da ggf. aufwendige diagnostische Untersuchungen (z. B. Elektrophysiologie, Bildgebung) nicht erforderlich sind und eine diagnosenspezifische Betreuung der Patienten erfolgen kann.

► Merke

Bei Patienten mit den oben genannten Erkrankungen bzw. Symptomen sollte eine humangenetische Abklärung frühzeitig in die Diagnostik eingebunden werden, um Differenzialdiagnosen sicher zu klären und Therapieoptionen frühzeitig zu erkennen.

Rechtliche Grundlagen humangenetischer Diagnostik

Humangenetische Untersuchungen zählen inzwischen zur Routinediagnostik, wenn sie bei Patienten mit einer klinisch manifesten Erkrankung durchgeführt werden. Humangenetische diagnostische Untersuchungen sind daher **Leistungen der Krankenkassen**. Als diese können sie von jedem Arzt – auch den betreuenden Augenärzten – veranlasst werden. Lediglich die Untersuchung gesunder Personen auf die in einer Familie bekannte Variante (sog. **prädiktive Diagnostik**) hat einen Vorbehalt, sodass diese nur durch Fachärzte für Humangenetik bzw. Ärzte mit der Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung durchgeführt werden darf. Eine humangenetische Diagnostik wird in aller Regel aus einer Blutprobe durchgeführt. In Einzelfällen kann eine Untersuchung anderer Gewebe indiziert sein. Im Falle eines auffälligen humangenetischen Befundes sollte in jedem Fall die Vorstellung in einer **humangenetischen Sprechstunde** initiiert werden [35].

Fazit für die Praxis

- Humangenetische Untersuchungen sind in der Routinediagnostik angekommen.
- Bei Patienten mit Verdacht auf eine hereditäre bzw. monogene Augenerkrankung sollte eine humangenetische Untersuchung aufgrund der erheblichen Konsequenzen für die Patienten frühzeitig initiiert werden. Dies kann entweder durch den betreuenden Augenarzt erfolgen, alternativ kann eine Vorstellung der Patienten in einer humangenetischen Sprechstunde erfolgen.
- Praxen und Institute, die eine humangenetische Sprechstunde und Diagnostik anbieten, können über die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (www.gfhev.de) sowie den Berufsverband deutscher Humangenetiker e. V. (www.bvdh.de) abgefragt werden.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Teresa M. Neuhann

