



Genetische Labordiagnostik bei Tuberöse Sklerose Complex (TSC)



1. Einleitung

Die Tuberöse Sklerose (TSC) ist eine genetisch bedingte Erkrankung. Ihre Ursache beruht auf Mutationen, d. h. Veränderungen von Genen. Gene sind die Träger der Erbinformationen. Der Mensch besitzt ca. 30.000 Gene, die gemeinsam mit Proteinen in Form von Chromosomen im Zellkern jeder Zelle verpackt sind. Chromosomen kommen paarweise vor. Der Zellkern einer menschlichen Körperzelle beinhaltet insgesamt 23 Chromosomenpaare, also 46 Chromosomen. Diese bestehen aus Kernsäure, der sogenannten DNA (Desoxyribonukleinsäure). Die DNA hat die räumliche Struktur einer Doppelhelix (DNA-Strang) und ist aus einer bestimmten Zuckerart, verschiedenen Basen und Phosphatresten aufgebaut. Die Basen sind verantwortlich für den genetischen Code, der beim Aufbau von Proteinen, also Eiweiß, eine wichtige Rolle spielt. Ein Fehler in der Basenfolge hat eine Veränderung der Erbinformation zur Folge. Mögliche Konsequenz ist, dass beispielsweise ein bestimmtes Eiweiß mit einer ganz spezifischen Funktion nicht mehr korrekt hergestellt werden kann. Dieser „Strickfehler“ spiegelt sich dann in einer genetischen Erkrankung wieder.

Bei TSC können zwei Gene verändert sein, die als TSC1- und TSC2-Gen bezeichnet werden. Das TSC1-Gen ist auf Chromosom 9q34, das TSC2-Gen auf Chromosom 16p13 lokalisiert. Bei der Tuberösen Sklerose ist entweder das TSC1- oder das TSC2-Gen von einer Veränderung betroffen. Eine solche Mutation wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % an die Nachkommen weiter vererbt. Bei diesem autosomal dominanten Erbgang reicht die Inaktivierung einer der beiden elterlichen TSC-Genkopien für die Verursachung der Krankheit aus. Bei zwei Dritteln der Erkrankten ist diese Mutation in einer elterlichen Keimzelle oder während der frühen Embryonalentwicklung neu entstanden. Man spricht hier von einer sogenannten Neumutation und von sporadischen Fällen. Bei einem Drittel der Erkrankten ist die Mutation von einem der beiden Eltern vererbt worden, weshalb diese Patienten als familiäre Fälle bezeichnet werden. In Familien mit mehreren Betroffenen sind Mutationen des TSC1-Gens und des TSC2-Gens gleich häufig, in sporadischen Fällen sind Mutationen im TSC2-Gen viermal häufiger als Mutationen im TSC1-Gen. Aus der klinischen Symptomatik lässt sich im Einzelfall nicht ableiten, welches der beiden TSC-Gene von einer Mutation betroffen ist.



Chromosomen 9 mit Position der beiden TSC1-Genkopien am Ende des langen Arms.



Chromosomen 16 mit Position der beiden TSC2-Genkopien am Ende des kurzen Arms.

2. Indikationen für eine genetische Diagnostik bei TSC

2.1. Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose:

Die Diagnose TSC kann bei Vorliegen von einzelnen diagnostischen Kriterien schwierig sein und allein anhand der klinischen Befunde häufig nicht mit Sicherheit gestellt werden. Dies ist insbesondere bei

Anschrift

Tuberöse Sklerose Deutschland e.V.
Vereinsbüro
Im Brückfeld 15
65207 Wiesbaden

Kontakt

Tel. 0611/469-2707
Fax 0611/469-2708
eMail info@tsdev.org
www.tsdev.org

Spendenkonto

Sparkasse Ettlingen
BLZ 660 512 20, Konto 123 54 64
Commerzbank Frankfurt
BLZ 500 400 00, Konto 33 90 33 300

Mitgliedschaften des TSD e.V.

