

Aus dem Lehrstuhl
für Humangenetik
Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Weber
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

**Erfassung und Auswertung humangenetischer Befunde von mehr als
1000 Patienten mit Netzhautdystrophie**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Mirjam Anna Jutta Zwick

2024

Aus dem Lehrstuhl
für Humangenetik
Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Weber
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

**Erfassung und Auswertung humangenetischer Befunde von mehr als
1000 Patienten mit Netzhautdystrophie**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Mirjam Anna Jutta Zwick

2024

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. nat. Heidi Stöhr

2. Berichterstatterin: Prof. Dr. Caroline Brandl

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.2024

Für meine Mutter

Jutta Zwick

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Einführung	6
1.2	Aufbau und Funktion der Retina	7
1.3	Eigenschaften der hereditären Netzhautdystrophien.....	7
1.3.1	Retinitis pigmentosa	10
1.3.2	Lebersche kongenitale Amaurose	13
1.3.3	Usher-Syndrom.....	13
1.4	Klinische und apparative Untersuchungen.....	15
1.4.1	Ophthalmoskopie.....	15
1.4.2	Untersuchung des Gesichtsfeldes	16
1.4.3	Elektrophysiologische Untersuchungen	17
1.4.4	Bildgebende Verfahren der Netzhaut	17
1.5	Molekulargenetische Diagnostik	18
1.6	Ziele der Arbeit	23
2	Material und Methoden	24
2.1	Material	24
2.2	Methoden.....	25
2.2.1	Patientenkohorte	25
2.2.2	Datensammlung	25
2.2.3	Variantenneubewertung nach ACMG-Kriterien	28
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs	31
3.2	Qualitätsdaten der Hochdurchsatzsequenzierungen.....	33
3.3	Reklassifizierung der Sequenzvarianten	38
3.4	Retinitis pigmentosa	40

Inhaltsverzeichnis

3.4.1	Diagnostische Aufklärungsquote	40
3.4.2	Mutationsspektrum	42
3.5	Lebersche kongenitale Amaurose	53
3.5.1	Diagnostische Aufklärungsquote	53
3.5.2	Mutationsspektrum	54
3.6	Usher-Syndrom	57
3.6.1	Diagnostische Aufklärungsquote	57
3.6.2	Mutationsspektrum	59
3.7	Vergleich der Untersuchungsergebnisse von Patienten mit Verdacht auf RP, LCA und Usher-Syndrom	63
3.8	<i>USH2A</i> im Kontext von Retinitis pigmentosa und Usher-Syndrom Typ 2.....	64
3.9	Fallbeispiele	66
3.10	Selten beschriebene Gene	74
4	Diskussion	83
4.1	Qualitätsdatenanalyse.....	83
4.2	Variantenneubewertung nach ACMG	84
4.3	Retinitis pigmentosa	91
4.3.1	Diagnostische Aufklärungsquote	91
4.3.2	Mutationsspektrum	99
4.4	LCA	100
4.5	Usher-Syndrom	101
4.6	<i>USH2A</i>	103
4.7	Therapieoptionen bei hereditären Netzhautdystrophien	104
4.8	Fazit und Ausblick	105
5	Zusammenfassung	106
6	Abkürzungsverzeichnis	107
7	Tabellenverzeichnis	109

Inhaltsverzeichnis

8	Abbildungsverzeichnis	110
9	Anhang	112
10	Literaturverzeichnis	202
11	Danksagung	233
12	Lebenslauf	234
13	Eidesstaatliche Erklärung	236

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich immer gleichermaßen auf weibliche und männliche Personen. Auf eine Doppelnennung und gegenderte Bezeichnungen wird zugunsten einer besseren Lesbarkeit verzichtet.

1 Einleitung

1.1 Einführung

Hereditäre Netzhautdystrophien (HND) sind eine Gruppe vererbbarer Erkrankungen der Netzhaut (lat. Retina), die mit meist fortschreitender Minderung des Sehvermögens aufgrund degenerativer Prozesse der Photorezeptoren einhergehen (Merepa et al. 2018). Die Erkrankung kann entweder isoliert am Auge auftreten oder im Rahmen eines Syndroms weitere Organsysteme betreffen und ist in der Regel nicht heilbar. Unter dem Begriff hereditäre Netzhautdystrophien werden etwa 100 verschiedene Krankheitsbilder zusammengefasst, wobei die Retinitis pigmentosa die häufigste HND ist (Berger et al. 2010; Stone et al. 2017).

Hereditäre Netzhauterkrankungen gelten als der häufigste Grund für Erblindung im erwerbsfähigen Alter in der westlichen Welt und betreffen mehr als zwei Millionen Menschen weltweit (Berger et al. 2010; Liew et al. 2014; Heath Jeffery et al. 2021). Mit Blick auf die Metaanalyse der *Vision Loss Expert Group*, die feststellte, dass weltweit 36 Millionen Menschen erblindet und weitere 216,6 Millionen sehbehindert sind, ist die Relevanz der hereditären Netzhauterkrankungen unbestreitbar (Bourne et al. 2017).

Historisch konnte lange Zeit lediglich der Phänotyp der HNDs beschrieben werden, ohne die Pathogenese der Erkrankungen zu verstehen. Erst durch die Identifikation verantwortlicher Gene und Mutationen und deren Einfluss auf die entsprechenden retinal exprimierten Proteine konnten Einblicke in die Pathophysiologie der Retina und die Pathogenese der erblichen Netzhauterkrankungen gewonnen werden (Verbakel et al. 2018).

Zur Abklärung des klinischen Verdachts einer HND wird heute die molekulargenetische Sicherung der Diagnose angestrebt, da diese die Grundlage zur humangenetischen Beratung des Patienten hinsichtlich seines voraussichtlichen Krankheitsverlaufes sowie der Wiederholungsrisiken bildet, und darüber hinaus den ersten Schritt auf dem Weg, die Erkrankungen eines Tages kausal therapieren zu können, darstellt (Bolz 2018).

Mit dem Medikament *voretigene neparvovec* (Luxturna, Spark™ Therapeutics), welches im Jahr 2017 zur Behandlung von *RPE65*-assoziierter HND in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) zugelassen wurde, hielt erstmals eine spezifische Gentherapie für HNDs Einzug in die klinische Praxis und wird inzwischen auch in Deutschland erfolgreich angewendet (Russell et al. 2017; Maguire et al. 2021; Lorenz et al. 2024). Neben *voretigene neparvovec* befinden sich derzeit Dutzende verschiedener (Gen-)therapiestrategien in verschiedenen Stadien der Entwicklung und klinischer Testung, was die Relevanz der molekulargenetischen Diagnostik unterstreicht (Britten-Jones et al. 2024; Brar et al. 2024).

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den folgenden drei Erkrankungen aus der Gruppe der hereditären Netzhautdystrophien: Retinitis pigmentosa (RP), Lebersche kongenitale Amaurose (LCA) und Usher-Syndrom. Während es sich bei RP und LCA um nicht-syndromale Formen der HND handelt, ist das Usher-Syndrom eine vererbte Taubblindheit (Hamel 2006).

Nachdem im folgenden Abschnitt Aufbau und Funktion der Retina erläutert wird, soll anschließend die Klinik der drei Erkrankungen illustriert, sowie auf die ophthalmologische und die molekulargenetische Diagnostik eingegangen werden.

1.2 Aufbau und Funktion der Retina

Die Retina ist ein komplexes neuronales Gewebe, welches der Lichtwahrnehmung dient und neben anderen Zelltypen die ersten drei Neurone der Sehbahn sowie das retinale Pigmentepithel beinhaltet. Betrachtet man das Auge, so kleidet die Retina den Hinterteil des Auges beginnend an der Ora serrata von Innen aus. Darunter markiert die Bruch'sche Membran die Grenze zwischen dem retinalen Pigmentepithel (RPE) und der vaskularisierten Choroidea (Aderhaut). Die äußerste Schicht des Augapfels wird Sklera (Lederhaut) genannt, welche durch ihre bindegewebige Beschaffenheit das Auge stabilisiert (Kirsch 2017).

Die Retina misst vom Stratum pigmentosum bis zum Stratum limitans internum etwa 200 µm und besteht aus mehr als 50 verschiedenen Zelltypen, von denen die Wichtigsten in Abbildung 1 schematisch und histologisch dargestellt sind (Masland und Howard 2001). Das Licht passiert zunächst das Stratum nervosum und wird

Einleitung

anschließend in den Außensegmenten der Photorezeptoren absorbiert, während die elektrische Signalweiterleitung invers zum Lichteinfall von den Photorezeptoren über die Bipolarzellen zu den Ganglienzellen verläuft (Eysel 2014). Das RPE ist ein einschichtiges isoprismatisches Pigmentepithel, dessen basale Seite der Bruch'schen Membran anliegt und welches apikal über Mikrovilli mit den Außensegmenten der Photorezeptoren in Kontakt steht.

Das RPE phagozytiert die Scheibchen der Außensegmente und spielt eine wichtige Rolle in der Wiederherstellung des 11-cis-Retinals (Marmorstein 2001; Kevany und Palczewski 2010). Die Photorezeptoren können in Stäbchen und Zapfen untergliedert werden, wobei das menschliche Auge aus mehr als 100 Millionen Stäbchen und sechs Millionen Zapfen besteht, welche im Auge in unterschiedlichen Bereichen lokalisiert sind. In der Fovea centralis befinden sich ausschließlich Zapfen, wohingegen die Stäbchen ihre höchste Dichte von 15 bis 20° parafoveal erlangen. Sie finden sich aber auch in der Peripherie der Netzhaut (Lüllmann-Rauch 2009).

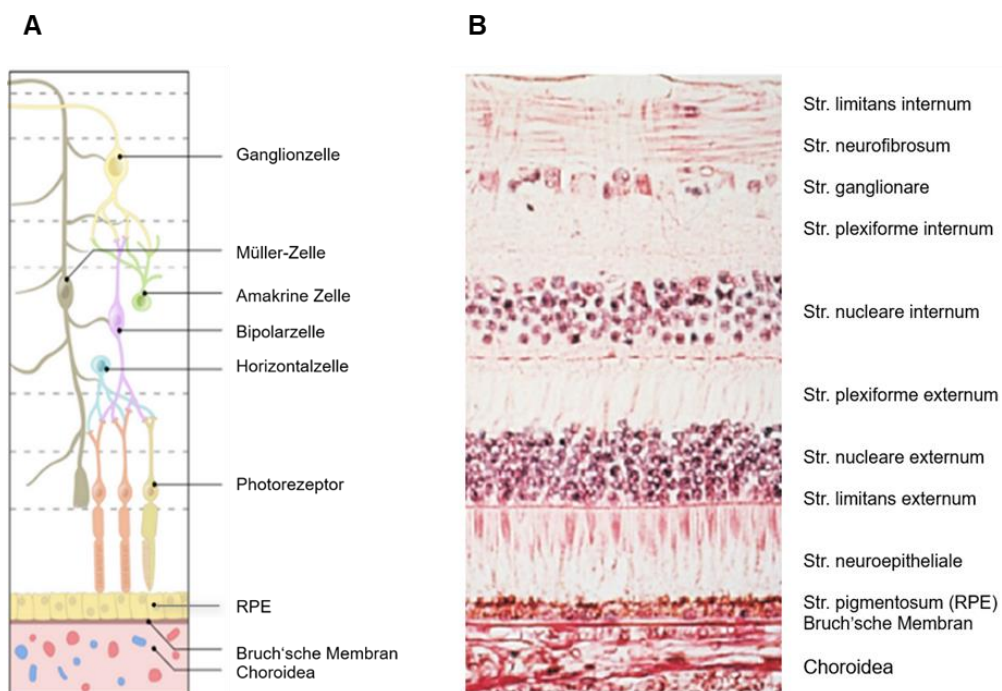


Abbildung 1 Die menschliche Retina (modifiziert nach AMBOSS GmbH 2024 und Lang 2024)

(A) Schematische Darstellung der wichtigsten Zelltypen der Retina. RPE, Retinales Pigmentepithel (B) Lichtmikroskopische Aufnahme eines histologischen Schnitts. Str., Stratum.

Einleitung

Die Stäbchen und Zapfen unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich ihrer Lokalisation, sondern auch hinsichtlich der Lichtwahrnehmung.

Während die Stäbchen die Wahrnehmung einzelner Photonen nach Dunkeladaptation ermöglichen und das skotopische Sehen übernehmen, zeichnen sich die Zapfen durch ein hohes Auflösungsvermögen und die Farbwahrnehmung aus und befähigen zum photonischen Sehen (Baylor et al. 1979; Kawamura und Tachibanaki 2008).

Die Zapfen und Stäbchen bestehen jeweils aus einem Außensegment und einem Innensegment, die durch das Verbindungszilium in Kontakt stehen sowie einem Zellkern und der Synapsenregion (Molday und Moritz 2015). Im Außensegment liegen die Scheibchen mit dem Sehpigmenten, welche aus einem G-Protein-gekoppeltem Rezeptor mit unterschiedlichen Opsinen und dem Vitamin A-Derivat *11-cis* Retinal bestehen. Bei den Stäbchen handelt es sich um Rhodopsin, bei den Zapfen dagegen um eins der drei Zapfenopsine, die aufgrund von Intensitätsmaxima bei unterschiedlichen Wellenlängen blaues, grünes oder rotes Licht wahrnehmen (Mustafi et al. 2009). Im Innensegment werden einerseits Proteine für die Außensegmente produziert und andererseits sind die für den Zellmetabolismus zuständigen Zellorganelle dort lokalisiert (Molday und Moritz 2015). Das Verbindungszilium ist für den Transport der im Innensegment produzierten Proteine zu den Außensegmenten zuständig (Bujakowska et al. 2017b). Jeder Photorezeptor verfügt außerdem über ein kurzes Axon, an dessen Ende die Synapsen für die Signalweiterleitung an das zweite Neuron der Sehbahn - die Bipolarzellen - erfolgt (Molday und Moritz 2015).

Das absorbierte Licht führt innerhalb von Pikosekunden eine Isomerisierung des *11-cis*-Retinals zum *all-trans*-Retinal herbei und setzt die Signalkaskade der Phototransduktion in Gang, bei der eine Änderung des Membranpotentials der Zelle hervorgerufen und diese Änderung über die Synapse mittels dem Neurotransmitter Glutamat an Bipolarzellen weitergegeben wird. Hierbei führt die verringerte Glutamatfreisetzung bei Lichteinfall zu einer Depolarisation der Bipolarzellen, welche ihrerseits wiederum eine Glutamatfreisetzung bewirkt und eine Depolarisation der Ganglionzellen herbeiführt (Hoon et al. 2014).

Die Ganglienzellen, deren Axonen die äußersten Nervenfaserschicht und den Nervus Optikus bilden, sind das dritte Neuron der Sehbahn und leiten die neuronalen Signale der Netzhaut an höhere visuelle Zentren weiter (Lüllmann-Rauch 2009).

Während die Verschaltung von Zapfen der Fovealregion zu Bipolarzelle und Ganglionzelle eins zu eins erfolgt, womit eine hohe Auflösung ermöglicht wird, sind die rezeptiven Felder bei der Verschaltung von Stäbchen größer. Dieses Prinzip wird als Signalkonvergenz bezeichnet und ermöglicht die höhere Lichtempfindlichkeit beim skotopischen Sehen.

Abgesehen von den Neuronen der Sehbahn sind Amakrine Zellen, welche inhibitorische Interneuronen der Ganglionzellen darstellen, und Horizontalzellen, die für Kontakt zwischen benachbarten Photorezeptoren sorgen, für eine Verschaltung der Neurone zuständig (Wässle et al. 1998). Außerdem befinden sich in der Retina die Müller-Zellen, welche als Stützzellen dienen und die Homöostase der Netzhaut erhalten (Vecino et al. 2016).

1.3 Eigenschaften der hereditären Netzhautdystrophien

Im folgenden Abschnitt sollen die Charakteristika von RP, LCA und Usher-Syndrom, im Hinblick auf Prävalenz, Vererbungsmodi, Ätiologie und Pathogenese sowie Symptomatik beschrieben werden.

1.3.1 Retinitis pigmentosa

Der Begriff „Retinitis pigmentosa“ wurde 1857 vom niederländischen Ophthalmologen F.C. Donders geprägt, nachdem bereits im 18. Jahrhundert Beschreibungen familiärer Häufung von Patienten mit schlechter Sicht und den zum Teil typischen Fundusveränderungen publiziert wurden (Donders 1857; Gregory-Evans et al. 2013). Retinitis pigmentosa ist ein Sammelbegriff für progredient verlaufende Erkrankungen, bei denen zunächst die Stäbchen und danach auch die Zapfen zu Grunde gehen (Hamel 2006).

Mit einer weltweiten Prävalenz der nicht-syndromalen Form von 1:4000 ist Retinitis pigmentosa die häufigste hereditäre Netzhauterkrankung (Bunker et al. 1984; Bunday und Crews 1984). Eine Studie zu einer Population mit mehr als 15.000 Individuen aus dem Rhein-Main-Gebiet legt sogar eine etwas höhere Prävalenz von 0,04 % (1:2500) in Deutschland nahe (Elbaz et al. 2019). In der Literatur sind regional unterschiedliche Prävalenzangaben zu finden, welche von 1:750 in

Zentralindien, 1:1000 in China bis 1:7000 in der Schweiz reichen (Nangia et al. 2012; Xu et al. 2006; Ammann et al. 1965).