MGZ – Medizinisch genetisches Zentrum
Bayerstr. 3–5, 80335 München, Deutschland
teresa.neuhann@mgz-muenchen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. T.M. Neuhann: A. Finanzielle Interessen: Vortragstätigkeiten für: Augenärztliche Akademie Deutschland, AAD, OcuNet Camp, Chiesi GmbH, Novartis GmbH, GeneSight GmbH – Beratungstätigkeit für: Chiesi GmbH – Gesellschafterin Medizinisch Genetisches Zentrum – MGZ, München. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Niedergelassene Fachärztin für Humangenetik, MGZ München | Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, Berufsverband Deutscher Humangenetiker. L. Neuhann: A. Finanzielle Interessen: L. Neuhann gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Assistenzarzt Augenheilkunde, MVZ München.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Bolz HJ (2017) Next-Generation Sequencing: Quantensprung für Forschung und Diagnostik in der Ophthalmologie. *Klin Monbl Augenheilkd* 234(3):280–288. <https://doi.org/10.1055/s-0043-103962>
- Panneman DM, Hitti-Malin RJ, Holtes LK et al (2023) Cost-effective sequence analysis of 113 genes in 1,192 probands with retinitis pigmentosa and Leber congenital amaurosis. *Front Cell Dev Biol* 11:112270. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.112270>
- Harding P, Gore S, Malka S, Rajkumar J, Oluonye N, Moosajee M (2022) Real-world clinical and molecular management of 50 prospective patients with microphthalmia, anophthalmia and/or ocular coloboma. *Br J Ophthalmol*. <https://doi.org/10.1136/bjoo-2022-321991>
- Sullivan JA, Schoch K, Spillmann RC, Shashi V (2023) Exome/genome sequencing in undiagnosed syndromes. *Annu Rev Med* 74:489–502. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-110721>
- Schoch K, Esteves C, Bican A et al (2021) Clinical sites of the undiagnosed diseases network: unique contributions to genomic medicine and science. *Genet Med* 23(2):259–271. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-00984-z>
- Russell SR, Drack AV, Cideciyan AV et al (2022) Intravitreal antisense oligonucleotide sepfarsen in Leber congenital amaurosis type 10: a phase 1b/2 trial. *Nat Med* 28(5):1014–1021. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01755-w>
- Tuupanen S, Gall K, Sistonen J et al (2022) Prevalence of RPGR-mediated retinal dystrophy in an Unselected cohort of over 5000 patients. *Transl Vis Sci Technol* 11(1):6. <https://doi.org/10.1167/tvst.11.1.6>
- Okumura N, Hayashi R, Nakano M et al (2019) Association of rs613872 and trinucleotide repeat expansion in the TCF4 gene of German patients with Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Cornea* 38(7):799–805. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001952>
- Kellner U, Jansen S, Bucher F, Stingl K (2022) Diagnostik erblicher Netzhautdystrophien. Stellenwert molekulargenetischer Diagnostik aus Patientenperspektive. *Ophthalmologie* 119(8):820–826. <https://doi.org/10.1007/s00347-022-01602-w>
- Weiss JS, Möller HU, Aldave AJ et al (2015) IC3D classification of corneal dystrophies—edition 2. *Cornea* 34(2):117–159. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000307>
- Gillespie RL, O'Sullivan J, Ashworth J et al (2014) Personalized diagnosis and management of congenital cataract by next-generation sequencing. *Ophthalmology* 121(11):2124–2137.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.06.006>
- Hamel C (2006) Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis* 1:40. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-40>
- Marr JE, Halliwell-Ewen J, Fisher B, Soler L, Ainsworth JR (2001) Associations of high myopia in childhood. *Eye (Lond)* 15(Pt 1):70–74. <https://doi.org/10.1038/eye.2001.17>
- Rim JH, Lee ST, Gee HY et al (2017) Accuracy of next-generation sequencing for molecular diagnosis in patients with infantile nystagmus syndrome. *JAMA Ophthalmol* 135(12):1376–1385. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.4859>
- Tracewska AM, Kocyla-Karczmarewicz B, Rafalska A et al (2021) Non-syndromic inherited retinal diseases in Poland: Genes, mutations, and phenotypes. *Mol Vis* 27:457–465
- Catarino CB, von Livonius B, Priglinger C et al (2020) Real-world clinical experience with Idebenone in the treatment of Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 40(4):558–565. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000001023>