Kindernetzwerk e.V.
Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE)
Tuberous Sclerosis International (TSI)
Tuberous Sclerosis Europe (TSE)

Kindern, solange nur einzelne klinische Symptome ausgeprägt sind oder bei Erwachsenen mit einem genetischen Mosaik der Fall. In solchen Fällen kann der Nachweis einer Mutation in einem der beiden TSC-Gene die Diagnose sichern. Dieser Fall ist auch dann gegeben, wenn vorgeburtlich bei der Ultraschalluntersuchung des Feten ein oder mehrere Rhabdomyome des Herzens gefunden werden. Kardiale Rhabdomyome sind gutartige Tumoren der quer gestreiften Muskulatur des Herzens. Bei Feten mit diesem Tumortyp liegt etwa in 80 % der Fälle TSC vor.

2.2. Untersuchung weiterer Familienangehöriger:

Wenn in einer Familie bei dem Betroffenen die krankheitsverursachende Mutation identifiziert werden konnte, lassen sich weitere Familienangehörige, z. B. Eltern, Kinder und Geschwister, schnell und mit geringem methodischen Aufwand gezielt auf die gefundene Mutation hin untersuchen.

2.3. Pränataldiagnostik:

Bei bekannter Mutation in einer Familie ist im Falle einer Schwangerschaft eine vorgeburtliche Diagnostik aus Chorionzotten oder Fruchtwasserzellen möglich. Seit Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes am 01.02.2010 ist eine genetische Beratung bei Untersuchungen, die eine Vorhersage auf die Gesundheit eines ungeborenen Kindes erlauben, vor und nach der Untersuchung verpflichtend.

• Polkörperdiagnostik (PKD):

Im Rahmen der assistierten Reproduktionstechniken kann die PKD vor Eintreten einer Schwangerschaft zur Untersuchung einer Mutation, die in der Eizelle der Mutter vorliegt, herangezogen werden. Sie kann jedoch nur im Rahmen einer künstlichen Befruchtung erfolgen, bei der ein Spermium in das Innere einer Eizelle eingebracht wird (intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)). Bevor es zur Verschmelzung von weiblichem und männlichem Vorkern zur Zygote kommt, werden die Polkörper auf Genveränderungen untersucht.

Polkörper entstehen bei der Reifeteilung im Eierstock. Die erste Reifeteilung beginnt unmittelbar vor dem Eisprung und dabei wird das erste Polkörperchen ausgeschleust. Erst nach der Befruchtung durch den Samenfaden wird die zweite Reifeteilung abgeschlossen und das zweite Polkörperchen ausgeschleust. Die Polkörper tragen nicht zur Bildung des Embryos bei. Beide Polkörper werden bei der PKD molekulargenetisch oder molekularzytogenetisch untersucht. Dadurch kann indirekt eine spezifische Mutation in der zugehörigen Eizelle nachgewiesen oder ausgeschlossen werden. Das männliche Erbmateriale (Samenzelle) liegt bei dieser Untersuchung nicht vor und wird somit nicht beurteilt. Voraussetzung bei der PKD ist die Kenntnis der krankheitsverursachenden Mutation bei

der Mutter, die Verfügbarkeit von genetischem Material eines weiteren Betroffenen in der Familie oder eines gesunden Kindes des Paares.

• Präimplantationsdiagnostik (PID):

Die Präimplantationsdiagnostik ermöglicht eine Diagnose an Embryonen, die außerhalb des Mutterleibs mit Hilfe der In-Vitro-Fertilisation (IVF) bzw. der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) gewonnen wurden. Am Tag fünf nach Befruchtung werden den Blastozysten (Embryo im Stadium einige Tage nach der Befruchtung) pluripotente, d. h. nicht zu einem lebensfähigen Organismus entwicklungsfähige Trophoblastzellen entnommen und molekulargenetisch oder molekularzytogenetisch untersucht, bevor der Embryo in die Gebärmutter übertragen wird. Trophoblastzellen bilden in einem späteren Stadium den Mutterkuchen, weswegen der Embryo selbst von der Diagnostik nicht betroffen ist. Die PID war bisher in der Bundesrepublik durch das Embryonenschutzgesetz (ESchG) von 1990 bei Gefängnisstrafe für den ausführenden Arzt verboten. Sie wurde jedoch u. a. in den Niederlanden, Italien, Belgien und Schweden praktiziert. In Deutschland erklärte der Bundesgerichtshof mit seinem Urteil vom 06.07.2010 dieses Verfahren zur Untersuchung von Trophoblastzellen auf schwerwiegende genetische Schäden zur Vermeidung einer Konfliktlage, die in einen Schwangerschaftsabbruch einmünden kann, nach §2 Abs. 1 Nr. 2 ESchG nun ebenfalls für nicht strafbar. Die PID ist in Deutschland nach wie vor umstritten. Als Folge der derzeitigen Diskussionen ist eine erneute Änderung der Rechtslage daher nicht ausgeschlossen.