RP kann autosomal dominant, autosomal rezessiv und X-chromosomal vererbt werden, vereinzelt wurde digenische Vererbung beschrieben (Hartong et al. 2006; Dryja et al. 1997). Bei 50 % der Patienten mit Retinitis pigmentosa ist kein weiteres Familienmitglied mit derselben Erkrankung bekannt, weshalb die Patienten als Simplex-Fälle klassifiziert werden (Gregory-Evans et al. 2013; Dias et al. 2018). Außerdem ist das Phänomen der reduzierten Penetranz bei autosomal dominanter Vererbung beschrieben, was die Bestimmung eines Vererbungsmodus erschweren kann (Bhatia et al. 2018; Rose et al. 2016).

In einer Übersichtsarbeit von Ferrari et al. 2011 wurde festgestellt, dass von allen RP-assoziierten Krankheitsbildern etwa 20-30 % auf syndromale RP entfallen. Hinsichtlich der Häufigkeit der verschiedenen Vererbungsmodi bei isolierter RP schätzten die Forscher, dass es sich bei 20-25 % aller Fälle um autosomal dominante RP (adRP), bei 15-20 % um autosomal rezessive RP (arRP) und bei 10-15 % um X-chromosomale RP (XRP) handelt (Ferrari et al. 2011).

Die molekulargenetische Ursache von Retinitis pigmentosa ist auf Mutationen in Genen zurückzuführen, die in den Photorezeptoren und/oder dem RPE exprimiert werden und eine Rolle in der Signalkaskade der Phototransduktion, im Retinoidzyklus, bei der retinalen Entwicklung sowie beim Aufbau und der Stabilisierung des Zytoskeletts und des Ziliums spielen. Allerdings sind auch Gene betroffen, die Spleißfaktoren oder Transkriptionsfaktoren kodieren und ubiquitär exprimiert werden (Zobor und Zrenner 2012; Verbakel et al. 2018).

Die klassischen Symptome von RP sind Nachtblindheit und eine fortschreitende Einschränkung des Gesichtsfelds, die in Abbildung 2 simuliert dargestellt ist (Hartong et al. 2006; Ferrari et al. 2011). Zunächst zeigen sich mittelperiphere Gesichtsfeldausfälle, welche als fleckenförmige Skotome beginnen und sich zu einem Ringskotom entwickeln.

Nach dem Verlust der peripheren Restinseln ist schließlich lediglich der zentrale Anteil von ca. 5-10° des Gesichtsfeldes erhalten. Dieses Phänomen wird Flintenrohrgesichtsfeld oder Tunnelblick genannt (Grover et al. 1997; Nowomiejska et al. 2016).

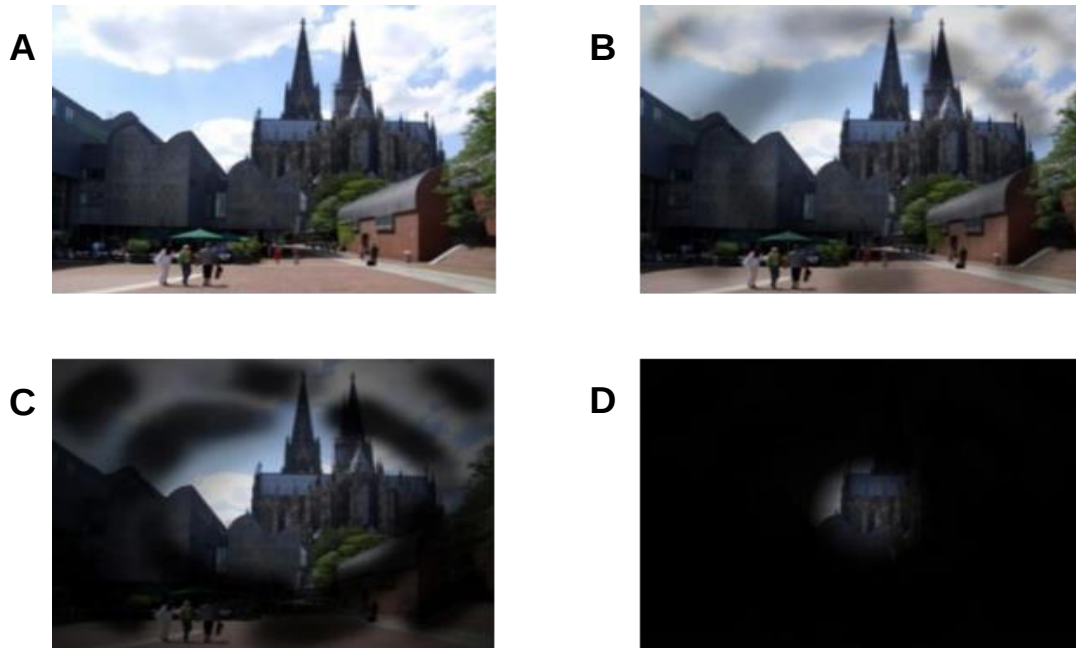


Abbildung 2 **Simulation des progressiven Gesichtsfeldverlustes bei RP (modifiziert nach Pro Retina eV 2019)**

(A) normales Gesichtsfeld (B) mittelperiphere Skotome (C) Ringskotom (D) vollständiger Verlust des peripheren Gesichtsfelds, kleine zentrale Restinsel.

In fortgeschrittenen Stadien kommt es auch zu Farbsehstörungen, Wahrnehmung von Lichtblitzen (Photopsien), erhöhter Blendeempfindlichkeit und zunehmenden Ausfällen im zentralen Gesichtsfeld (Verbakel et al. 2018). Das zentrale Gesichtsfeld kann auch schon früher durch Komplikationen wie ein zystoides Makulaödem, welches bei mehr als 20 % der Patienten auftritt, eingeschränkt werden (Hajali et al. 2008; Testa et al. 2014). Außerdem neigen RP-Patienten verstärkt zu Katarakt sowie zu Refraktionsanomalien wie hoher Myopie oder Astigmatismus (Kellner 2007). Hervorzuheben ist, dass der zeitliche Verlauf der auftretenden Symptomatik sehr variabel ist (Daiger et al. 2013).

Den schwersten Krankheitsverlauf zeigen männliche Patienten mit einer X-chromosomalen Mutation, die ein mittleres Erkrankungsalter von fünf Jahren aufweisen (Talib et al. 2019). RP-Konduktorinnen zeigen variierende Ausprägung der Erkrankung, die von einem unauffälligen ophthalmologischen Befund bis hin zu starken Einschränkungen des Sehvermögens reichen. Diese unterschiedlichen Ausprägungen bei Frauen werden auf die zufällige X-Chromosominaktivierung nach der Lyon-Hypothese während der Embryogenese zurückgeführt (Comander et al. 2015; Wu et al. 2014; Saeed et al. 2023).

Das mittlere Manifestationsalter der Nachtblindheit liegt bei autosomal rezessiver RP Studien zufolge bei elf Jahren, während Patienten mit autosomal dominanter RP erst später im Schnitt im Alter von 23 Jahren erkranken (Ohba et al. 1977). Trotz des frühen Auftretens der ersten Symptome wird die Erkrankung meist erst im Erwachsenenalter diagnostiziert, da sich die Patienten erst bei zunehmender Symptomatik beim Augenarzt vorstellen (Zobor und Zrenner 2012).

1.3.2 Lebersche kongenitale Amaurose

Die Lebersche kongenitale Amaurose, die erstmals 1869 von Theodor Leber beschrieben wurde, ist ein Sammelbegriff für schwere retinale Dystrophien, die entweder bereits kongenital vorhanden sind oder im ersten Lebensjahr beginnen (Koenekoop 2004; Leber 1869).

Die betroffenen Kinder werden meist durch einen Nystagmus und Einschränkung des Sehvermögens auffällig (Suppiej et al. 2019). Etwa ein Drittel der LCA-Patienten ist von Geburt an blind, während die restlichen Patienten mit einem Dezimalvisus $<0,05$ und starker Hyperopie zwar Licht wahrnehmen, doch das Sehvermögen deutlich reduziert ist (Tsang und Sharma 2018b).

Ein weiteres Charakteristikum der LCA ist das Vorliegen des okulodigitalen Zeichens, welches ein Augenreiben oder Augenbohren bei Säuglingen bezeichnet. Auch die Abwesenheit der Pupillenreaktion, eine hohe Hyperopie, Photophobie und insbesondere eine positive Familienanamnese sind Kennzeichen der LCA (Weleber et al. 2013).

Mit einer Prävalenz von 2-3:100 000 ist die LCA eine seltene Erkrankung, wobei sie für 20 % der Erblindung im Schulkindalter verantwortlich ist (Koenekoop 2004). LCA wird vor allem autosomal rezessiv vererbt, doch es wurden auch Fälle von autosomal dominanter Vererbung veröffentlicht (Weleber et al. 2013; Arcot Sadagopan et al. 2015).

1.3.3 Usher-Syndrom

Das Usher-Syndrom ist mit einer Prävalenz von 4,4:100.000 in Deutschland eine seltene autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die mit einer variablen Einschränkung des Hörvermögens und in manchen Fällen auch des Gleichgewichtssinns beginnt und sich anschließend im Auge im Sinne einer Retinitis

pigmentosa manifestiert (Spandau und Rohrschneider 2002). Das Syndrom ist nach dem schottischen Ophthalmologen Charles Usher benannt, der die Vererbung dieses Syndroms erforschte und in die Fußstapfen des erstbeschreibenden Albrecht von Gräfe trat (Usher 1914; Graefe 1858). Das Usher-Syndrom ist für etwa die Hälfte aller Fälle von erworbener Taubblindheit verantwortlich. Andere Ursachen der Taubblindheit sind beispielsweise Geburtskomplikationen oder kongenitale Maserninfektionen (Wittich et al. 2012; Boughman et al. 1983; Dammeyer 2010).

Aufgrund der unterschiedlichen Ausprägung der Symptome werden beim Usher-Syndrom klinisch drei Subtypen unterschieden. Dabei hat das Usher-Syndrom Typ 1 den schwerwiegendsten Krankheitsverlauf, da diese Patienten mit ausgeprägter Schallempfindungsschwerhörigkeit oder Taubheit und Schäden des Vestibularorgans geboren werden, die häufig zu einer Verzögerung der motorischen Entwicklung führen. Zusätzlich entwickeln die Kinder in der ersten Dekade ihres Lebens RP und erblinden gemäß einer Studie von Testa et al. bereits 15 Jahre eher als Patienten mit Usher-Syndrom Typ 2 (Wolfrum und Nagel-Wolfrum 2018; Testa et al. 2017).

Das Usher Syndrom Typ 2 ist die häufigste Form des Usher-Syndroms. Die Schallempfindungsschwerhörigkeit ist zwar kongenital vorhanden, jedoch milder ausgeprägt als bei Typ 1 und das Vestibularorgan ist nicht beteiligt (Jouret et al. 2019). Die RP tritt nach der Pubertät in der zweiten Lebensdekade auf (Mathur und Yang 2015).

Das Usher Syndrom Typ 3 ist die seltenste Form des Usher-Syndroms und ist charakterisiert durch in der Kindheit beginnende Schwerhörigkeit und ein variables Manifestationsalter der RP (Jouret et al. 2019).

Die Schwerhörigkeit oder Taubheit kann heutzutage mit einem Cochlea-Implantat erfolgreich behandelt werden. Deshalb durchlaufen alle Neugeborenen in Deutschland seit 2009 ein Hörscreening, um die Einschränkungen frühzeitig zu erkennen und im optimalen Zeitraum zu behandeln (Rissmann et al. 2018).

Zudem sollten die Kinder mit kongenitalen Hörstörungen und beginnenden Sehstörungen augenärztlich und molekulargenetisch untersucht werden, um eine eventuell vorliegendes Usher-Syndrom zu erkennen und die Kinder entsprechend zu fördern (Wolfrum und Nagel-Wolfrum 2018; Adato et al. 2002; Jouret et al. 2019).

1.4 Klinische und apparative Untersuchungen

Zur Diagnosestellung einer hereditären Netzhautdystrophie bedarf es einer ausführlichen Anamnese mit Stammbaumanalyse, einer klinischen Untersuchung und weiterführender apparativer Diagnostik. Bei der klinischen Untersuchung sollte eine Prüfung von Visus und Refraktion sowie eine Ophthalmoskopie und eine Untersuchung des vorderen Augenabschnitts mittels Spaltlampe erfolgen. In der apparativen Diagnostik werden bildgebende Verfahren wie die optische Kohärenztomographie (OCT) und die Fundusautofluoreszenz (FAF) zur Darstellung der Netzhaut genutzt, sowie electrophysiologische Untersuchungen angewendet (Kellner et al. 2009; Duncan et al. 2016).

Die genannten Untersuchungsmethoden und typischen Befunde beim Vorliegen einer HND sollen im folgenden Abschnitt vorgestellt werden.

1.4.1 Ophthalmoskopie

Die Ophthalmoskopie ermöglicht die Inspektion der Netzhautstrukturen und der versorgenden Blutgefäße und bietet damit ein geeignetes Werkzeug, um charakteristische Fundusveränderungen bei HNDs zu erkennen.

Eine Trias aus knochenkörperchenartigen Pigmentablagerungen, einer Verengung der retinalen Gefäßen und einer wachsgelben Sehnervpapille sind der typische Befund eines Patienten mit Retinitis pigmentosa, welcher jedoch je nach Patient unterschiedlich ausgeprägt ist. Allen Patienten gemeinsam ist allerdings die Progredienz der Fundusanomalien im Verlauf (Verbakel et al. 2018). Diese ist in Abbildung 3 durch fundoskopische Aufnahmen aus verschiedenen Krankheitsstadien eines RP-Patienten dargestellt.

Die Knochenkörperchen bestehen aus pigmentierten RPE-Zellen, die nach Untergang der Photorezeptoren ihre ursprüngliche Lokalisation auf der Bruch'schen Membran verlassen haben und sich paraarteriell in der Ganglienzellschicht ablagern (Jaissle et al. 2010). Es ist umstritten, aus welchem Grund die retinalen Gefäße kontrahieren und der retinale Blutfluss sich somit verringert. Jedoch wird vermutet, dass die Atrophie der Netzhaut einen verringerten Sauerstoffbedarf mit sich bringt (Yu und Cringle 2005).



Abbildung 3 **Progression der Fundusveränderungen bei RP (modifiziert nach Hamel 2006)**

(A) frühes Stadium mit scholliger Pigmentablagerung in der mittleren Peripherie
(B) fortgeschrittenes Krankheitsstadium mit Knochentrümmern, verengten Gefäßen und abgeblasster Sehnervpapille (C) Endstadium mit Knochentrümmern auf gesamter Retina.

Die Blässe der Sehnervpapille wird einer Migration von Ganglienzellen in den Sehnervkopf hinein und auf dessen Oberfläche zugeschrieben oder als Optikusatrophie mit einer Gliose der Sehnervpapille gedeutet (Gregory-Evans et al. 2013).

Beim Usher-Syndrom kann dieselbe Trias der Veränderungen des Fundus, wie bereits für RP beschrieben, beobachtet werden. Bei einem Teil der Patienten mit LCA zeigt die Ophthalmoskopie bei Säuglingen einen Normalbefund und erst in der Kindheit und Jugend entwickeln sich weiße Flecken und RP-typischen Pigmentablagerungen in der Peripherie der Netzhaut (Tsang und Sharma 2018b; Sheck et al. 2018). Um dieses Phänomen genauer zu untersuchen, wären ophthalmoskopische Befunde von Patienten mit regelmäßigen Kontrollbesuchen beim selben Ophthalmologen vom Säuglings- bis ins Erwachsenenalter vonnöten (Sheck et al. 2018).

1.4.2 Untersuchung des Gesichtsfeldes

Um den Verlust des Gesichtsfeldes, den der Patient beschreibt, zu objektivieren, werden die Verfahren der manuellen kinetischen Goldmann-Perimetrie oder eine statische Untersuchung mittels eines automatisierten Verfahrens genutzt (Gregory-Evans et al. 2013). In verschiedenen Stadien von RP, LCA und Usher-Syndrom können unterschiedlich stark ausgeprägte Skotome festgestellt werden (Fishman et al. 2007; Nowomiejska et al. 2016).

1.4.3 Elektrophysiologische Untersuchungen

Beim Ganzfeld-Elektroretinogramm (ERG) werden elektrische Ströme mit einer Elektrode an der Kornea abgeleitet, welche eine lichtevozierte elektrische Summenantwort neuronaler und nichtneuronaler Zellen der Netzhaut unter skotopischen oder photopischen Bedingung darstellt.

Bei RP ist das ERG ein sehr sensitives Mittel, um frühe Veränderungen des Stäbchensystems zu erfassen, bevor diese klinisch manifest werden. Es zeigt sich eine subnormale Antwort unter skotopischen Bedingungen, die der beginnenden Degeneration der Stäbchen geschuldet ist. Im Verlauf weicht das ERG immer mehr vom Gesunden ab und ist schließlich kaum mehr ableitbar (Kellner 2007). Bei LCA-Patienten ist das ERG häufig von Geburt an kaum ableitbar.