- Maguire AM, Bennett J, Aleman EM, Leroy BP, Aleman TS (2021) Clinical perspective: treating RPE65-associated retinal dystrophy. *Mol Ther* 29(2):442–463. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.11.029>
- Wasnik VB, Thool AR (2022) Ocular gene therapy: a literature review with focus on current clinical trials. *Cureus* 14(9):e29533. <https://doi.org/10.7759/cureus.29533>
- Tsang SH, Aycinena ARP, Sharma T (2018) Inborn errors of metabolism: gyrate atrophy. *Adv Exp Med Biol* 1085:183–185. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95046-4_37
- Wang X, Gregory-Evans K, Wasan KM, Sivak O, Shan X, Gregory-Evans CY (2017) Efficacy of postnatal in vivo nonsense suppression therapy in a pax6 mouse model of aniridia. *Mol Ther Nucleic Acids* 7:417–428. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2017.05.002>
- Leysen L, Cassiman C, Vermeer S, Casteels I, Balikova I (2022) Genetics in primary congenital glaucoma: Implications in disease management and counseling. *Eur J Med Genet* 65(1):104378. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104378>
- Ma A, Yousoof S, Grigg JR et al (2020) Revealing hidden genetic diagnoses in the ocular anterior segment disorders. *Genet Med* 22(10):1623–1632. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0854-x>
- Reis LM, Semina EV (2019) Genetic landscape of isolated pediatric cataracts: extreme heterogeneity and variable inheritance patterns within genes. *Hum Genet* 138(8–9):847–863. <https://doi.org/10.1007/s00439-018-1932-x>
- Neuhann TM, Stegerer A, Riess A et al (2015) ADAMTSL4-associated isolated ectopia lentis: Further patients, novel mutations and a detailed phenotype description. *Am J Med Genet A* 167A(10):2376–2381. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37157>
- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC et al (2010) The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 47(7):476–485. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.072785>
- Zhou L, Xiao X, Li S, Jia X, Zhang Q (2018) Frequent mutations of RetNet genes in eoHM: Further confirmation in 325 probands and comparison with late-onset high myopia based on exome sequencing. *Exp Eye Res* 171:76–91. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2018.02.007>
- Shapiro MJ, Blair MP, Solinski MA, Zhang DL, Jabbehdari S (2018) The importance of early diagnosis of Stickler syndrome: Finding opportunities for preventing blindness. *Taiwan J Ophthalmol* 8(4):189–195. https://doi.org/10.4103/tjo.tjo_97_18
- Sun W, Huang L, Xu Y et al (2015) Exome sequencing on 298 probands with early-onset high myopia: approximately one-fourth show potential pathogenic mutations in retnet genes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56(13):8365–8372. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-17555>
- Chowers I, Tiosano L, Audo I, Grunin M, Boon CJF (2015) Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: A fresh perspective. *Prog Retin Eye Res* 47:64–85. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.02.001>
- Huang XF, Huang F, Wu KC et al (2015) Genotype-phenotype correlation and mutation spectrum in a large cohort of patients with inherited retinal dystrophy revealed by next-generation sequencing. *Genet Med* 17(4):271–278. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.138>
- Tang VD, Egense A, Yiu G, Meyers E, Moshiri A, Shankar SP (2022) Retinal dystrophies: A look beyond the eyes. *Am J Ophthalmol Case Rep* 27:101613. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2022.101613>
- Neuhann T, Rautenstrauss B (2013) Genetic and phenotypic variability of optic neuropathies. *Expert Rev Neurother* 13(4):357–367. <https://doi.org/10.1586/ern.13.19>
- Stenton SL, Sheremet NL, Catarino CB et al (2021) Impaired complex I repair causes recessive Leber's hereditary optic neuropathy. *J Clin Invest* 131(6):e138267. <https://doi.org/10.1172/JCI138267>
- Bertsch M, Floyd M, Kehoe T, Pfeifer W, Drack AV (2017) The clinical evaluation of infantile nystagmus: What to do first and why. *Ophthalmic Genet* 38(1):22–33. <https://doi.org/10.1080/13816810.2016.1266667>
- Redaktion Deutsches Ärzteblatt DÄG (2012) Gendiagnostikgesetz und genetische Beratung II: Vom Irrweg zur praktischen Lösung. *Deutsches Ärzteblatt*. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/125041/Gendiagnostikgesetz-und-genetische-Beratung-II-Vom-Irrweg-zur-praktischen-Loesung>. Zugegriffen: 5. März 2023