Zum besseren Verständnis des Verfahrens verweisen wir auf das Informationsblatt „Genetische Beratung und Untersuchung des ungeborenen Kindes bei Tuberöse Sklerose Complex (TSC)“.

Bei vielen Patienten ist anhand der vorliegenden klinischen Symptome die Diagnose TSC eindeutig. Wenn keine erstgradig verwandten Familienangehörigen vorhanden sind, die auf TSC untersucht werden wollen, und die Eltern eines betroffenen Kindes keine weiteren Kinder planen, ist eine molekulargenetische Untersuchung nicht erforderlich, da sich aus der Identifizierung einer Mutation in einem der beiden TSC-Gene derzeit keine Prognosen für den Erkrankungsverlauf oder Konsequenzen für die Behandlung ergeben.

3. Molekulargenetik

Seit 1997 sind die beiden TSC-Gene identifiziert und können molekulargenetisch auf Mutationen untersucht werden. Weltweit wurden bisher über 1.200 verschiedene, krankheitsverursachende Mutationen in beiden TSC-Genen identifiziert, wobei alle Bereiche beider Gene betroffen sein können und alle verschiedenen Mutationstypen gefunden wurden.

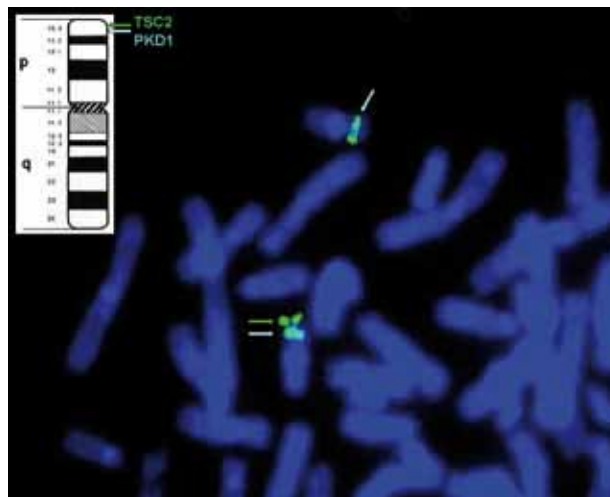
Insgesamt ist der Anteil von TSC2-Mutationen mit 60 - 80 % viermal häufiger als der von TSC1-Mutationen mit 20 - 30 %. Im TSC2-Gen machen Verluste größerer Genbereiche etwa 6 % aller Mutationen aus, im TSC1-Gen dagegen nur 0,5%. Dreiviertel dieser TSC2-Deletionen betreffen neben dem TSC2-Gen zusätzlich das auf Chromosom 16p13.3 benachbarte PKD1-Gen für die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung („Zystennieren des Erwachsenen“ ADPKD). Dies hat zur Folge, dass die betroffenen Patienten als zweite Erkrankung schwerere Nierenkomplikationen entwickeln, was als „TSC2/PKD1 Contiguous gene syndrome“ bezeichnet wird. Wegen der Vielfalt der Mutationsarten und deren variabler Lokalisation müssen bei der Suche nach Mutationen beide TSC-Gene in ihrer gesamten Länge auf alle möglichen Mutationstypen mit unterschiedlichen Methoden untersucht werden. Mit der Kombination mehrerer Analyseverfahren ist es derzeit möglich, in bis zu 85 % der Patienten mit der klinisch gesicherten Diagnose TSC eine krankheitsverursachende Mutation in einem der beiden TSC-Gene zu identifizieren. Bei Patienten mit einzelnen Symptomen einer TSC, bei denen entsprechend der diagnostischen Kriterien die Diagnose TSC-wahrscheinlich oder TSC-möglich gestellt werden kann, liegt die Mutationserfassungsrate mit 60 - 10 % entsprechend niedriger.