Eine weitere Untersuchungsmethode stellt das multifokale ERG (mfERG) dar, bei dem lokale Funktionseinheiten der Netzhaut detektiert und so eine objektive Evaluierung mit topographischer Kartierung vorgenommen wird (Hood 2000). Für die Diagnostik von RP hat dies den Vorteil, dass einzelne Retinaareale beurteilt werden können. Dabei fallen typischerweise eine Amplitudenminderung sowie eine zur Peripherie hin zunehmende Verlängerung der Gipfelzeit auf (Nagy et al. 2008).

1.4.4 Bildgebende Verfahren der Netzhaut

Mit der optischen Kohärenztomographie (OCT) sind die Zellschichten der Retina in einem nicht-invasiven Verfahren, das im Prinzip dem Ultraschall ähnelt, darstellbar. Hierbei können die Atrophie oder Degeneration der Netzhaut sowie das Vorliegen eines zystoiden Makulaödems oder einer epiretinaler Gliose beurteilt werden (Sandberg et al. 2005). Man hofft, mit diesem Verfahren die behandelbaren Komplikationen der RP wie das zystoide Makulaödem früher zu erkennen (Liu et al. 2016a).

Ein weiteres bildgebendes Verfahren ist die Fundusautofluoreszenz (FAF). Dabei werden mit einem speziellen Laser-Ophthalmoskop die durch Lipofuszinverteilung entstehenden Autofluoreszenzen des RPE, gemessen. Bei RP findet man häufig einen perifovealen Ring mit verstärkter Autofluoreszenz, welcher die Grenze zwischen funktionsfähiger und dysfunktionaler Retina markiert (Robson et al. 2012). Ein solcher Ring kann auch bei einigen Patienten mit LCA nachgewiesen werden.

Abschließend ist hervorzuheben, dass sich abhängig vom entsprechenden assoziierten Gen bei RP, LCA und Usher-Syndrom die Fundusveränderungen, ERG, und OCT-Befunde unterscheiden können (zusammengefasst in Verbakel et al. 2018 und Corradetti et al. 2024).

1.5 Molekulargenetische Diagnostik

Im Zusammenhang von HNDs wurden bisher bereits 289 Gene identifiziert und es ist damit eine genetisch sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen (RetNet - Retinal Information Network 2024). In Tabelle 1 sind die jeweils identifizierten Gene im Hinblick auf die drei in dieser Arbeit behandelten HNDs, also RP, LCA und Usher-Syndrom dargestellt. Bei LCA sind 26 Gene identifiziert, bei dem Usher-Syndrom sind 16 Gene identifiziert und weitere Loki kartiert. Mit 109 identifizierten Genen und sechs kartierten Loki ist RP die Erkrankung mit der größten Heterogenität (RetNet - Retinal Information Network 2024).

Neben der Sequenzierung nach Sanger zur Analyse von Einzelgenen wurden zur gleichzeitigen Analyse von mehreren Genen neuere Methoden entwickelt.

Tabelle 1 identifizierte Gene bei LCA, RP und Usher-Syndrom (modifiziert nach RetNet - Retinal Information Network 2024)

Erkrankung	Kartierte Loci	Identifizierte Gene
LCA (ad)	keine	CRX, IMPDH1, OTX2
LCA (ar)	keine	AIPL1, CABP4, CCT2, CEP290, CLUAP1, CRB1, CRX, DTHD1, GDF6, GUCY2D, IFT140, IQCB1, KCNJ13, LCA5, LRAT, NMNAT1, PRPH2, RD3, RDH12, RPE65, RPGRIP1, SPATA7, TULP1
RP (ad)	RP63	ADIPOR1, ARL3, BEST1, CA4, CRX, FSCN2, GUCA1B, HK1, IMPDH1, IMPG1, KIF3B, KLHL7, NR2E3, NRL, PRPF3, PRPF4, PRPF6, PRPF8, PRPF31, PRPH2, RDH12, RHO, ROM1, RP1, RP9, RPE65, SAG, SEMA4A, SNRNP200, SPP2, TOPORS
RP (ar)	RP22, RP29	ABCA4, ADGRA3, AGBL5, AHR, ARHGEF18, ARL6, ARL2BP, BBS1, BBS2, BEST1, C8orf37, CC2D2A, CERKL, CLCC1, CLRN1, CNGA1, CNGB1, COQ2, COQ4, COQ5, CRB1, CWC27, CYP4V2, DHDDS, DHX38, EMC1, ENSA, EYS, FAM161A, HGSNAT, IDH3B, IFT140, IFT172, IMPG2, KIAA1549, KIZ, LRAT, MAK, MERTK, MVK, NEK2, NEUROD1, NR2E3, NRL, PCARE, PDE6A, PDE6B, PDE6G, PDSS1, POMGNT1, PRCD, PROM1, PROS1, RAX2, RBP3, REEP6, RGR, RHO, RLBP1, RP1, RP1L1, RPE65, SAG, SAMD11, SLC37A3, SLC39A12, SLC66A1, SLC7A14, SPATA7, TRNT1, TTC8, TULP1, USH2A, ZNF408, ZNF513
RP (X-chrom)	RP6, RP24, RP34	OFD1, RP2, RPGR
Usher-Syndrom (ar)	USH1E, USH1H, USH1K	ABHD12, ADGRV1, ARSG, CDH23, CEP250, CEP78, CIB2, CLRN1, ESPN, HARS, MYO7A, PCDH15, USH1C, USH1G, USH2A, WHRN

ad, autosomal dominant; ar, autosomal rezessiv; X-chrom, X-chromosomal. Für die vollständigen Genbezeichnungen vergleiche Anhang B. Die Nummerierung der einzelnen Phänotypen erfolgt in der Reihenfolge der Entdeckung der Loci, während sich die Nomenklatur der Gene an die HGNC-Nomenklatur hält.

Einleitung

Am Institut für Humangenetik Regensburg wurde neben der Sequenzierung nach Sanger auch Microarrays und die Hochdurchsatzsequenzierung (NGS, *next generation sequencing*) zur Diagnostik verwendet (Abbildung 4). Da hereditäre Netzhauterkrankungen mit einer Vielzahl an Genen assoziiert sind, wurden Microarrays zur Detektion von bekannten Mutationen und NGS zur Sequenzierung größerer Zielregionen eingesetzt. Microarrays sind Genchips, bei denen rasterartig Sonden (DNA-Stücke mit bekannten Sequenzen) auf einem etwa briefmarkengroßen beschichteten Glasobjektträger aufgebracht werden.

Der *APEX Microarray* (*arrayed primer extension*) wurde für die Krankheitsbilder LCA und Usher-Syndrom verwendet, um 300-900 bekannte Einzelnukleotid-Mutationen (SNP, *single nucleotide polymorphisms*) in unterschiedlichen Genen simultan nachweisen zu können. Die Durchführung der APEX Microarray-Untersuchung erfolgte bei der Firma Asper (Asper Biogene, Estland, <https://www.asperbio.com>). Die vom APEX Microarray verwendeten Sonden sind Oligonukleotide, die mit ihrem 3'Ende eine Base vor dem nachzuweisenden Nukleotid enden.

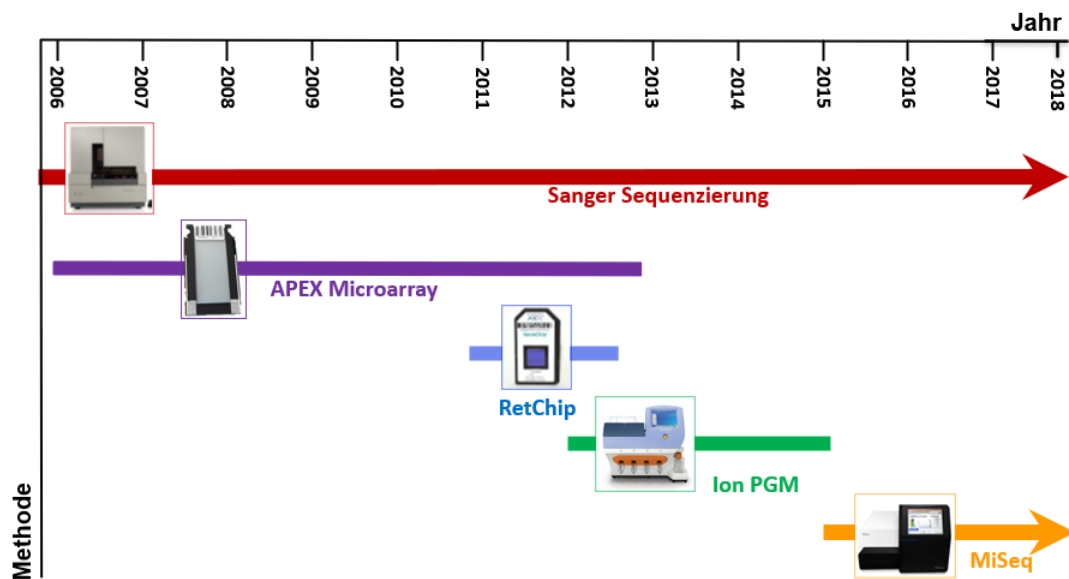


Abbildung 4 Verfahren zur DNA-Sequenzierung

Zeitstrahl mit Verfahren zur DNA-Sequenzierung im jeweils verwendeten Zeitraum am Institut für Humangenetik Regensburg zur genetischen Diagnostik von HNDs. Sanger Sequenzierung, APEX Microarray (Asper Ophthalmics®, Estland), RetChip (Humangenetik Regensburg mit Affymetrix GeneChip Technologie), Ion PGM (Ion Torrent™ Personal Genome Machine, Thermo Fisher, USA), MiSeq (Illumina MiSeq, USA).

Die DNA-Polymerase verlängert die Sonde nun komplementär zum gebundenen Polymerasenkettenreaktions-Produkt (PCR) mit fluoreszenzmarkierten ddNTPs (Didesoxyribonukleosid-Triphosphate) und ermöglicht so den direkten Nachweis der eingebauten Base (Shumaker et al. 1996; Kurg et al. 2000).

Beim *RetChip* handelt es sich ebenfalls um einen Microarray mit einem hochauflösenden Chip, dessen hohe Sondendichte die Untersuchung von 300 Kilobasen erlaubt (*Affymetrix Custom Seq GeneChip Resequencing Array*, Thermo Fisher). Im Gegensatz zum APEX Microarray sind bei diesem Verfahren für jede nachzuweisende Base vier Sonden vorhanden, sodass das fluoreszenzmarkierte DNA-Fragment spezifisch an die komplementäre Sonde bindet und über die Bindestelle die entsprechende Base erfasst werden kann (Kothiyal et al. 2009). Für die Diagnostik bei Verdacht auf Retinitis pigmentosa wurde ein Genchip erstellt, der als Zielregionen die exonischen Bereiche von 42 RP-Genen enthält, die im Anhang C dieser Arbeit vollständig aufgelistet werden.

Ab 2012 wurden die zwei Microarray-Methoden zugunsten der Hochdurchsatzsequenzierung verlassen, welches sich durch eine Automatisierung der Arbeitsschritte bei der Sequenzierung auszeichnet. Das Grundprinzip des NGS ist, die DNA zu fragmentieren und die entstandenen Fragmente, die auch Lesesequenzen (*reads*) genannt werden, zu amplifizieren. Anschließend werden die Fragmente sequenziert und können mittels bioinformatischer Algorithmen einem gewissen Bereich im Referenzgenom zugeordnet werden. Je nach Plattform kommen unterschiedliche Verfahren zur Fragmentation, Adaptation, Amplifikation und Sequenzierung zum Einsatz. Bei der am Institut für Humangenetik Regensburg verwendeten IonTorrent™ PGM Plattform (*personal genome machine*) wird eine Halbleitersequenzierung durchgeführt, bei der die resultierende pH-Wertänderung bei einer Basenpaarung durch den Halbleiter aufgezeichnet wird (Quail et al. 2012). Die ebenfalls verwendete Illumina MiSeq Plattform bedient sich der *Sequencing by Synthesis*-Methode, bei der die einsträngigen DNA-Fragmente über Adaptoren auf einer Platte gebunden und der Einbau der jeweils komplementären Base mit speziellen fluoreszierenden dNTPs die Sequenzierung in Echtzeit sichtbar macht (Ravi et al. 2018).

Um die Sequenzierungsverfahren der nächsten Generation in der Routinediagnostik anzuwenden, hat sich die sogenannte Paneldiagnostik bewährt, bei der in einem Genpanel gezielt mit einem Krankheitsbild assoziierte Gene untersucht werden (Rehm 2013). Man beschränkt sich dabei auf den exonischen (kodierenden) Bereich dieser Gene, da schätzungsweise 85 % aller krankheitsverursachenden pathogenen Varianten in diesem liegen (Majewski et al. 2011). Die Panels enthalten je nach Krankheit einige wenige oder mehr als 200 Gene (Maeda et al. 2018; Gao et al. 2019).

Neben der Paneldiagnostik werden auch Exomsequenzierungen (WES, *whole exome sequencing*) zur Routinediagnostik angeboten. Eine Sonderform des WES stellt das klinische Exom (CES, *clinical exome sequencing*) dar, bei dem zwar das gesamte Exom sequenziert wird, doch für die Varianteninterpretation ausschließlich Gene herangezogen werden, die bereits mit mendelschen Erkrankungen assoziiert sind (Ganapathi et al. 2022). Die Sequenzierung des ganzen Genoms (WGS, *whole genome sequencing*) findet meist im Rahmen von Studien oder bei Patienten, bei denen eine vorher durchgeführte Paneldiagnostik kein Ergebnis brachte, statt (Carss et al. 2017; Fadaie et al. 2021). Eine 2021 durchgeführte Umfrage hinsichtlich des Managements von Patienten mit HNDs an 124 europäischen Zentren ergab, dass zur molekulargenetischen Diagnostik sowohl Genpaneluntersuchungen (88 %), WES (67 %) und zielgerichtete Sequenzierung nach Sanger (62 %) verwendet werden und sich diese Untersuchungsmethoden im Vergleich zur vorherigen Umfrage im Jahr 2019 nicht wesentlich verändert haben (Lorenz et al. 2023; Lorenz et al. 2021).

Nach Abschluss der Sequenzierung werden die erfassten Varianten hinsichtlich ihrer Relevanz für die Krankheitsentstehung bewertet. Da jedes Genom schätzungsweise 3 Millionen Abweichungen von der Referenzsequenz oder dem Genom einer weiteren nicht-verwandten Person enthält (Nordheim und Knippers 2015, S. 506), muss sorgfältig die krankheitsursächliche Mutation identifiziert werden.

Um diese Entscheidung zu objektivieren, wurden im Jahr 2015 vom *American College of Genetics and Genomics* (ACMG) sowie der *American Pathology Association* Richtlinien zur Bewertung von Sequenzvarianten bei Untersuchungen im Rahmen von mendelschen Erkrankungen publiziert. Es wurden 28 verschiedene Kriterien entwickelt, um jede Variante einer von fünf Klassen (benigne, wahrscheinlich benigne, unklare Signifikanz, wahrscheinlich pathogen und pathogen) zuzuordnen (Richards et al. 2015). In den Kriterien kommen verschiedene Gruppen

von Datentypen vor: Populationsdaten, computererzeugte Vorhersagedaten, Daten aus funktionellen Experimenten, De-novo Daten, Segregationsdaten, Mutationsdatenbanken und Informationen zum zweiten Allel. Außerdem wird beobachtet, ob die Varianten mit dem Phänotyp korrelieren oder andere Varianten das klinische Bild besser erklären, welches unter „weitere Daten“ zusammengefasst ist. Die verschiedenen Kategorien werden anhand ihrer Aussagekraft gewichtet: das Spektrum reicht dabei von *sehr stark* über *stark* und *moderat* bis zu *unterstützend*. Die ACMG-Empfehlungen werden heute von Laboren weltweit verwendet, um Untersuchungsergebnisse einheitlich zu bewerten und zu publizieren (Niehaus et al. 2019).

1.6 Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollen die molekulargenetischen Befunde von Patienten mit Verdachtsdiagnose Retinitis pigmentosa, Lebersche kongenitale Amaurose und Usher-Syndrom, die vom Diagnostiklabor des Instituts für Humangenetik der Universität Regensburg in Zusammenarbeit mit den Praxen Dr. Hehr oder Dr. Schönbuchner im Zeitraum von 01.01.2006 bis zum 31.12.2018 erstellt wurden, auf der Basis des aktuellen Kenntnisstands von Wissenschaft und Forschung reevaluiert werden.

Dazu werden die Befunde der Patienten zunächst systematisch erfasst und die Ergebnisse ihrer genetischen Untersuchung gesammelt und geordnet. Anschließend sollen die nachgewiesenen Sequenzvarianten hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz nach den ACMG-Richtlinien einheitlich bewertet werden. Mit den so aktualisierten Untersuchungsergebnissen sollen die diagnostischen Aufklärungsquoten der angewandten, unterschiedlichen Untersuchungsmethoden (die Sequenzierung nach Sanger, Microarrayverfahren und die Hochdurchsatzsequenzierung) bestimmt und miteinander verglichen werden. Ein zentrales Ziel der vorliegenden Arbeit ist die repräsentative Abbildung der molekulargenetischen Ursachen von hereditären Netzhauterkrankungen mit peripherem Beginn in Deutschland und der Vergleich derselben mit bereits publizierten Kohortenstudien aus dem In- und Ausland.