Humangenetische Diagnostik bei hereditären Augenerkrankungen

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf www.springermedizin.de/kurse-die-ophthalmologie

- ? Welche Aussage zu humangenetischen Diagnostikmethoden, die in der Augenheilkunde auch zum Einsatz kommen, trifft zu?**
- Eine Einzelgenanalyse ist bei der Mehrzahl der hereditären Augenerkrankungen zielführend.
 - Die Phänotyp-assoziierte Panelanalyse ist bei heterogenen Krankheitsbildern die primäre Diagnostikmethode der Wahl.
 - Eine Exomanalyse untersucht alle kodierenden und nicht kodierenden Bereiche der DNA (Desoxyribonukleinsäure).
 - Der diagnostische Mehrgewinn durch eine Genomanalyse ist gegenüber einem Exom sehr hoch.
 - Für die Auswertung genetischer Analysen sind Angaben zum klinischen Phänotyp nachrangig.
- ? Sie betreuen seit mehr als 10 Jahren eine 28-jährige Patientin mit klinisch diagnostizierter juveniler Makuladystrophie (Morbus Stargardt). Eine humangenetische Abklärung ist bisher nicht erfolgt. Welche Konsequenz kann sich unter anderem aus der humangenetischen Sicherung der klinischen Diagnose ergeben?**
- Keine, da sich das Krankheitsbild nicht molekulargenetisch nachweisen lässt
 - Individuelle Gentherapie mit viralem Vektor
 - Exakte Vorhersage der Visusprognose zur Berufsplanung
- Ersparnis weiterer augenärztlicher Verlaufskontrollen
- Einschätzung des Wiederholungsrisikos für Nachkommen und Angehörige
- ? Wofür ist Voretigen Neparvovec als Wirkstoff zugelassen?**
- Kongenitale Katarakt
 - Kongenitales Glaukom
 - RPE65-assoziierte Netzhautdystrophie
 - Retinitis pigmentosa
 - Lebersche Optikusneuropathie (LHON)
- ? Bei welchem Krankheitsbild liegt regelhaft ein kongenitaler Nystagmus vor?**
- Lebersche kongenitale Amaurose
 - Linsenluxation
 - Einseitige kongenitale Katarakt
 - Autosomal-dominante Optikusatrophie
 - Chronisch progressive Ophthalmoplegie
- ? Welche Aussage zum kongenitalen Glaukom trifft zu?**
- Ursächlich sind meist pathogene Varianten in CEP290
 - Vorderkammerdysgenesien sind nicht mit einem kongenitalen Glaukom assoziiert
 - Es handelt sich um eine Entwicklungsstörung des Auges
 - Ursächlich ist eine erhöhte Kammerwasserproduktion
 - Für Geschwisterkinder besteht kein erhöhtes Wiederholungsrisiko
- ? Ein 4-jähriges Kind mit einer Myopie von -5 dpt beidseits stellt sich in der Sprechstunde vor. An welche Erkrankungsgruppe ist differenzialdiagnostisch zu denken?**
- Primäre Augenanlagestörungen
 - Bindegewebserkrankungen
 - Syndrome mit Nierenfehlbildungen
 - Dysmorphiesyndrome
 - Neurologische Krankheitsbilder
- ? Sie betreuen einen Patienten mit Nachtsehschwäche und zunehmenden Gesichtsfelddefekten. Es besteht der Verdacht auf eine erbliche Netzhautdystrophie. Welche humangenetische Untersuchung ist primär indiziert?**
- Chromosomenanalyse
 - Einzelgenanalyse
 - Screening auf Kopienzahlvarianten
 - NGS (Next Generation Sequencing)-basierte Panelanalyse
 - Whole-Genome-Sequenzierung
- ? Welche Aussage zu der kongenitalen Katarakt trifft zu?**
- Der Erbgang ist immer autosomal-dominant.
 - Sie kann Symptom zahlreicher komplex-syndromaler Erkrankungen sein.
 - Sie ist kein Symptom angeborener Stoffwechselerkrankungen.
 - Sie ist ausschließlich genetisch bedingt.
 - Tritt nicht als isolierte Entität auf

Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit **3 Punkten** (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Anerkennung in Österreich: Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf www.springermedizin.de/cme möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med-Abonnenten.

? Ein junger Mann berichtet von neu aufgetretenen „Sehproblemen“ am rechten Auge, der korrigierte Fernvisus ist rechts bei 0,05, links 1,0. Fundoskopisch ist der Befund am rechten Auge vereinbar mit einer Leberschen hereditären Optikusneuropathie, das linke Auge zeigt einen unauffälligen Untersuchungsbefund. Welche Aussage trifft zu? Die molekulargenetische Diagnostik bei Vorliegen einer Optikusatrophie ...

- hat Konsequenzen für die Therapieplanung.
- ist nur im Kindesalter indiziert.
- ist bei einseitigem Befund nicht indiziert.
- ist nur auf die mitochondriale DNA (Desoxyribonukleinsäure) beschränkt.
- sollte aus einer Muskelbiopsie erfolgen.

? Was gilt bei Verdacht auf eine monogen bedingte Augenerkrankung? Eine genetische Diagnostik ...

- kann z. B. bei Verdacht auf X-chromosomale Retinoschisis durch den Augenarzt veranlasst werden.
- hat keine Konsequenzen für die klinische Betreuung der betroffenen Patienten durch den Augenarzt.
- wird immer nur aus dem Biopsat des betroffenen Gewebes durchgeführt und kann nicht aus Blut erfolgen.
- wird nicht von den Krankenkassen übernommen und stellt daher eine Selbstzahlerleistung dar.
- bedarf keiner speziellen Expertise des durchführenden Labors, muss jedoch durch einen Humangenetiker veranlasst werden.



Welches Thema interessiert Sie?

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

welche Inhalte wünschen Sie sich in der Rubrik „CME Zertifizierte Fortbildung“ in *Die Ophthalmologie*?

Senden Sie uns Ihren Themenwunsch per E-Mail an michal.meyerzutittingdorf@springer.com