4. Molekulargenetische und molekulazytogenetische Labordiagnostik

Als Material für die Labordiagnostik werden 1 – 5 ml Venenblut benötigt, das nach Zugabe eines geeigneten Gerinnungshemmers (EDTA für die molekulargenetische Analyse und Na-Heparin für die molekulazytogenetische Analyse) an ein genetisches Labor weitergeleitet wird. Die Mutationssuche wird in der Regel in mehreren Stufen in Abhängigkeit von der Häufigkeit der verschiedenen Mutationstypen durchgeführt.

Bei der molekulargenetischen Diagnostik wird aus den weißen Blutzellen (Leukozyten) DNA isoliert, die mit verschiedenen Methoden auf Veränderungen analysiert wird. Für die Suche nach dem Austausch, dem Verlust oder dem Zugewinn einzelner Basen der DNA (Punktmutationen) wird in erster Linie die Sequenzanalyse der beiden TSC-Gene angewandt, womit ca. 90 % aller bisher bekannten Mutationsarten im TSC1- und TSC2-Gen erfasst werden können. Etwa 0,5 % der Mutationen im TSC1-Gen sowie bis zu 6 % der Mutationen im TSC2-Gen sind größere Stückverluste (Deletionen) oder seltener auch Zugewinne (Duplikationen), die mittels anschließender molekulargenetischer Deletions-/Duplikationsdiagnostik der DNA untersucht werden können. Eine Standardmethode hierzu ist die sog. Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification (MLPA), bei der Dosisunterschiede einzelner Bereiche in den beiden TSC-Genen nachgewiesen werden können.

Verluste oder Rearrangierungen ganzer Gen- oder Chromosomenbereiche, die häufig beim TSC2/PKD1



FISH-Analyse des kurzen Arms von Chromosom 16; auf einem Chromosom sind sowohl das TSC2-Gen als auch das PKD1-Gen Fluoreszenz-markiert, auf dem anderen Chromosom ist das TSC2-Gen durch Deletion verloren gegangen.

Contiguous Gene Syndrome vorliegen und das TSC2-Gen sowie das angrenzende PKD1-Gen umfassen, können mittels molekulazytogenetischer Analyse (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, FISH) erfasst werden. Hierbei werden die einzelnen Chromosomen dargestellt und die entsprechende Region auf Chromosom 16 mit einer Fluoreszenz-Sonde markiert.

5. Interpretation der molekulargenetischen Ergebnisse

Der Nachweis einer krankheitsverursachenden Mutation in einem der beiden TSC-Gene sichert die klinische Diagnose bei Patienten mit Symptomen einer TSC. Derzeit lässt sich aus dem betroffenen TSC-Gen und der Art und Position der Mutation in der Regel keine Aussage über die klinische Prognose machen. Ein unauffälliger molekulargenetischer Befund kann die Verdachtsdiagnose TSC bei symptomatischen Patienten nicht ausschließen. Wird bei einem Angehörigen ohne klinische Symptomatik im Rahmen einer Familienuntersuchung eine krankheitsverursachende TSC-Mutation nachgewiesen, empfiehlt sich die gezielte Untersuchung der bei TSC beteiligten Organsysteme. TSC ist vollständig penetrant, d. h. Patienten mit der Anlage von TSC haben immer klinische Symptome, welche die Diagnose TSC ermöglichen. Die Krankheit kann jedoch sehr unterschiedlich verlaufen. Diese Variationsbreite findet sich nicht nur beim Vergleich verschiedener betroffener Familien (interfamiliäre Variabilität), sondern auch innerhalb von einzelnen Familien mit mehreren Betroffenen (intrafamiliäre Variabilität). Der Ausschluss einer in einer Familie bekannten Mutation bei asymptomatischen Eltern oder Geschwistern schließt TSC aus.

Besonders zu erwähnen bei der molekulargenetischen Diagnostik sind genetische Mosaik, die

methodisch in Leukozyten, also in den kernhaltigen, weißen Blutkörperchen, meistens nicht nachweisbar sind. Unter einem genetischen Mosaik versteht man einen Organismus, der eine bestimmte Mutation nicht in allen, sondern nur in einem Teil der Körperzellen aufweist. Dabei ist zwischen einem somatischen Mosaik, bei dem ein Teil der Körperzellen eine Mutation in einem der beiden TSC-Gene trägt, und einem reinen Keimzellmosaik, bei dem eine Mutation ausschließlich in den Spermien beim Mann oder in den Eizellen bei der Frau vorliegt, zu unterscheiden. TSC-Patienten mit einem somatischen Mosaik weisen meist diskrete Symptome einer TSC auf, die in ihrer Gesamtheit jedoch nicht für die Diagnose der Krankheit ausreichen. TSC-Patienten mit einem reinen Keimzellmosaik sind klinisch unauffällig. Betrifft ein genetisches Mosaik die Keimzellen, so besteht für weitere Kinder eines Paares mit einem betroffenen Kind ein Erkrankungsrisiko von bis zu 50 %, auch wenn die vorher beim erkrankten Kind identifizierte Mutation in den Leukozyten beider Eltern nicht nachweisbar ist.