2 Material und Methoden

2.1 Material

Tabelle 2 verwendete **Computerprogramme**

Programm	Internetadresse (URL, <i>unique resource locator</i>)
Excel 2016	https://products.office.com/de-de/excel
Alamut® Genova	https://www.interactive-biosoftware.com/alamut-visual/
R	https://www.R-project.org
Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT)	https://sift.bii.a-star.edu.sg
Polymorphism Phenotyping v2 (PolyPhen2)	http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/
MutationTaster	http://mutationtaster.org/
dbscSNV	https://sites.google.com/site/jpopgen/dbNSFP

Tabelle 3 verwendete **Datenbanken**

Datenbank	Internetadresse (URL)
genome aggregation database (gnomAD)	https://gnomad.broadinstitute.org/
HUGO Gene nomenclature committee (HGNC)	https://www.genenames.org/
The human gene mutation database (HGMD®)	http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php
Leiden open variation database (LOVD)	http://www.lovd.nl/
Pubmed	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
Online Mendelian inheritance in men (OMIM®)	https://omim.org/

2.2 Methoden

2.2.1 Patientenkohorte

Die vorliegende Studie umfasst 1150 Patienten, welche mit den Verdachtsdiagnosen RP, LCA und Usher-Syndrom von 2006 bis zum 31.12.2018 am Institut für Humangenetik der Universität Regensburg molekulargenetisch untersucht wurden. Die Patienten waren von niedergelassenen Augenärzten, Augenkliniken oder anderen humangenetischen Instituten in Deutschland und seltener aus dem Ausland zur Diagnostik überwiesen worden. Für alle Patienten liegt eine schriftliche Einverständniserklärung für die Verwendung der Ergebnisse ihrer molekulargenetischen Untersuchung zu Forschungszecken gemäß der Deklaration von Helsinki vor.

2.2.2 Datensammlung

Die Identifikation der Patienten, deren Befunde in diese Studie eingeschlossen werden sollten, erfolgte anhand einer hauseigenen manuell geführten Liste aller HND-Patienten. Als Ausschlusskriterium wurde die Diagnose einer anderen hereditären Netzhautdystrophie definiert. Fremdbefunde aus anderen Laboren wurden nicht berücksichtigt.

Die Befunde lagen in Form von Dateien im .pdf oder .doc Format in den institutseigenen Laborinformationssystemen Gepado Xpro (Gepado, Dresden, <https://gepado.de/>), Medistar (CGM Medistar, <https://www.cgm.com>) oder auf Labordatenbanken gespeichert vor.

Aus den Befunden wurden per Hand allgemeine Informationen genauer gesagt die Patientenidentifikationsnummer (Patienten-ID), das Geschlecht, das Alter bei Beginn der Diagnostik und die ethnische Herkunft in einer .xlsx-Datei (im Folgenden „Gesamtdatensatz“) notiert.

Da bei einem Großteil der Patienten die zugehörigen klinischen Befunde nicht mitübermittelt wurden, ist unklar, ob das Alter bei Beginn der Diagnostik dem Alter bei Erstdiagnose entspricht. Die ethnische Herkunft der Patienten wurde basierend auf den Vor- und Nachnamen geschlussfolgert, was lediglich die Unterscheidung zwischen einem deutschen Namen oder einer anderen Population zuließ.

Zudem wurden im Gesamtdatensatz per Hand alle in den Befunden aufgeführten Mutationen mit der Klassifikation Variante unklarer Signifikanz, wahrscheinlich pathogen und pathogen, sowie alle durchgeführten Untersuchungen und deren Methodik erfasst. Falls vorhanden, wurden ebenfalls per Hand die Untersuchungsergebnisse der ebenfalls untersuchten asymptomatischen und/oder betroffenen Familienmitglieder mit aufgenommen.

In den molekulargenetischen Untersuchungen kamen neben der Sequenzierung nach Sanger auch zwei verschiedene Geräte Hochdurchsatzsequenzierungen zum Einsatz. Beim IonTorrent wurden zur Bibliothekserstellung haus eigene kreierte Multiplex PCRs sowie die Multiplicom MASTR Technologie (multiplex amplification of specific targets for resequencing, jetzt bei Agilent, Santa Clara, USA) verwendet.

Zur DNA-Bibliothekserstellung bei der Illumina MiSeq Plattform wurden im Institut für Humangenetik Regensburg zu Großteil das Agilent SureSelectXT-Target Enrichment Verfahren (Agilent Technologies, Santa Clara, USA) genutzt, während bei nur wenigen Patienten die Untersuchung während der Umstellungsphase mittels Multiplicom-Technologie durchgeführt wurde. Es ist hervorzuheben, dass die Untersuchungen zur Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose HND nicht im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden, sondern hier lediglich die vorliegenden Ergebnisse der Untersuchungen verwendet wurden.

Trotz des Fortschritts bei der Entwicklung der Sequenzierplattformen ist die Sequenzierung mittels NGS nicht fehlerfrei. Daher müssen bei jeder Untersuchung die Qualitätsstandards der erzeugten Sequenzdaten hinsichtlich ausreichender Abdeckung überprüft werden (Matthijs et al. 2016).

Die Qualitätsdaten der Untersuchung sowie die aktuelle Annotation der Variante wurden mir freundlicherweise von Herrn Christoph Meier (Medizinisch-technischer Assistent und Qualitätsmanagementbeauftragter des Instituts für Humangenetik) zur Verfügung gestellt. Die dafür nötigen Arbeitsschritte werden zum Verständnis des Gesamtdatensatzes kurz ausgeführt: Per SQL-Abfrage (*Structured Query Language*) wurden die Qualitätsdaten extrahiert, wobei der Auslesevorgang mit Hilfe der freien Programmiersprache R (R-project.org) umgesetzt wurde. Anschließend wurden die Daten in den Gesamtdatensatz integriert. Vor der Extraktion wurden exemplarisch

Altdateien gesichtet, um eindeutige Muster für die Daten von Interesse zu identifizieren und zu definieren.

Für die Variantenannotation wurden die genomischen Positionen nach GRCh38 (*Genome Reference Consortium human Build 38*) unter Berücksichtigung der damals verwendeten Referenzsequenz ermittelt und eine in die CLC Biomedical Genomics Workbench importierbare VCF-Datei (Variant Call Format) erzeugt. Hier wurde die Variantenannotation vorgenommen und anschließend in den Gesamtdatensatz integriert. Die Variantenannotation umfasste Allelfrequenzdaten, Literaturangaben aus HGMD und *InSilico*-Prädiktionswerte. Die verwendeten Allelfrequenzen stammen vom 1000-Genome Project und gnomAD - unter Berücksichtigung der dort verwendeten Bevölkerungsgruppen „Nicht-finnische Europäer“, „Afrikaner“, „Amerikaner“, „Südasiaten“ und „Ostasiaten“. Zu jeder Variante wurde zusätzlich auch manuell überprüft, ob diese bereits der HGMD-Datenbank (Version 2018.2) bekannt war. Dabei wurden die entsprechende Literaturstelle der Erstpublikation sowie gegebenenfalls weiterer Publikationen erfasst. Für alle Varianten, die zu einem Austausch einer Aminosäure führen (*missense* Varianten), wurden die *InSilico*-Vorhersagen zum Effekt der jeweiligen Variante mithilfe der Programme SIFT, Polyphen2 und Mutationtaster abgefragt. Zur Vorhersage des Spleißverhaltens wurden die Werte von dbSNV verwendet (Liu et al. 2016b). In Fällen mit Verdacht auf ein verändertes Spleißverhalten abseits der kanonischen Spleißstellen wurden mithilfe von Alamut® die Berechnungen der Programme MaxEntScan, NNSPLICE, GeneSplicer und HumanSpliceFinder abgerufen (Yeo und Burge 2004; Reese et al. 1997; Pertea et al. 2001; Desmet et al. 2009).

Außerdem wurde für jedes Gen eine entsprechende Referenzsequenz festgelegt und falls nötig die Position der Varianten im Gesamtdatensatz angepasst. Im Anhang B werden alle in dieser Arbeit vorkommenden Gene mit ihrem Gensymbol, der vollständigen Genbezeichnung und der verwendeten Referenzsequenz aufgelistet.

Nach Abschluss der Datensammlung enthielt der Gesamtdatensatz für jeden Patienten eine eindeutige Patienten-ID, das Geschlecht, die Herkunft, das Alter bei der Durchführung der molekulargenetischen Diagnostik, den überweisenden Arzt und die verfügbaren Informationen zu den Familienmitgliedern des Patienten. Außerdem lagen die Ergebnisse der verschiedenen am Institut für Humangenetik der Universität Regensburg durchgeführten molekulargenetischen Untersuchungen, deren

Qualitätsmerkmale sowie die im Befund beschriebenen Varianten mit einer aktuellen Annotation vor.

2.2.3 Variantenneubewertung nach ACMG-Kriterien

Nach Abschluss der Datensammlung wurden die Varianten nach den aktuellen ACMG-Richtlinien bewertet (Richards et al. 2015). Dabei wurde die Einschätzung der Varianten aus Befunden, welche nach dem 01.01.2017 erstellt wurden, übernommen, da zu diesem Zeitpunkt die Varianten bereits bei der genetischen Untersuchung im Labor nach den ACMG-Richtlinien bewertet wurden.

Zu jeder Variante wurde stets dokumentiert, welche der Kriterien von Richards et al. als erfüllt angesehen wurden, woraus sich eine aktuelle Einschätzung der Variante hinsichtlich der Pathogenität ergab. Anhand der Genotyp-Phänotypbeschreibung eines Genes der Datenbank OMIM wurde entschieden, ob die (wahrscheinlich) pathogenen Varianten autosomal rezessiv oder autosomal dominant vererbt werden. Zudem wurde bei jeder Variante auch der Mutationstyp nach folgenden Definitionen dokumentiert: *Missense* Mutationen sind Punktmutationen, die zu einem Aminosäureaustausch führen, wohingegen unter *nonsense* Mutationen Stoppmutationen und Deletionen einer oder mehrerer Basen, die zu einer Leserasterverschiebung und damit zu einer veränderten Aminosäuresequenz führen und die Entstehung eines vorzeitigen Stoppcodons bedingen, zusammengefaßt werden. Spleißmutationen treten entweder an kanonischen Spleißstellen auf oder haben durch intronische oder exonische Veränderungen einen Einfluss auf das Spleißverhalten. Der Begriff CNV (Kopienzahlvarianten, *copy number variation*) bezeichnet in dieser Arbeit die Deletionen oder Duplikationen von einem oder mehreren Exonen. Die synonymen Varianten sind Basenaustausche, welche nicht in einem Aminosäureaustausch resultieren. Die letzte Kategorie bilden die *inframe* Mutationen. Hierbei handelt es sich um Deletionen oder Duplikationen von Basentriplets, sodass das Leseraster nicht verschoben wird.

In dieser Arbeit wurden Modifikationen der ACMG-Kriterien vorgenommen, um diese im Kontext der Diagnostik von HNDs und der zur Verfügung stehenden Daten besser anwenden zu können (Tabelle 4). Dabei gibt Tabelle 4 zum besseren Verständnis zunächst in kursiv den Wortlaut des jeweiligen Kriteriums im englischen Original aus Richards et al. 2015 wieder und die in dieser Arbeit vorgenommene entsprechende

Modifikation ist in der dritten Spalte zu finden. Eine vollständige Auflistung der ACMG-Kriterien aus Richards et al. 2015 findet sich im Anhang A.

Tabelle 4 modifizierte ACMG-Kriterien (nach Richards et al. 2015)

Kriterium	In Richards et al. 2015	Vorgenommene Modifikation
PS1	<i>Same amino acid change as a previously established pathogenic variant regardless of nucleotide change</i>	etabliert: mindestens zwei Mal in der Fachliteratur mit Bewertung nach ACMG-Kriterien als krankheitsverursachend beschrieben
PM1	<i>Located in a mutational hot spot and/or critical and well-established functional domain (e.g., active site of an enzyme) without benign variation</i>	Abgleich mit HGMD®: in Region der flankierenden 10 bps mindestens zwei weitere Mutationen der gleichen Art
PM2	<i>Absent from controls (or at extremely low frequency if recessive) in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project, or Exome Aggregation Consortium</i>	MAF (Minor Allelfrequenz): autosomal rezessiv: <0,005; autosomal dominant/ x-chromosomal: <0,0001
PM3	<i>For recessive disorders, detected in trans with a pathogenic variant</i>	auch ohne Elternuntersuchung bei Compound-Heterozygotie und Homozygotie
PP1	<i>Cosegregation with disease in multiple affected family members in a gene definitively known to cause the disease</i>	Mindestens ein Familienmitglied mit selbem Geno- und Phänotyp
PP3	<i>Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.)</i>	Übereinstimmung von zwei der drei verwendeten Vorhersageprogramme
PP5	<i>Reputable source recently reports variant as pathogenic, but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation</i>	Bereits einmal in der Literatur bei HGMD als pathogen beschrieben
BS1	<i>Allele frequency is >5% in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project, or Exome Aggregation Consortium</i>	ar >0,005; ad/ x > 0,0001*

Die Abkürzung der Kriterien wurden aus den Empfehlungen von Richards et al. übernommen, dabei steht das „P“ an erster Stelle für *Evidence of Pathogenicity*; „S“ für *Strong*, „M“ für *Moderate* und das „P“ an zweiter Stelle für *Supporting*. (*) Einzelne Ausnahmen stellen bereits beschriebene Mutationen dar. Für eine vollständige Auflistung der ACMG-Kriterien vergleiche Anhang A).

Die Kriterien PS4, PM6, PP2 und PP4 wurden aufgrund von schlechter Anwendbarkeit und mangelhafter Datenlage nicht für die Bewertung herangezogen. Dagegen wurde das von den Richtlinien entwickelte System, bei dem die Summe der erfüllten Kriterien die Bewertung ergibt, unverändert übernommen.

Nach Bewertung der seltenen Varianten hinsichtlich ihrer Pathogenität nach ACMG wurde in einer Zusammenschau der einzelnen Varianten entschieden, ob die klinische Diagnose nun als molekulargenetisch gesichert angesehen werden kann. Unter Berücksichtigung von wahrscheinlich pathogenen sowie pathogenen Varianten wurde die Feststellung einer biallelischen Mutation, welche entweder eine homozygote Variante oder zwei in heterozygote Varianten in einem Gen darstellen, als Grundlage zur Diagnosestellung bei autosomal rezessiver Erkrankung gewertet. Zur Diagnosestellung von autosomal dominanten und X-gebundenen Krankheitsbildern war die Identifikation einer heterozygoten wahrscheinlich pathogenen oder pathogenen Varianten vonnöten. Im Falle einer molekulargenetischen Sicherung der klinischen Diagnose wurde der Patient als *gelöst* bezeichnet.

Patienten, deren Diagnose nicht abschließend molekulargenetisch gesichert werden konnten, wurden in folgende vier Gruppen eingeteilt: *ungelöst*, *unklar I*, *unklar II* und *unklar III*.

In der Gruppe *unklar III* wurden Fälle mit autosomal rezessivem Erbgang zusammengefasst, bei denen mit einer pathogenen Varianten und einer Variante unklarer Signifikanz im selben Gen ein starker Hinweis auf die molekulargenetische Ursache der Krankheit zu finden war, doch die Evidenzen nicht ausreichten, um den Fall abzuschließen.

Unter *unklar II* wurden Patienten gelistet, deren Untersuchung mindestens eine heterozygote pathogene Mutation bei autosomal rezessiver Vererbung ergab, ohne dass eine zweite Mutation im selben Gen identifiziert werden konnte.

Die letzte Untergruppe bildete *unklar I*, die jene Patienten umfasst, bei denen ausschließlich Varianten unklarer Signifikanz festgestellt wurden.

Falls bei der Untersuchung eines Patienten ausschließlich benigne oder häufige Varianten detektiert wurden, wurde der Fall als *ungelöst* bezeichnet und die genetische Grundlage der Erkrankung verblieb ungeklärt.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

In die Untersuchungskohorte wurden 1150 Patienten (Index) eingeschlossen und die Untersuchungsbefunde von weiteren 178 Familienangehörigen der Indexpatienten miterhoben. Die Kohorte umfasst 746 Patienten mit Verdacht auf RP, 175 Patienten mit Verdacht auf LCA und 229 mit Verdacht auf ein Usher-Syndrom. Die vollständige Auflistung der Patienten mit den jeweilig identifizierten Sequenzvarianten ist dem Anhang D zu entnehmen. Zur Diagnostik wurden im Laufe der Zeit verschiedene Untersuchungsmethoden je nach Erkrankung etabliert.

Das aktuelle Genpanel zur Untersuchung von RP des Zentrums für Humangenetik der Universität Regensburg umfasst derzeit mehr als 110 Gene (<https://www.huge.uni-regensburg.de/>, zugegriffen am 29.04.2024). Abbildung 5 gibt einen Überblick über die verwendeten Panels und weitere Untersuchungsmethoden, die zur Diagnostik der drei Erkrankungen verwendet wurden. Die Komposition der Panels hinsichtlich der untersuchten Gene und der verwendeten Methode zur DNA-Bibliothekserstellung ist dem Anhang C zu entnehmen.

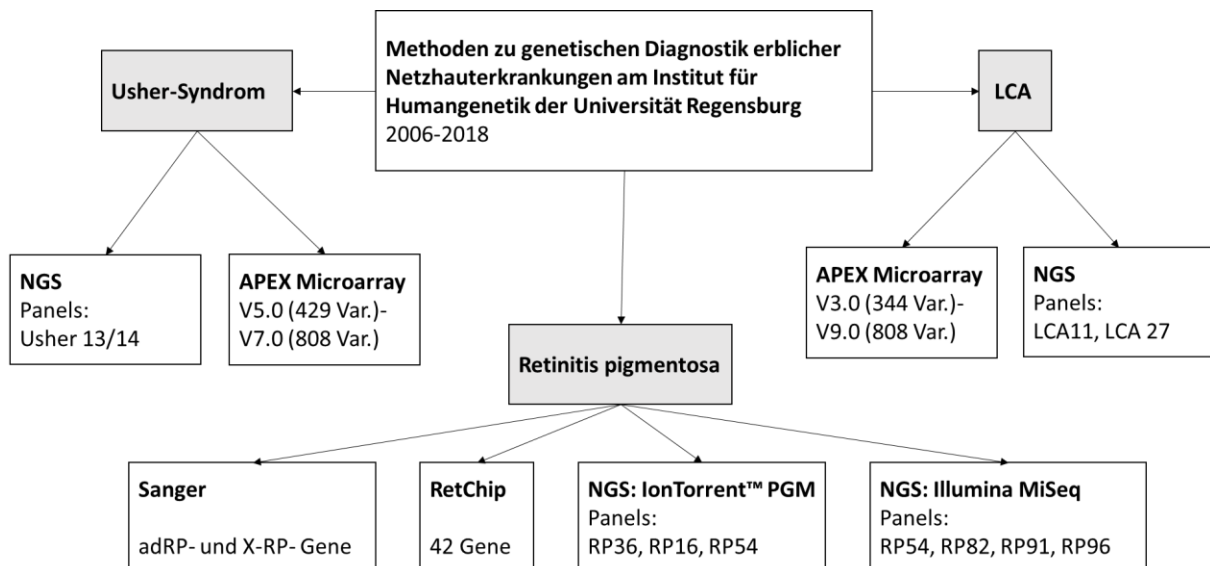


Abbildung 5 **genetische Diagnostik bei HNDs am Institut für Humangenetik der Universität Regensburg**

Bei der APEX Microarray-Analyse beziehen sich die Versionsangaben auf den Genchip mit der Anzahl der Varianten (Var.). Die Benennung der Panels richtet sich nach der Anzahl der analysierten Gene (RP 16= 16 analysierte Gene).

In Tabelle 5 wird angegeben, bei wie vielen Patienten mit Verdacht auf eines der Krankheitsbilder welche der Methoden zur molekulargenetischen Untersuchung durchgeführt wurde. Es wird gezeigt, dass bei 755 der 1150 Patienten eine Untersuchung mittels NGS durchgeführt wurde und dabei die Plattform Illumina MiSeq bei 542 der insgesamt 755 NGS-Untersuchungen verwendet wurde. Beim Vergleich der drei Krankheitsbilder hinsichtlich der Untersuchungsmethoden ist hervorzuheben, dass bei einer Mehrheit der Patienten mit Verdacht auf LCA oder das Usher-Syndrom eine Microarrayanalyse durchgeführt wurde, während bei Patienten mit Verdacht auf RP bei 655 von 746 Fällen (87,8 %) das NGS zur Analytik verwendet wurde.

Tabelle 5 **Untersuchungsmethoden**

Untersuchungsmethode	RP	LCA	Usher-Syndrom	n
Microarray	0	111	149	260
NGS IonTorrent™	196	14	3	213
NGS Illumina MiSeq	459	37	46	542
RetChip	22	2	3	27
Sequenzierung nach Sanger	69	11	28	108
Insgesamt	746	175	229	1150

Für diese Zusammenfassung wurde bei jedem Patienten nur die zuletzt durchgeführte Untersuchung berücksichtigt. n: Patientenzahl, die mit der entsprechenden Methode ungeachtet der klinischen Verdachtsdiagnose untersucht wurde.

Die Geschlechterverteilung in der Kohorte war mit 565 männlichen Patienten (49,1 %) und 585 weiblichen Patienten (50,9 %) nahezu ausgeglichen. Das Alter der Patienten bei Beginn der molekulargenetischen Diagnostik lag im Mittel bei 32,6 Jahren. Die Altersverteilung der Patienten bei Beginn der Diagnostik ist als Boxplot für jede Erkrankung in Abbildung 6 graphisch dargestellt. Auffällig ist der deutliche Unterschied zwischen Patienten mit dem Verdacht auf LCA, welche hauptsächlich vom ersten bis zum fünfzehnten Lebensjahr getestet wurden gegenüber Patienten mit Verdacht auf RP oder dem Usher-Syndrom, bei denen die Testung im Mittel deutlich später stattfand. Bei RP fand die Testung etwa zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr statt, wohingegen die Usher-Syndrom Diagnostik vor

Ergebnisse

allem bei Patienten im Alter von 20 bis 45 durchgeführt wurden. Der Median bei RP beträgt 39 Jahre und beim Usher-Syndrom liegt der Median bei 30 Jahren. Der älteste Patient in der Kohorte war bei Beginn der Diagnostik bereits 84 Jahre alt.

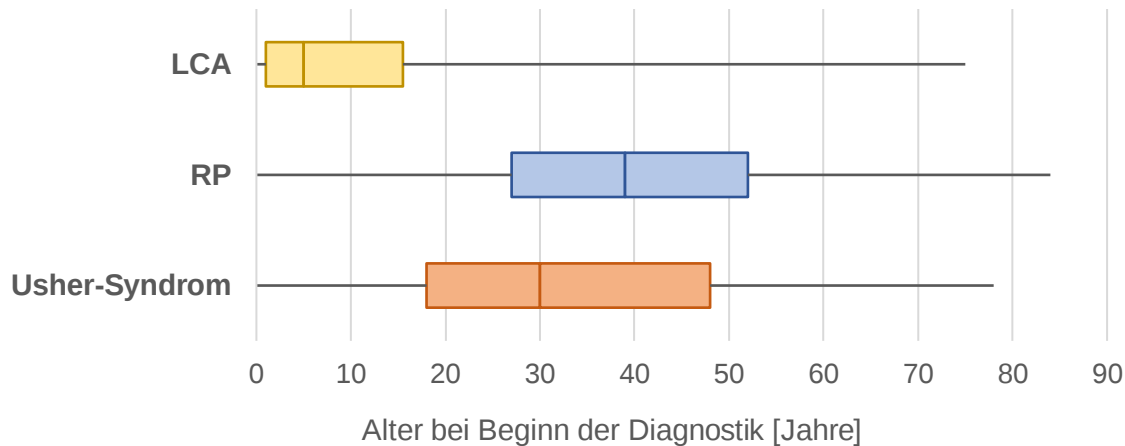


Abbildung 6 **Alter der Patienten bei Beginn der molekulargenetischen Diagnostik**

In diesem Boxplot reichen die Boxen vom 25% Quartil bis zum 75% Quartil, die mittlere vertikale Linie gibt den Mittelwert an und die Whisker reichen bis zu den Minimal und Maximalwerten und beinhalten die oberen und unteren 25%.

Einer groben Einschätzung anhand der Vor- und Nachnamen zufolge, waren 65 % der Patienten deutscher Herkunft.

3.2 Qualitätsdaten der Hochdurchsatzsequenzierungen

In einem ersten Schritt sollen hier die Qualitätsmerkmale der erzeugten Sequenzdaten bei der Hochdurchsatzsequenzierung beschrieben werden. Anschließend werden die unterschiedlichen NGS-Plattformen und Methoden zur DNA-Bibliothekserstellung hinsichtlich der Qualität der resultierenden Sequenzdaten verglichen. Dabei werden die Untersuchungen der 755 Patienten der Kohorte, bei denen die Diagnostik mittels Genpanelanalyse erfolgte, berücksichtigt.

Um zu beschreiben, wie vollständig und fehlerfrei die Sequenzierung der Zielregionen erfolgte, werden in dieser Arbeit die Begriffe Abdeckung und Coverage verwendet, die nicht gleichzusetzen und wie folgt definiert sind: Die Coverage gibt an, wie oft ein bestimmtes Nukleotid sequenziert wurde und entspricht damit der Anzahl der zugeordneten *reads*. Die mittlere Coverage gibt die durchschnittliche

Ergebnisse

Anzahl von *reads* pro Base in der gesamten Zielregion an. Die Abdeckung bezeichnet in der vorliegenden Arbeit, wie viel Prozent der Zielregionen mindestens einfach, fünffach, zehnfach, zwanzigfach, vierzigfach oder achtzigfach durch *reads* abgedeckt und damit sequenziert wurde (Abbildung 7).

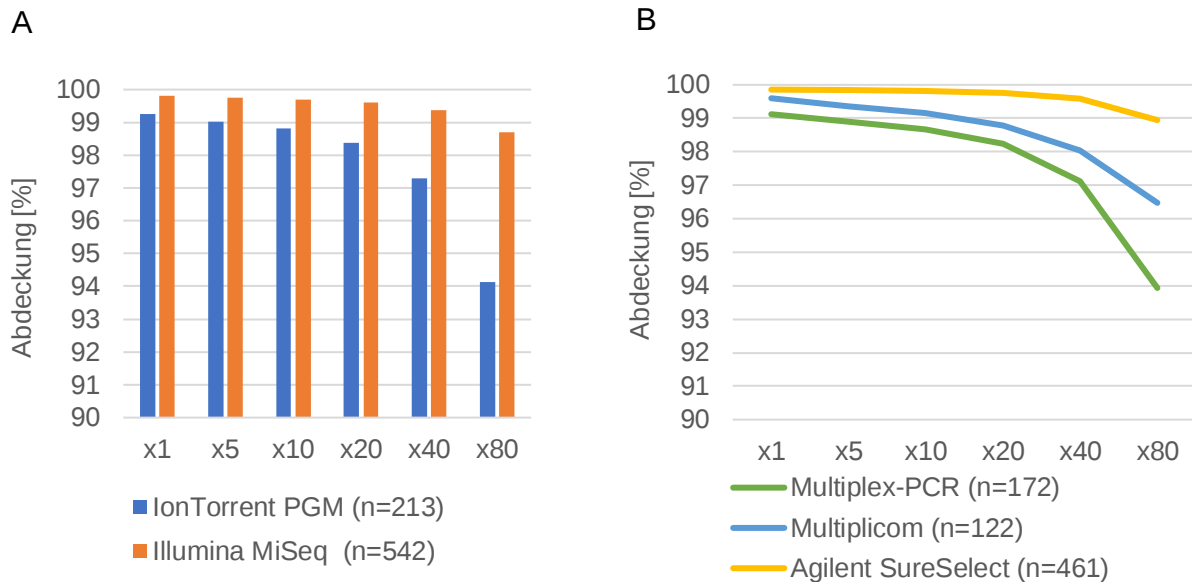


Abbildung 7 **Qualitätsdatenanalyse**

(A) Abdeckung der Zielregionen der Sequenzierplattformen IonTorrent™ PGM und Illumina MiSeq (B) Vergleich der drei verschiedenen Methoden zur DNA-Bibliothekserstellung. Multiplex-PCR, Multiplicom und Agilent SureSelect^{XT}. In (A) und (B) wurden die Abdeckung der Sequenzdaten ungeachtet der Erkrankung verwendet, n = Anzahl der Patienten.

Insgesamt wurde in der Kohorte eine mittlere Coverage von 1100,5 *reads* in den je nach Genpanel festgelegten Zielregionen erreicht. Für diese Auswertung standen 714 Datensätze zur Verfügung. Bei 41 Patienten war eine Auswertung der mittleren Coverage nicht möglich, da zum Zeitpunkt der molekulargenetischen Untersuchung dieser 41 Patienten die mittlere Coverage noch nicht bestimmt wurde. Vergleicht man die beiden Sequenzierplattformen, betrug beim IonTorrent™ die mittlere Coverage 594,7 *reads* und im Gegensatz dazu war diese beim Illumina MiSeq mit 1264,1 *reads* deutlich höher.

Um zu vergleichen, ob bei Patienten, bei denen eine vollständige Diagnose gestellt wurde, die Qualität der erzeugten Sequenzdaten höher war, wurde die mittlere Coverage der Untersuchung von Patienten differenziert nach den Gruppen *gelöst*,

unklar I-III und *ungelöst* verglichen. Die mittlere Coverage war bei der Gruppe *ungelöst* mit 1157,1 *reads* am höchsten, während die mittlere Coverage in der Gruppe *gelöst* bei 1097,6 *reads* lag und in der Gruppe *unklar I-III* bei 1062,4 *reads*. Bei Patienten, bei denen eine Verdachtsdiagnose molekulargenetisch gesichert wurde, lag somit im Durchschnitt keine höhere Coverage von NGS *reads* vor.

Diagnostische Anwendungen vom NGS setzen eine niedrige Falschpositivrate der Methode voraus. Daher wurde bei den Untersuchungen eine 40-fache Abdeckung aller Zielregionen angestrebt. Abbildung 7A stellt die erzielte Abdeckung der beiden Sequenzierplattformen gegenüber und zeigt, dass die Illumina MiSeq Plattform mit einer 40-fachen Abdeckung von über 99 % deutlich bessere Resultate erzielte, während der IonTorrent™ eine 20-fache Abdeckung von 98,4 % erreichte und nur 97,3 % der Basen 40-fach abgedeckt waren. Insbesondere in Bereichen von Homopolymeren war die Sequenzierung mit der Halbleitertechnologie fehlerhaft. Mit dem IonTorrent™ waren 0,8% der Zielregion nicht abgedeckt, sodass in diesen Regionen eventuell vorhandene, pathogene Varianten unerkannt bleiben würden. Im Gegensatz dazu war beim Illumina MiSeq ein kleinerer Teil von 0,2 % der Zielregion nicht abgedeckt.

Abgesehen von der Untersuchungsplattform war ein weiterer Faktor, der die Qualität der erzeugten NGS-Daten beeinflusste, die Methode zur DNA-Bibliothekserstellung. Neben dem Agilent SureSelect^{XT} Kit, wurden außerdem Multiplex-PCR und die Multiplicom MASTR Technologien verwendet. Die drei verschiedenen Methoden werden in Abbildung 7B gegenübergestellt. Diese Abbildung zeigt, dass bei allen verwendeten Methoden die 20-fache Abdeckung über 97 % lag. Im Gegensatz dazu werden bei der Analyse der 80-fachen Abdeckung größere Unterschiede zwischen den einzelnen Methoden deutlich. Vergleicht man die 40-fache Abdeckung von Protokollen mit Multiplex-PCR (96,9 %), Multiplicom (98,4 %) und Agilent SureSelect^{XT} (99,6 %), zeigte das Agilent Sure Select^{XT} Kit die höchste erzielte Coverage.

Insgesamt konnte eine Überlegenheit der Illumina MiSeq Plattform mit dem Agilent SureSelect^{XT} Kit, welches bei einem Großteil der NGS-Untersuchungen (61,1 %) verwendet wurde, gegenüber den anderen verwendeten Methoden festgestellt werden (Abbildung 7).

Zur genaueren Analyse der ungenügend abgedeckten Exone in den Zielregionen der Genpanelanalysen wurden die Sequenzdaten von den 213 Patienten gewählt, bei denen der Ion Torrent™ PGM verwendet wurde. Als Kriterium für ein ungenügend abgedecktes Exon wurde eine minimale Coverage einer Base von ≤ 5 reads im entsprechenden Exon bei mindestens 10 Patienten definiert. Nach dieser Definition waren 19 Exone in den Sequenzdaten der 213 Patienten ungenügend abgedeckt (Tabelle 6). Wie Tabelle 6 zu entnehmen ist, waren die zwei am häufigsten ungenügend abgedeckten Exone *USH2A* Exon 70 und *NRL* Exon 2. Das offene Leseraster 15 des Gens *RPGR*, auch genannt ORF15 (*open reading frame*), ist als Mutationshotspot für Retinitis pigmentosa bekannt und aufgrund seiner hochrepetitiven Basenabfolge bei der Hochdurchsatzsequenzierung häufig ungenügend abgedeckt (Megaw et al. 2015). Aufgrund dessen lag *RPGR* ORF15 nicht bei allen Untersuchungen mittels IonTorrent™ innerhalb der Zielregion der Genpanelanalyse, sondern es wurde per Sequenzierung nach Sanger untersucht. Diese zeitweilige Protokolländerung war bei der Einführung der Genpanelanalysen während der Etablierung der neuen Untersuchungsmethode entstanden. Daher taucht irreführenderweise bei lediglich 17 Patienten das ORF15 des Gens *RPGR* mit ungenügender Abdeckung in Tabelle 6 auf.

Zur näheren Beschreibung der ungenügend abgedeckten Exone wurde der GC-Gehalt ermittelt und zusätzlich die HGMDpro Datenbank auf publizierte Varianten in den entsprechenden Exonen abgefragt (Tabelle 6). Bei 16 von 19 Exonen lag der GC-Gehalt bei über 50 %, und in sieben Exonen über 60 %. In allen ungenügend abgedeckten Exonen wurden in der Datenbank HGMDpro bereits mindestens zwei Varianten bei Patienten mit hereditären Netzhauterkrankungen beschrieben.