In etwa 15 - 20 % aller klinisch gesicherten TSC-Fälle kann mit den unter Punkt 4 beschriebenen, derzeit eingesetzten Routinemethoden zur Mutationssuche keine genetische Ursache nachgewiesen werden. Auch hierbei handelt es sich teilweise um Mosaik mit molekulargenetisch scheinbar unauffälligen Leukozyten, wobei der Anteil der Zellen mit Mutation so gering ist, dass er mit den meisten molekulargenetischen Analysemethoden nicht nachgewiesen werden kann. Patienten mit einem TSC-Mosaik sind meist klinisch weniger schwer betroffen, wobei zuweilen nur ein oder zwei Organe befallen sind. Bei sporadischen TSC-Fällen liegt schätzungsweise in 5 - 10 % ein genetisches Mosaik vor. Bei einer weiteren Gruppe von TSC-Patienten, die sich klinisch nicht wie genetische Mosaik abgrenzen lassen, liegen wahrscheinlich Mutationen vor, die mit den derzeitigen diagnostischen Routineverfahren nicht erfasst werden, wie z. B. Mutationen in regulatorischen Bereichen beider TSC-Gene.

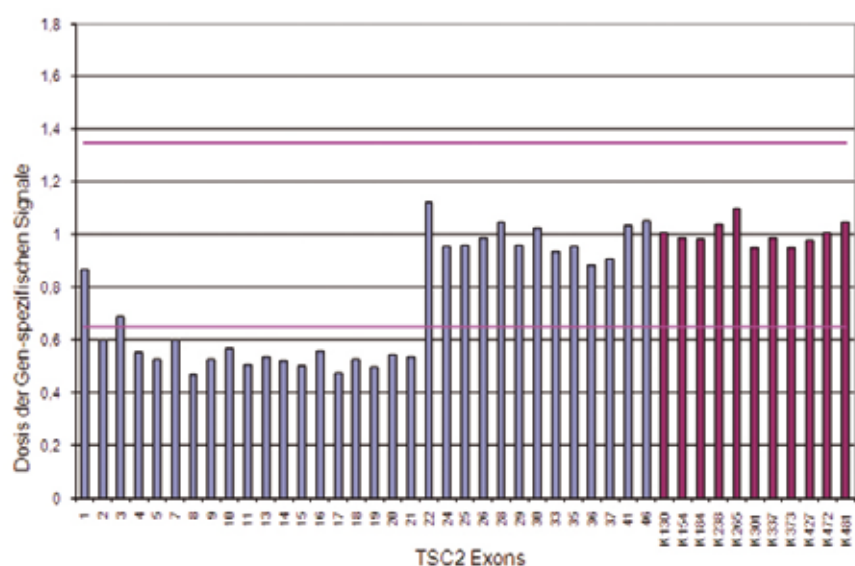
Bestimmte Mutationstypen sind bezüglich ihrer krankheitsverursachenden Wirkung oft schwierig zu interpretieren. Dazu zählen z. B. Missense-Mutationen. Durch Genveränderungen wird ein Eiweißmolekül in seiner Zusammensetzung verändert, weil ein Eiweißbaustein, also eine Aminosäure, durch eine andere ersetzt wurde. Ähnlich schwer zu interpretieren sind Mutationen in den Introns beider Gene. Diese Genabschnitte

enthalten zwar keine Information für den Aufbau von Proteinen, können aber trotzdem die Eiweißsynthese beeinflussen.