Ergebnisse

Tabelle 6 Zusammenstellung von Exonen, die bei Untersuchungen mit IonTorrent™ PGM ungenügend abgedeckt waren

GRChBuild 38	Gen	Exon	bps	GC-Gehalt [%]	n	HGMD
chr1:215634429-215634733	<i>USH2A</i>	70	244	46,18	82	10
chr14:24082438-24082905	<i>NRL</i>	2	380	63,24	76	16
chr5:149914913-149915037	<i>PDE6A</i>	6	64	41,05	51	2
chr16:57887825-57888104	<i>CNGB1</i>	32	219	59,6	42	2
chr8:63085788-63086083	<i>TTPA</i>	1	203	75,19	37	6
chr1:94078560-94078736	<i>ABCA4</i>	10	116	46,94	35	17
chr6:42188552-42188761	<i>GUCA1B</i>	2	149	52,78	29	1
chr6:42185650-42185827	<i>GUCA1B</i>	3	117	54,73	29	3
chr11:61955077-61955231	<i>BEST1</i>	3	94	56	26	17
chr17:60149906-60150122	<i>CA4</i>	1	57	72,19	24	2
chr16:57915219-57915365	<i>CNGB1</i>	23	86	56,41	24	6
chr19:54123424-54123590	<i>PRPF31</i>	6	106	59,85	22	8
chrX:38327310-38327574	<i>RPGR</i>	1	27	67,23	19	3
chrX:38284378-38287275	<i>RPGR</i>	15	1705	44,11	17	218
chr17:60159200-60159570	<i>CA4</i>	8	194	58,65	15	2
chr2:111929090-111929570	<i>MERTK</i>	2	420	46,56	14	9
chr2:111898578-111898826	<i>MERTK</i>	1	60	71,69	13	4
chr15:71811453-71811639	<i>NR2E3</i>	2	126	66,24	12	19
chr4:663740-663900	<i>PDE6B</i>	16	100	61,07	10	3

GRChBuild 38, genomische Position der Exone im Genome Reference Consortium Human Reference 38; bps, Länge des Exons (Basenpaare); n, Anzahl der Patienten bei denen das entsprechende Exon ungenügend sequenziert war; HGMD-Einträge, Anzahl der Einträge in HGMD Version 2019.2 zu hereditären Netzhauterkrankungen im entsprechenden Exon.

3.3 Reklassifizierung der Sequenzvarianten

Insgesamt wurden in dieser Studie 1031 unterschiedliche Sequenzvarianten in 99 Genen identifiziert, die im ursprünglichen Befund als Varianten unklarer Signifikanz, wahrscheinlich pathogen oder pathogen eingestuft wurden (vollständige Auflistung in Anhang E).

Während 860 Sequenzvarianten (83,4 %) bei nur einem Patienten in der Studie vorkamen, wurden 171 der Sequenzvarianten (16,6 %) bei zwei oder mehr Patienten nachgewiesen, womit die Gesamtzahl der Sequenzvarianten 1437 betrug.

Die Analyse der Neubewertung der Varianten wurde anhand der Gesamtzahl der Sequenzvarianten durchgeführt, da manche Varianten mehrmals vorkamen und 2006 anders als 2013 bewertet wurden. Während bei 1085 der insgesamt 1437 Varianten (75,5 %) die im Rahmen dieser Arbeit erfolgte Neubewertung mit der Bewertung aus den ursprünglichen Befunden übereinstimmend war, wichen diese bei 352 Varianten (24,5 %) von der ursprünglichen Bewertung ab.

Das Schaubild in Abbildung 8 zeigt, wie sich die Bewertung der Varianten aus den Befunden im Vergleich zur Neubewertung im Rahmen dieser Arbeit verändert. Dabei sind die 516 Varianten, die im Befund die Einschätzung Variante unklarer Signifikanz erhielten, im ersten Balken von links dargestellt; im Balken rechts daneben ist die Verteilung der neuen Bewertung abgebildet. So werden 366 der 516 Sequenzvarianten weiterhin als Variante unklarer Signifikanz angesehen (70,9 %), während 139 der 516 Sequenzvarianten nun als wahrscheinlich benigne oder benigne eingeschätzt werden (26,9 %). Als wahrscheinlich pathogen gelten nunmehr elf der 516 Varianten unklarer Signifikanz.

Von den ursprünglich als wahrscheinlich pathogen eingestuften 294 Sequenzvarianten verbleiben 196 (66,7 %) Varianten in dieser Kategorie, wohingegen 81 der 294 Sequenzvarianten nun als Varianten unklarer Signifikanz angesehen werden. Von den 81 nun als Varianten unklarer Signifikanz geltenden, handelte sich bei 77 um *Missense* Varianten mit seltenem Vorkommen in der Kontrollpopulation. Von den 627 als pathogen eingestuften Sequenzvarianten gelten nach der Neubewertung 525 der 627 Varianten (83,4 %) weiterhin als pathogen und 85 der 627 Varianten wurden in die Kategorie wahrscheinlich pathogen eingestuft.

Ergebnisse

Daraus lässt sich schließen, dass Sequenzvarianten, die im ursprünglichen Befund als pathogen angesehen wurden, nach der Neubewertung zu 96,9 % weiterhin als wahrscheinlich pathogen oder pathogen angesehen wurden.

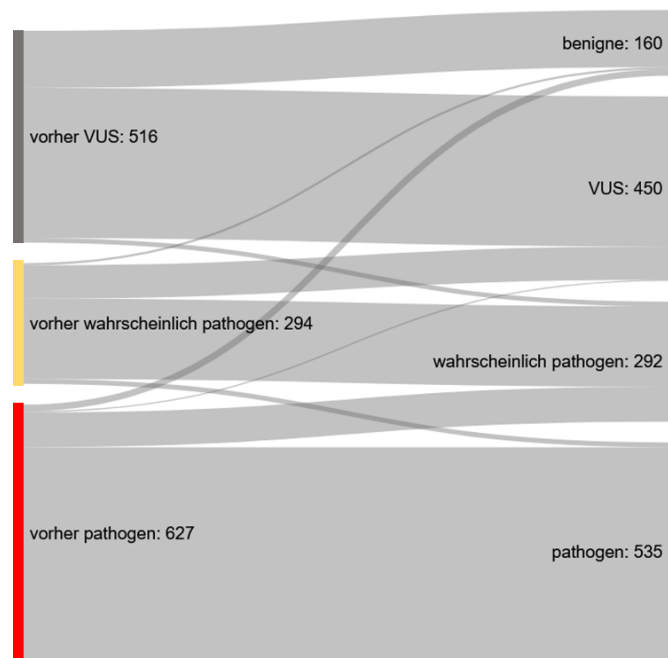


Abbildung 8 **Sankey Diagram zum Vergleich der Einstufung von Sequenzvarianten im ursprünglichen Befund mit der Neubewertung im Rahmen dieser Arbeit**

VUS, Varianten unklarer Signifikanz. links die Bewertung der Varianten im ursprünglichen Befund, rechts die Bewertung der Varianten nach der Neubewertung im Rahmen dieser Arbeit. Die Abbildung wurde mithilfe des Online-Tools SankeyMATIC (<https://sankeymatic.com/build/> zugegriffen 02/2022) erstellt.

Dagegen wurden 16 ehemals als pathogen eingestufte Varianten in dieser Arbeit als wahrscheinlich benigne eingeschätzt. Bei allen diesen Varianten handelt es sich um *Missense* Mutationen, deren genetische Untersuchungen bei 14 der 16 Varianten schon mehr als acht Jahre zurückliegen. Bei sechs der 16 Sequenzvarianten war eine hohe Allelfrequenz von über fünf Prozent in einer der Kontrollpopulationen bei der Datenbank gnomAD für die Neubewertung verantwortlich. Bei den weiteren zehn Sequenzvarianten lag eine Allelfrequenz von 0,3 – 5 % in der Kontrollpopulation bei gnomAD vor. Zusätzlich zu den Frequenzdaten waren Publikationen mit

Segregationsanalysen oder funktionelle Studien der Sequenzvarianten ausschlaggebend für Neubewertung.

Von den 352 der insgesamt 1437 Sequenzvarianten, welche im Rahmen dieser Arbeit eine neue Bewertung erhielten, wurden 329 Sequenzvarianten (93,5 %) einer Kategorie mit niedrigerer Evidenz für die Krankheitsrelevanz eingeordnet. Das heißt, dass eine Sequenzvariante, die im ursprünglichen Befund als wahrscheinlich pathogen eingestuft wurde, nun als Variante unklarer Signifikanz gilt oder eine Sequenzvariante mit der Einstufung unklare Signifikanz nun als wahrscheinlich benigne erachtet wird. Eine höhere Evidenz für die Krankheitsrelevanz ergab sich bei 23 Varianten der 352 Varianten mit neuer Einstufung (6,5 %).

3.4 Retinitis pigmentosa

3.4.1 Diagnostische Aufklärungsquote

Im folgenden Abschnitt soll die diagnostische Aufklärungsquote der molekulargenetischen Untersuchungen der Patienten mit der Verdachtsdiagnose Retinitis pigmentosa insgesamt und nach einzelnen Untersuchungsmethoden getrennt aufgezeigt werden. Dazu wurden die Patienten je nach Ergebnis ihrer Untersuchung, wie bereits in Kapitel 2.2.3 erläutert, in die fünf Subgruppen *gelöst*, *unklar III*, *unklar II*, *unklar I* und *ungelöst* eingeteilt.

Betrachtet man die gesamte Kohorte, wurde bei insgesamt 332 der 746 Patienten (44,5 %) die klinische Diagnose molekulargenetisch gesichert und die Patienten demzufolge in die Subgruppe *gelöst* eingeteilt. Bei weiteren 73 Patienten (9,7 %) konnte mindestens eine pathogene Variante in einem Gen identifiziert, doch der Fall nicht abschließend geklärt werden. Genauer gesagt zählen 17 dieser Patienten zur Untergruppe *unklar III* und 56 Patienten zu *unklar II*. In die Gruppe *unklar I* wurden 154 Patienten (20,6 %) eingeteilt, bei denen lediglich Varianten unklarer Signifikanz in einem oder mehreren Genen identifiziert werden konnten. Insgesamt 187 Fälle (25,1 %) gelten als *ungelöst*. Abbildung 9 stellt die diagnostische Aufklärungsquote aller Untersuchungen zusammengefasst in einem Tortendiagramm (A) und getrennt nach einzelnen ausgewählten Panels oder Untersuchungsmethoden in einem gestapelten Säulendiagramm (B) dar. Mit der bei 22 Patienten verwendeten RetChip-

Ergebnisse

Technologie wurden 42 Gene parallel analysiert, wodurch in fünf Fällen die klinische Diagnose molekulargenetisch gesichert werden konnte.

Im Genpanel RP16 wurden 16 Gene analysiert und 30 der 76 der Fälle (39,4 %) konnten gelöst werden. Beim Genpanel RP43 wurden mehr als doppelt so viele Gene analysiert und 33 der 71 Patienten wurden in die Gruppe *gelöst* eingeteilt. Damit lag die diagnostische Aufklärungsquote bei 46,5 %. Beim Genpanel RP54 konnten trotz der erweiterten Zahl von untersuchten Genen lediglich 35 % der Fälle geklärt werden.

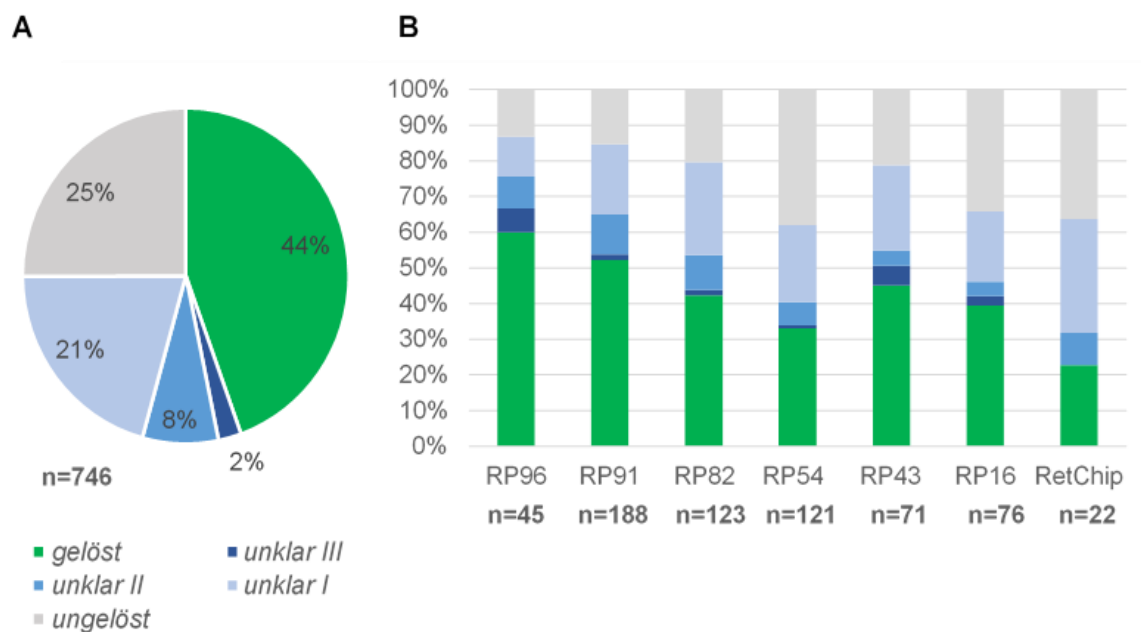


Abbildung 9 Die diagnostische Aufklärungsquote molekulargenetischer Untersuchungen bei Verdachtsdiagnose Retinitis pigmentosa

(A) Tortendiagramm, welches die diagnostische Aufklärungsquote und die Einteilung der nicht gelösten Fälle in *unklar I-III* sowie *ungelöst* aller RP-Patienten darstellt (B) Vergleich der diagnostischen Aufklärungsquote zwischen der Diagnostik mit ausgewählten Genpanels und RetChip. Unter den Säulen ist das verwendete Genpanel und die Anzahl der analysierten Patienten (n=) gegeben. Die Farbkodierung gelöst (grün), unklar (blau) und ungelöst (grau) wird in allen Analysen der diagnostischen Aufklärungsquote beibehalten.

Bei Untersuchungen mit dem Panel RP82 lag die Aufklärungsquote bei 42,3 % (52 von 123) und beim Panel RP91 bei 52,1 %, also um fast zehn Prozent höher (97 von 186). Betrachtet man das aktuellste Panel (RP96) zählen 27 der 45 Patienten als *gelöst* (60,0 %), und somit konnte mit diesem Genpanel die höchste diagnostische Aufklärungsquote im Vergleich mit den anderen bereits beschriebenen Genpanels

erreicht werden. Allerdings verbleiben bei RP96 weiterhin 25 % der Fälle in der Kategorie *unklar I - III*, und 15 % der Fälle sind ungelöst.

Die Verteilung der Patienten in die Subgruppen *unklar I*, *II* oder *III* ist bei keinem der Panels gleichmäßig, sondern die Subgruppe *unklar I* ist stets die größte; darauf folgt die Gruppe *unklar II* und die Gruppe *unklar III* bildet den geringsten Anteil aller fünf Subgruppen.

Vergleicht man die diagnostische Aufklärungsquote des RetChips mit denen von Untersuchungen mit dem Panel RP96, zeigen sich die Fortschritte, die die Diagnostik im Laufe der Zeit gemacht hat: Der diagnostische Ertrag stieg von 22 % bei RetChip auf 60 % beim Panel RP96. Allerdings konnte trotz verbesserter Untersuchungsmethoden nicht bei allen Patienten die Verdachtsdiagnose gesichert werden.

3.4.2 Mutationsspektrum

Das genetische Spektrum der 332 RP-Patienten, bei denen die klinische Diagnose molekulargenetisch gesichert wurde, ist sehr heterogen (Abbildung 10). In 47 Genen wurden krankheitsverursachende wahrscheinlich pathogene und pathogene Varianten identifiziert, wobei Mutationen in manchen Genen häufiger als in anderen vorkamen. Wahrscheinlich pathogene oder pathogene Varianten in den fünf Genen *RPGR*, *RHO*, *USH2A*, *PRPF31* und *ABCA4* waren für die Hälfte der *gelösten* Fälle verantwortlich. Außerdem konnte in den Genen *EYS*, *NR2E3*, *RP1* und *PRPH2* bei jeweils mehr als zehn Patienten wahrscheinlich pathogene und pathogene Varianten identifiziert werden. In 21 Genen konnten Mutationen, die das klinische Bild begründen, bei weniger als zehn Patienten nachgewiesen werden (Abbildung 10). Krankheitsverursachende Mutationen in 17 verschiedenen Genen kamen bei je nur einem Patienten in der Kohorte vor. Betrachtet man das Mutationsspektrum der Patienten, die mithilfe der beiden umfangreichsten Genpanels (RP91, RP96) untersucht wurden, lässt sich feststellen, dass am häufigsten pathogene Varianten in den Genen *RPGR*, *RHO*, *PRPF31* und *USH2A* detektiert wurden, die bereits mit dem Genpanel RP16 vorhanden waren.