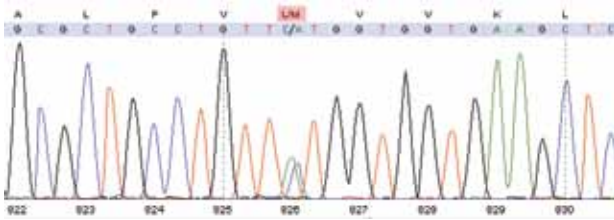
Es kann sich in diesen Fällen sowohl um die Ursache einer TSC, als auch um einen harmlosen sog. Polymorphismus handeln, der als Krankheitsursache nicht in Frage kommt, weil er auch bei Gesunden vorkommt. In solchen Fällen müssen zur Klärung oft weitere, auch gesunde Familienangehörige sowohl molekulargenetisch, als auch klinisch untersucht werden, bevor eine solche Mutation als Krankheitsursache akzeptiert oder ausgeschlossen werden kann.

6. Vorgehensweise und Kosten

Die molekulargenetische/molekularzytogenetische Diagnostik bei TSC ist heute Routine und wird in Deutschland von mehreren humangenetischen Laboren angeboten. Zum 1. Februar 2010 ist der Hauptteil des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) in Kraft getreten. In Abschnitt 2 sind dort genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken sowie der Arztvorbehalt, die Einwilligung und Aufklärung, die Aufbewahrung und Vernichtung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen, die Verwendung und Vernichtung genetischer Proben als auch vorgeburtliche genetische Untersuchungen und die Mitteilung der Ergebnisse geregelt. Genetische Untersuchungen dürfen nur durchgeführt werden, wenn die betroffene Person in die Untersuchung rechtswirksam eingewilligt hat. Genetische Untersuchungen bei nicht einwilligungsfähigen Personen müssen einen gesundheitlichen Nutzen für die untersuchte Person haben. Sie können ausnahmsweise unter strengen Voraussetzungen auch unter



MLPA-Analyse im TSC2-Gen. Die normale Gendosis beim Vorliegen von zwei Genkopien ist 1. Liegt ein Verlust eines Teils des TSC2-Gens vor (hier die Exons 1-21, in blau dargestellt), dann ist die Dosis der Gen-spezifischen Signale von 1 auf 0,5 reduziert. Die Dosis der restlichen TSC2-Exons (blau) sowie die Dosis von Kontrollregionen in anderen Bereichen der DNA (in rot dargestellt) bleibt bei 1.



Sequenzanalyse des TSC2-Gens mit einem Basenaustausch in der DNA von Cytosin (C) zu Adenin (A), der zum Aminosäureaustausch von Leucin (L) nach Methionin (M) an Position 826 führt.

dem Gesichtspunkt des Nutzens für einen Familienangehörigen zugelassen werden. Eine diagnostische genetische Untersuchung darf nur durch Ärztinnen oder Ärzte und eine prädiktive genetische Untersuchung nur durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Humangenetik oder andere Ärztinnen oder Ärzte, die sich beim Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben, vorgenommen werden. Das Material für die Labor Diagnostik ist in der Regel eine Blutprobe, die an ein genetisches Labor weitergeleitet wird. Bei besonderen Fragestellungen können auch Zellen aus anderen Geweben (z. B. Mundschleimhaut, Haut, Tumorgewebe) untersucht werden. Da es bei TSC nur wenige, bei nicht verwandten Patienten wiederholt auftretende Mutationen gibt, ist beim Indexpatienten einer Familie immer eine Mutationsuche notwendig. Diese kann je nach technischem Aufwand mehrere Wochen in Anspruch nehmen, während die gezielte Abklärung einer bereits in der Familie bekannten Mutation bei Familienangehörigen oder im Rahmen einer vorgeburtlichen Diagnostik nur wenige Tage dauert. Bei der Pränataldiagnostik ist die genetische Beratung vor und nach der Untersuchung, wie bereits erwähnt, verpflichtend.

Die Kosten für die genetische Diagnostik werden bei entsprechender klinischer Indikation und der Tatsache, dass es sich um eine erbliche Erkrankung handelt, von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Bei privaten Krankenversicherungen empfiehlt sich im Vorfeld die Einholung der Bestätigung der Kostenübernahme.