Bei einigen in die Kategorie *gelöst* eingeteilten Patienten, wurden zusätzliche Varianten zu den krankheitsverursachenden Mutationen in einem Gen entdeckt. Bei 93 der 332 Patienten konnten zusätzliche Varianten mit der Einstufung Variante

Ergebnisse

unklare Signifikanz ausgemacht werden, während bei 15 von 332 Patienten eine zusätzliche Variante mit der Einstufung wahrscheinlich pathogen und bei 24 von 332 Patienten eine zusätzliche Variante mit der Einstufung pathogen identifiziert wurde. Bei drei der 332 Patienten wurden zwei zusätzliche (wahrscheinlich) pathogene Varianten in zwei verschiedenen Genen gefunden.

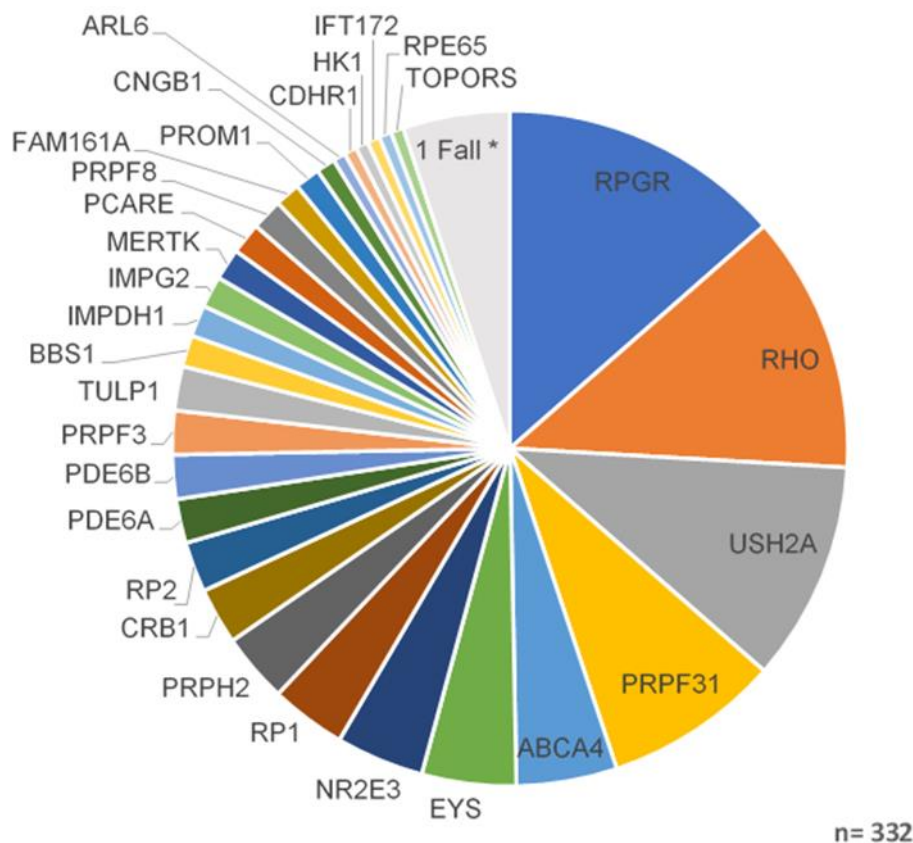


Abbildung 10 **Mutationsspektrum von RP-Patienten mit molekulargenetisch gesicherter Diagnose**

Gezeigt werden die Anteile der Ergebnisse der gelösten Fälle (n= 332). 1 Fall *: MVK, CERKL, PRPF4, SNRNP200, KLHL7, NRL, FLVCR1, MAK, LRAT, HGSNAT, TTC8, CNGA1, CYP4V2, PDE6G, RBP3, BBS2 und CEP78.

Unter allen 332 gelösten Fällen machen die 161 Patienten mit autosomal rezessiv vererbter Retinitis pigmentosa den größten Anteil aus (48,5 %), gefolgt von 118 Patienten mit autosomal dominant vererbter Retinitis pigmentosa (Abbildung 11A). Die kleinste Gruppe bildeten die 53 Patienten mit gesicherter X-chromosomal vererbter Retinitis pigmentosa. Bei den insgesamt 161 Fällen von autosomal

Ergebnisse

rezessiver Retinitis pigmentosa waren 69 homozygote Varianten ursächlich und in 92 Fällen handelte es sich vermutlich um zusammengesetzte Heterozygotie zweier Mutationen (57,4 %).

Bei 139 der als molekulargenetische Ursache für eine der Erkrankung identifizierten Varianten handelte es sich um *neue* Mutationen (36,6 %), die bis zum Zeitpunkt der Analyse im Rahmen der vorliegenden Arbeit im Mai 2019 noch nicht in der Literatur beschrieben waren. Diese *neuen* Mutationen sind in Tabelle 7 mit Angaben zur Allelfrequenz in der Kontrollpopulation bei gnomAD sowie den Berechnungen der Vorhersagealgorithmen aufgelistet.

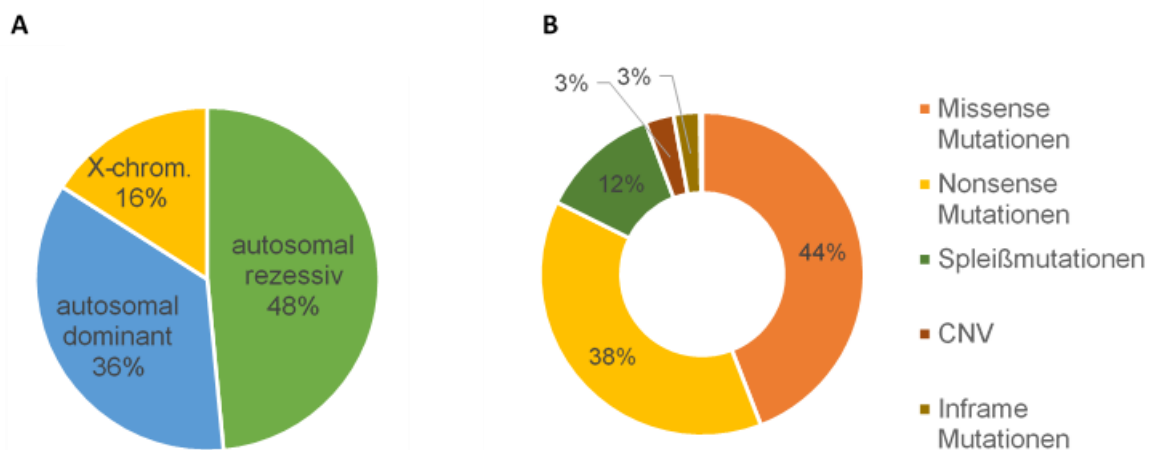


Abbildung 11 **Vererbungsmodi und Mutationstypen bei Retinitis pigmentosa**

(A) Erbgänge der molekulargenetisch gesicherten Patienten mit RP. X-chromosomal. (B) Mutationstypen der Varianten, welche bei molekulargenetisch gesicherten Patienten mit RP nachgewiesen wurden, wobei heterozygote Varianten einmal und homozygote Varianten zweimal gezählt wurden. CNV, Kopienzahlvarianten (*copy number variation*, Definition im Kapitel 2.2.3).

Zudem wurde untersucht, welche Art der Mutation bei den insgesamt 492 krankheitsverursachenden Varianten vorherrscht (Abbildung 11B). Dazu wurden Varianten, welche bei mehreren Patienten identifiziert wurden, je Patient einmal gezählt. Insgesamt sind die 217 *missense* Mutationen bei RP die häufigste Mutationsart (44,1 %), gefolgt von 188 *nonsense* Varianten (38,2 %). Bei 59 Varianten handelte es sich um Spleißvarianten (11,9 %). Bei den in Tabelle 7 aufgelisteten neuen Varianten ist die Verteilung der Variantentypen anders: am

Ergebnisse

häufigsten sind die *nonsense* Varianten in 65 der Fälle (41,1 %), während die 36 *missense* Varianten hier nur 26,1 % und die 22 Spleißmutationen 16,5 % ausmachen. *Missense* Mutationen sind bei den neuen Mutationen, die zu den gelösten Fällen beitragen, unterrepräsentiert.

Betrachtet man alle Sequenzvarianten mit den Bewertungen Variante unklarer Signifikanz, wahrscheinlich pathogen und pathogen, die im Rahmen der Testung mit Verdacht auf Retinitis pigmentosa in dieser Kohorte identifiziert wurden, waren häufigsten vorkommenden Varianten im Gen *USH2A* lokalisiert. Die zwei Varianten *USH2A* p.(Cys759Phe) und p.(Glu767Serfs*21) kamen in der RP-Subkohorte von 746 Patienten bei je 14 dieser Patienten (1,87 %) vor, wohingegen in der Kontrollgruppe nicht-finnische Europäer die Variante p.(Cys759Phe) bei 0,14 % der Personen und die Variante p.(Glu767Serfs*21) bei 0,1% der Personen vorkommt.

Ergebnisse

Tabelle 7 *neue* Mutation bei Retinitis pigmentosa

Gen	Exon	Basenveränderung	Auswirkung auf Aminosäuresequenz	AF [%]	dbscSNV	Mutation Taster	PPH2 HVAR	SIFT
<i>ABCA4</i>	12	c.1574T>C	p. (Phe525Ser)	0		D (1)	D (0,99)	D (2E-3)
<i>ABCA4</i>	40	c.5704dupC	p.(Leu1902Profs*10)	0				
<i>AGBL5</i>	Int. 14	c.2490-2A>G	p.?	0	1 0,92	D (1)		
<i>ARL6</i>	Int. 4	c.186-2A>C	p.?	0	1 0,92	D (1)		
<i>ARL6</i>	6	c.294T>G	p.(Asp98Glu)	0		D (1)	B (0,21)	D (0,04)
<i>ARL6</i>	6	c.361C>T	p.(Arg121Cys)	0,00264		D (1)	P (0,76)	D (0,04)
<i>BBS1</i>	1	c.46A>T	p.(Ser16Cys)	0,00048	0,99 0,98	D (1)	P (0,79)	D (0,02)
<i>CNGB1</i>	3	c.178_183delAAinsC CC CCGAA	p.(Lys60Profs*37)	0				
<i>CNGB1</i>	21	c.2088C>G	p.(Tyr696*)	0,00047		A (1)		
<i>CNGB1</i>	26	c.2527dupC	p.(Leu843Profs*9)	0				
<i>CNGB1</i>	31	c.3131_3149dupCCA ACGTGGTGGCGCA CGG	p.(Phe1051Glnfs*15)	0				
<i>CNGB1</i>	Int. 31	c.3242+1G>C	p.?	0	1 0,92	D (1)		
<i>CRB1</i>	7	c.2168G>A	p.(Gly723Asp)	0		D (1)	D (0,97)	D (5E-3)
<i>CRB1</i>	9	c.3074G>A	p.(Ser1025Asn)	0		D (1)	P (0,85)	T (0,06)
<i>EYS</i>	9	c.1442G>A	p.(Trp481*)	0		A (1)		
<i>EYS</i>	19	c.2854delT	p.(Cys952Valfs*16)	0				
<i>EYS</i>	Int. 21	c.3243+1G>A	p.?	0				
<i>EYS</i>	26	c.3954delC	p.(Leu1319Trpfs*9)	0				
<i>EYS</i>	26	c.5054C>G	p.(Ser1685*)	0,00083		A (1)		
<i>EYS</i>	26	c.5129delC	p.(Thr1710Ilefs*8)	0				
<i>EYS</i>	26	c.5319_5342delTCTG CCACCATTGACAGG CTCAGT	p.(Asn1773_Val1781de linsLys)	0				

Ergebnisse

Gen	Exon	Basenveränderung	Auswirkung auf Aminosäuresequenz	AF [%]	dbscSNV	Mutation Taster	PPH2 HVAR	SIFT
EYS	4	c.607C>T	p.(Gln203*)	0		A (1)		
EYS	Int. 30	c.6191+2T>C	p.?	0	0,99 0,59	D (1)		
EYS	40	c.8185T>C	p.(Ser2729Pro)	0		N (0,99)	D (0,98)	T (0,14)
EYS	43	c.9053T>G	p.(Leu3018Trp)	0		P (0,99)	D (0,99)	D (0)
EYS	44	c.9163_9166delTATA	p.(Tyr3055Thrfs*13	0				
FAM161A	3	c.730delA	p.(Met244*)	0				
IFT172	4	c.336G>A	p.(=)	0	1,00 1,00			
IFT172	6	c.470C>T	p.(Ser157Phe)	0,00047		D (1)	D (0,99)	D (1E-3)
IFT172	46	c.4988C>T	p.(Pro1663Leu)	0,00048		D (1)	D (0,91)	D (2E-3)
IFT172	46	c.5008T>C	p.(Tyr1670His)	0		D (1)	D (0,99)	D (0)
IMPDH1	10	c.942G>T	p.(Lys314Asn)	0		D (1)	D (1)	D (1E-3)
IMPG2	13	c.1578_1581del	p.(Ser527Leufs*28)	0				
IMPG2	13	c.1817_1818del	p.(Gly606Alafs*12)	0				
IMPG2	13	c.2143delT	p.(Tyr715Thrfs*10)	0				
IMPG2	16	c.3320C>A	p.(Ala1107Asp)	0		D (1)	D (0,99)	D (1E-3)
IMPG2	19	c.3714-2A>T	p.?	0	1 0,92	D (1)		
LRAT	3	c.571G>T	p.(Asp191Tyr)	0		D (1)	D (0,98)	D (0,01)
MAK	Int. 11	c.1465+2dupT	p.?	0				
MAK	7	c.668_671delACTG	p.(Asp223Glyfs*11)	0,00095				
MERTK	7	c.1050_1058del	p.(Gln350_Ala353delin sHis)	0				
MERTK	Int. 17	c.2350-2A>C	p.?	0	1 0,95	D (1)		
MERTK	Int. 17	c.2350-2A>C	p.?	0	1 0,95	D (1)		
NR2E3	8	c.1171_1172delTT	p.(Phe391Profs*15)	0				
NR2E3	6	c.931C>T	p.(Arg311Trp)	0,00258			B (0,29)	
NRL	3	c.152C>A	p.(Pro51His)	0		D (1)	D (0,99)	D (7E-3)
PDE6A	13	c.1689C>A	p.(His563Gln)	0,00095		D (1)	D (0,95)	D (0)

Ergebnisse

Gen	Exon	Basenveränderung	Auswirkung auf Aminosäuresequenz	AF [%]	dbscSNV	Mutation Taster	PPH2 HVAR	SIFT
<i>PDE6A</i>	15	c.1926+1G>A	p.?	0,00047	1 0,93	D (1)		
<i>PDE6A</i>	20	c.2332_2335delTGAC	p.(Asp778Leufs*42)	0				
<i>PDE6A</i>	1	c.63_68delACAGTA	p.(Lys21_Tyr23delinsA sn)	0				
<i>PDE6A</i>	3	c.706C>T	p.(Arg136*)	0,00048		A (1)		
<i>PDE6A</i>	1	c.84C>A	p.(Tyr28*)	0,00047		A (1)		
<i>PDE6B</i>	13	c.1654C>T	p.(Arg552Trp)	0,00061		D (1)	D (0,99)	D (0)
<i>PDE6B</i>	13	c.1670A>G	p.(His557Arg)	0		D (1)	D (0,98)	D (1E-3)
<i>PDE6B</i>	21	c.2419T>C	p.(Trp807Arg)	0,00047		D (1)	D (1)	D (0)
<i>PDE6B</i>	21	c.2429T>C	p.(Leu810Pro)	0		D (1)	D (0,95)	D (2E-3)
<i>PDE6B</i>	2	c.469-1G>A	p.?	0	1 0,91	D (1)		
<i>PDE6G</i>	Int. 2	c.146+1G>T	p.?	0	1 0,93	D (1)		
<i>PROM1</i>	23	c.2484C>A	p.(Tyr828*)	0		A (1)		
<i>PRPF31</i>	14	c.(1374+1_1375- 1)_(1500_?)del	p.?	0				
<i>PRPF31</i>	11	c.1126_1129dup	p.(Arg377Glnfs*99)	0				
<i>PRPF31</i>	12	c.1200delC	p.(Lys401Serfs*12)	0				
<i>PRPF31</i>	12	c.1210delA	p.(Ser404Valfs*9)	0				
<i>PRPF31</i>	12	c.1225C>T	p.(Gln409*)	0		A (1)		
<i>PRPF31</i>	13	c.1299_1300delCG	p.(Val434Ilefs*40)	0				
<i>PRPF31</i>	13	c.1374+1G>C	p.?	0	1 0,92	D (1)		
<i>PRPF31</i>	2	c.156_160delCAAGC	p.(Lys53Metfs*3)	0				
<i>PRPF31</i>	3	c.180delT	p.(Phe60Leufs*5)	0				
<i>PRPF31</i>	Int. 5	c.421-2A>G	p.?	0	1 0,92	D (1)		
<i>PRPF31</i>	6	c.455_462del8N	p.(Asn152Thrfs*124)	0				
<i>PRPF31</i>	6	c.523C>T	p.(Gln175*)	0		A (1)		
<i>PRPF31</i>	7	c.528-41_528-9del	p.?	0				
<i>PRPF31</i>	7	c.652_655dupAACC	p.(Leu219Lnfs*61)	0				