Polkörperdiagnostik (PKD) und Präimplantationsdiagnostik (PID) sind nur im Rahmen der künstlichen Befruchtung durch assistierte Reproduktionstechniken (intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) bzw. In-Vitro-Fertilisation (IVF)) und Kenntnis der Mutation bei der Mutter bzw. eines Elternteils möglich. Wegen der einschränkenden Voraussetzungen und des hohen organisatorischen und methodischen Aufwandes mit einer Vorlaufzeit von mehreren Monaten, bei der die Analyse individuell der spezifischen Konstellation in einer Familie angepasst werden muss, wird dieses Verfahren bisher nur in Einzelfällen nach vorheriger Absprache mit darauf spezialisierten Laboren angeboten.

7. Weiterführende Literatur:

Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998; 13: 624–628.

Aretz S; Propping P, Nöthen M (2006) Indikationen zur molekulargenetischen Diagnostik bei erblichen Krankheiten. *Deutsches Ärzteblatt* 103/9 S. A550-A560.

Leitlinien-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik. *Molekulargenetische Labordiagnostik*. *medgen* 2007 • 19:460–462

Yates J (2006) Tuberous Sclerosis. *Eur J Hum Genet* 14: 1065-1073.

Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, Elfferich P, Wouters C, Maat-Kievit A, Zonnenberg B, Verhoef S, Halley D, van den Ouweland A. (2005) Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype – phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex. *Eur J Hum Genet* 13(6):731-41.

Au KS, Williams AT, Roach ES, Batchelor L, Sparagana SP, Delgado MR, Wheless JW, Baumgartner JE, Roa BB, Wilson CM, Smith-Knuppel TK, Cheung MY, Whittemore VH, King TM, Northrup H. (2007) Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med* 9(2):88-100.

Kwiatkowski DJ (2010) Genetics of Tuberous Sclerosis Complex. Kapitel II.4. Genetics in: Kwiatkowski, David J. / Holets Whittemore, Vicky / Thiele, Elizabeth A. (Hrsg.) *Tuberous Sclerosis Complex. Genes, Clinical Features and Therapeutics*. Wiley-VCH, Weinheim. S. 29-57.

Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) vom 31. Juli 2009. *Bundesgesetzblatt Jahrgang 2009 Teil I Nr. 50*, ausgegeben zu Bonn am 4. August 2009
http://www.bmg.bund.de/cln_169/nn_1168248/SharedDocs/Downloads/DE/Standardartikel/G/Glossar-Gendiagnostik/Glossar-begriff-Gendiagnostik_Gesetz,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Glossar-begriff-Gendiagnostik_Gesetz.pdf

Autor:

Dr. rer. nat Karin Mayer,
wiss. Bundesvorstandsmitglied des TSD e. V.

Mitautor:

Prof. Dr. med. Hans-Dieter Rott,
Facharzt für Humangenetik i. R.

Illustrationen:

Dr. rer. nat Karin Mayer, Zentrum für Humangenetik
und Laborationsmedizin, Martinsried

Redaktionelle Bearbeitung:

Dr. Carmen Gallitzendorfer,
Bundesvorstandsmitglied des TSD e. V.

Layout & Grafik:

Sandra Welz

Lektorat:

Sandra Hoffmann

Mit freundlicher Unterstützung der**Rechtlicher Hinweis:**

Mit den Infoblättern des Tuberöse Sklerose Deutschland e. V. werden Basisinformationen für Betroffene, deren Angehörige und weitere Kontaktpersonen bereitgestellt. Sie sollen Hilfestellung im Umgang mit der Erkrankung geben und zur weiteren Aufklärung hierüber beitragen.

Die Informationen berücksichtigen den jeweils aktuellen Stand der Wissenschaft und werden regelmäßig aktualisiert. Ungeachtet dessen sind sie kein Ersatz diagnostischer und / oder therapeutischer Maßnahmen durch den Facharzt und sollten keinesfalls Anlass für eine eigenmächtige Veränderung oder den Abbruch ärztlicher Verordnungen sein. Dies kann zu lebensbedrohlichen Situationen führen!

Die Informationsblätter wollen auch nicht für einzelne Personen und / oder Institutionen werben oder Ratschläge erteilen.

Eine Weitergabe des Informationsblattes an den behandelnden Arzt ist sinnvoll und erwünscht.

Soweit in einzelnen Informationsblättern auf Links verwiesen wird, welche nicht vom Verfasser stammen, distanziert sich dieser ausdrücklich und erklärt, dass ein rechtsgeschäftlicher Wille mit der Bereitstellung solcher Verweise nicht verbunden ist.