Ergebnisse

Gen	Exon	Basenveränderung	Auswirkung auf Aminosäuresequenz	AF [%]	dbscSNV	Mutation Taster	PPH2 HVAR	SIFT
<i>PRPF31</i>	2	c.7_8delCT	p.(Leu3Glyfs*3)	0				
<i>PRPF31</i>	8	c.845_855+1del	p.?	0				
<i>PRPF31</i>	9	c.877delC	p.(Arg293fs*28)	0				
<i>PRPF31</i>	9	c.908C>A	p.(Ala303Asp)	0		D (1)	D (0,99)	D (1E-3)
<i>PRPF31</i>	2 - 14	Deletion Exon 2-14	p.?	-				
<i>PRPF8</i>	40	c.6446_6462delins14	p.(Pro2149_His2154delinsHisHisHisThrMet)	0				
<i>PRPF8</i>	43	c.6911T>G	p.(Phe2304Cys)	0		D (1)	D (0,96)	D (0)
<i>PRPH2</i>	1	c.62G>A	p.(Trp21*)	0		A (1)		
<i>PRPH2</i>	2	c.633C>G	p.(Phe211Leu)	0		D (1)	D (0,99)	D (0)
<i>PRPH2</i>	2	c.676C>T	p.(Gln226*)	0		A (1)		
<i>RBP3</i>	3	c.3341G>A	p.(Arg1114Gln)	0			D (0,99)	D (0)
<i>RHO</i>	5	c.1030_1031delCA	p.(Gln344Glyfs*9)	0				
<i>RHO</i>	1	c.10A>C	p.(Thr4Pro)	0		D (1)	D (0,99)	D (1E-3)
<i>RHO</i>	1	c.217_219delAAC	p.(Asn73del)	0				
<i>RHO</i>	1	c.44A>C	p.(Asn15Ser)	0		D (1)	D (0,99)	D (0)
<i>RHO</i>	2	c.485T>A	p.(Val162Asp)	0		D (1)	B (0,19)	D (0)
<i>RHO</i>	3	c.568G>C	p.(Asp190His)	0		D (1)	D (0,97)	D (0)
<i>RHO</i>	1	c.71T>C	p.(Phe24Ser)	0		D (1)	D (0,92)	D (0)
<i>RHO</i>	4	c.768_770delCAT	p.(Ile256_Met257delins Met)	0				
<i>RP1</i>	4	c.2199_2200delAA	p.(Ser734*)	0				
<i>RP1</i>	4	c.2281A>T	p.(Lys761*)	0		D (1)		
<i>RP1</i>	4	c.2285_2289delTAAA T	p.(Leu762Tyrfs*17)	0				
<i>RP1</i>	4	c.3157delT	p.(Tyr1053Thrfs*4)	0				
<i>RP1</i>	4	c.3157delT	p.(Tyr1053Thrfs*4)	0				
<i>RP1</i>	24	c.3689delA	p.(Gly1231Glufs*24)	0				

Ergebnisse

Gen	Exon	Basenveränderung	Auswirkung auf Aminosäuresequenz	AF [%]	dbscSNV	Mutation Taster	PPH2 HVAR	SIFT
<i>RP1</i>	4	c.4218_4221delAGAA	p.(Glu1407Glnfs*10)	0				
<i>RP2</i>	2	c.392delG	p.(Cys131Leufs*25)	0				
<i>RP2</i>	3	c.838delG	p.(Val280Phefs*13)	0				
<i>RP2</i>	4	c.891delT	p.(Ile298Leufs*11)	0				
<i>RP2</i>	2-3	Deletion Exon 2-3	p.?	-				
<i>RPE65</i>	2	c.20A>G	p.(His7Arg)	0		D (1)	D (0,99)	D (0)
<i>RPGR</i>	Int. 1	c.28+1G>T	p.?	0	1 0,86	D (1)		
<i>RPGR</i>	1	c.29-1G>T	p.?	0	0,99 0,92	D (1)		
<i>RPGR</i>	Int. 10	c.1245+1G>A	p.?	0	1 0,92	D (1)		
<i>RPGR</i>	5	c.353A>G	p.(Gln118Arg)	0		D (1)	D (0,99)	D (0,05)
<i>RPGR</i>	5	c.469G>T	p.(Glu157*)	0	1 0,98	A (1)		
<i>RPGR</i>	6	c.613delG	p.(Val205*)	0				
<i>RPGR</i>	ORF15	c.1921_1925dupGCAA	p.(Ser643Glnfs*56)	0				
<i>RPGR</i>	ORF15	c.2253_2260dup	p.(Glu754Glyfs*64)	0				
<i>RPGR</i>	ORF15	c.2287G>T	p.(Glu763*)	0		D (1)		
<i>RPGR</i>	ORF15	c.2321_2334dup14	p.(Glu779Argfs*41)	0				
<i>RPGR</i>	ORF15	c.2480_2520dup41N	p.(Glu841Lysfs*262)	0				
<i>RPGR</i>	ORF15	c.2501_2502delAG	p.(Glu834Glyfs*244)	0				
<i>RPGR</i>	ORF15	c.2530G>T	p.(Glu844*)	0		D (1)		
<i>RPGR</i>	ORF15	c.2753_2826dup74	p.(Asp943Lysfs*171)	0				
<i>RPGR</i>	ORF15	c.2971G>T	p.(Glu9911*)	0		D (1)		
<i>RPGR</i>	ORF15	c.2992_2993delGA	p.(Glu998Argfs*80)	0				
<i>RPGR</i>	11-15	Deletion Exon 11-15	p.?	-				
<i>RPGR</i>	8-9	Deletion Exon 8-9	p.?	-				
<i>RPGR</i>	5-11	Duplikation Exon 5-11	p.?	-				
<i>TOPORS</i>	3	c.2558_2559insT	p.(His855Thrfs*18)	0				

Ergebnisse

Gen	Exon	Basenveränderung	Auswirkung auf Aminosäuresequenz	AF [%]	dbscSNV	Mutation Taster	PPH2 HVAR	SIFT
<i>TTC8</i>	11	c.909G>C	p.(Glu303Asp)	0,00048	1 0,94	D (1)	D (0,99)	T (0,56)
<i>TULP1</i>	11	c.1010T>C	p.(Leu227Ser)	0,00047		D (1)	D (0,99)	D (0)
<i>TULP1</i>	4	c.349+2T>C	p.?	0	1 0,97	D (1)		
<i>TULP1</i>	8	c.790C>T	p.(Gln264*)	0		A (1)		
<i>TULP1</i>	10	c.999+1G>T	p.?	0	1 0,85	D (1)		
<i>USH2A</i>	52	c.10342G>C	p.(Glu3448Gln)	0		D (1)	D (0,95)	T (0,13)
<i>USH2A</i>	18	c.4033_4051del	p.(Ala1345Profs*15)	0	0			
<i>USH2A</i>	27	c.5438_5443delCAG CAA	p.(Ser1813_Ser1815delinsCys)	0,00096				
<i>USH2A</i>	1	c.55delA	p.(Met19Cysfs*2)	0				
<i>USH2A</i>	5	c.792_795delGCAG	p.(Glu264Aspfs*71)	0				
<i>USH2A</i>	48	c.9386_9389delATTG	p.(Asp3129Glyfs*30)	0,00048				
<i>USH2A</i>	50	c.9884G>A	p.(Cys3295Tyr)	0		D (1)	D (0,99)	D (0)
<i>USH2A</i>	42-44	Duplikation Exon 42-44	p.?	-				
<i>USH2A</i>	4-31	Duplikation Exon 4-31	p.?	-				

In der Tabelle sind alle neuen Mutationen (Mutationen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse im Rahmen der vorliegenden Arbeit im Mai 2019 noch nicht in der Literatur beschrieben waren) von Patienten mit vollständiger Diagnosestellung, die als krankheitsursächlich angesehen werden, aufgeführt. Int, Intron; AF, Allelfrequenz in allen Bevölkerungsgruppen aus gnomAD, Angabe in Prozent. Die Buchstabenkürzel und Werte der einzelnen Vorhersageprogramme (jeweils in einer Spalte aufgeführt) haben unterschiedliche Bedeutungen. Zu dbscSNV: die Vorhersage gibt den *AdaptiveBoosting* (ada) und den *random forests* (RF)-Score von Varianten in Zahlen von 0 bis 1 an. Die Entwickler haben Werte von größer 0,6 definiert, die einen wahrscheinlich alternativem Spleißen kommt (Jian et al. 2014). Zu MutationTaster: A: disease causing, automatic; D: probably disease causing; die in Klammern angegebene Zahl bezeichnet die Sicherheit, dass die Vorhersage stimmt, dabei ist 1=sicher und 0=unsicher. Zu PolyPhen2: HVAR wird zur Vorhersage im Rahmen von Mendelschen Erkrankungen empfohlen. B, benign; P, possibly damaging; D, probably damaging. In Klammern gegeben ist die richtig-positiv-Rate. Zu SIFT: D, damaging; T, tolerated. In Klammern ist der SIFT-Score, welche von 0 bis 1 reicht, angegeben, <0,05 ist als damaging anzusehen.

Ergebnisse

Die verschiedenen Arten von Mutationen waren nicht gleichmäßig in den Genen verteilt, sondern es gab Gene, für die eine bestimmte Art von Mutation charakteristisch war. In Tabelle 8 wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit ausschließlich Gene aufgelistet, bei denen 10 oder mehr Allele in der RP-Kohorte identifiziert wurden. So sind beispielsweise *missense* Mutationen für die Gene *RHO*, *CRB1* und *BBS1* typisch. Hauptsächlich *nonsense* Mutationen wurden vor allem in den Genen *RP1*, *EYS*, *IMPG2* und *PCARE* identifiziert, wobei im Gen *PCARE* ausschließlich *nonsense* Mutationen zu finden waren, während bei den Genen *EYS*, *RP1* und *IMPG2* neben *nonsense* Mutationen auch Mutationen anderer Art auftraten (Tabelle 8). Außerdem gibt es auch Gene, in denen verschiedene häufige Arten der Mutation vorkommen und sich keine typische Mutationsart ausmachen lässt, wie beispielsweise bei den Genen *USH2A*, *PRPH2*, *TULP1*.

Tabelle 8 häufig mutierte Gene mit entsprechender Mutationsart bei Retinitis pigmentosa

Gen	Allele	<i>missense</i>	<i>nonsense</i>	<i>splice</i>	<i>inframe</i>	CNV	häufig
<i>USH2A</i>	70	36	27	2	2	3	MS (+NS)
<i>RPGR</i>	45	8	30	4	0	3	NS (+MS)
<i>RHO</i>	39	36	3	0	0	0	MS
<i>ABCA4</i>	32	21	5	6	0	0	MS (+NS+S)
<i>EYS</i>	29	4	18	5	0	2	NS
<i>PRPF31</i>	28	1	16	7	0	4	NS (+S)
<i>NR2E3</i>	24	14	3	7	0	0	MS (+S)
<i>CRB1</i>	18	15	1	2	0	0	MS
<i>RP1</i>	15	1	14	0	0	0	N
<i>PDE6B</i>	14	8	3	3	0	0	MS (+NS+S)
<i>TULP1</i>	14	5	3	6	0	0	MS (+S)
<i>PDE6A</i>	13	3	7	3	0	0	NS (+MS+S)
<i>PRPH2</i>	11	6	5	0	0	0	MS (+NS)
<i>BBS1</i>	10	10	0	0	0	0	MS
<i>IMPG2</i>	10	1	7	1	0	1	NS
<i>PCARE</i>	10	0	10	0	0	0	NS

MS, *missense* Mutation; NS, *nonsense* Mutation; S, Spleißmutation, CNV:

Kopienzahlvarianten In der Spalte „häufig“ wird zunächst die häufigste Mutationsart aufgelistet und in Klammern zusätzlich weitere Mutationsarten, die mehr als 15% der (wahrscheinlich) pathogenen Varianten ausmachen, angegeben.

3.5 Lebersche kongenitale Amaurose

3.5.1 Diagnostische Aufklärungsquote

In der Gruppe der 175 Patienten mit Verdacht auf LCA konnte bei 61 Patienten (34,9 %) eine molekulargenetisch gesicherte Diagnose gestellt werden. In 28 von 61 Fällen standen Blutproben der Eltern zur Bestätigung der Annahmen von zusammengesetzter Heterozygotie oder Homozygotie zur Verfügung. Abbildung 12 vergleicht die verschiedenen Untersuchungsmethoden anhand der diagnostischen Aufklärungsquote miteinander, wobei die Diagnostik mittels NGS am häufigsten erfolgreich war.

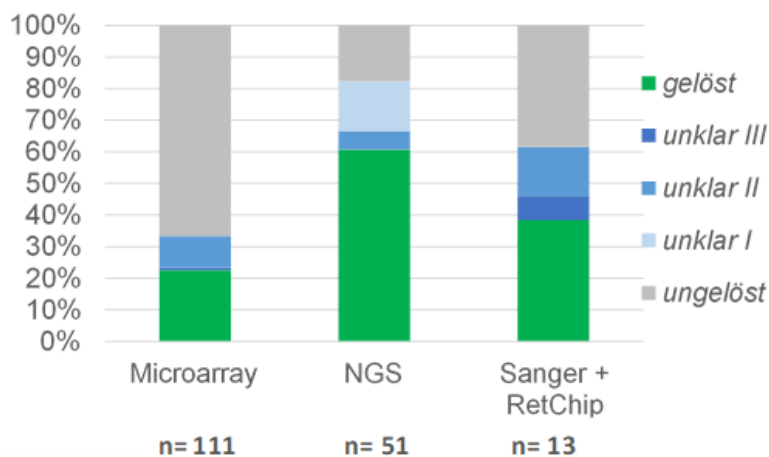


Abbildung 12 **Diagnostische Aufklärungsquote der verschiedenen Untersuchungsmethoden bei LCA**

Gestapeltes Säulendiagramm, welches die diagnostische Aufklärungsquote der drei Untersuchungsmethoden, welche bei Patienten mit LCA verwendet wurden, vergleicht. n=, Anzahl der Patienten, welche mit der entsprechenden Methode untersucht wurden. Die Einteilung in fünf verschiedenen Gruppen *gelöst*, *unklar III*, *unklar II*, *unklar I* und *ungelöst* wird in Abschnitt 2.2.3 erläutert.

Bei der Microarray-Untersuchungsmethode wurden je nach Version 344 bis 779 ausgewählte, in der Literatur beschriebene Varianten analysiert, womit die diagnostische Aufklärungsquote insgesamt 22,5 % betrug, das heißt 25 der insgesamt 111 Patienten, welche mittels Microarrayanalyse untersucht wurden, zählen zur Gruppe *gelöst*. Ein Patient wurde in die Gruppe *unklar III* eingeteilt. Man kann davon ausgehen, dass bei der Mehrzahl der elf Patienten in der Kategorie *unklar II* mit einer Sequenzierung sowie CNV-Analyse des gesamten Gens, in dem

bereits eine Mutation nachgewiesen wurde, die fehlende zweite Variante identifiziert werden könnte. 74 der 111 Patienten (66,6 %), welche mittels Microarray untersucht wurden, gelten als *ungelöst*.

Insgesamt 51 Patienten mit Verdacht auf LCA wurden mit einem NGS-Panel untersucht. Dabei variierte die Zahl der analysierten Gene zwischen den Panels LCA11 (11 Gene) und LCA27 (27 Gene). Aufgrund der geringen Patientenzahl und den nur mäßig unterschiedlichen Panels, wurden alle Patienten in der Gruppe „NGS“ zusammengefasst (Abbildung 12), in der eine diagnostische Aufklärungsquote von 60 % erreicht wurde (31 von 51 Patienten).

Bei elf Patienten wurden gezielt ein oder mehr der Gene *CEP290*, *RPE65*, *GUCY2D*, *CRB1* sequenziert und bei zwei Patienten wurde der RetChip zur Untersuchung verwendet. Bei diesen Patienten, die aus Gründen der Übersichtlichkeit in einer Gruppe (n=13) zusammengefasst wurden, konnten fünf von dreizehn Fällen gelöst werden.

LCA wird mit der Ausnahme von *CRX*, *IMPDH1* und *OTX2*-assoziiierter LCA fast ausschließlich autosomal rezessiv vererbt. In der vorliegenden Kohorte gibt es einen Fall von autosomal dominant vererbter *CRX*-assoziiierter LCA, während bei den restlichen 60 Patienten mit gesicherter Diagnose der Genotyp mit einem autosomal rezessiven Erbgang vereinbar war.

3.5.2 Mutationsspektrum

Abbildung 13A zeigt das Mutationsspektrum der 61 Fälle mit vollständig gesicherter molekulargenetischer Diagnose. In dieser LCA-Kohorte wurden Mutationen in 13 verschiedenen Genen identifiziert, wobei Mutationen im Gen *CEP290* mit Abstand am häufigsten sind (44,3 %, 27 von 61), gefolgt von Mutationen in den Genen *GUCY2D*, *CRB1* und *RPE65*.

Insgesamt wurden 58 verschiedene wahrscheinlich pathogene oder pathogene Varianten identifiziert, die zu den gelösten Fällen beitragen, wobei 14 dieser Varianten *neue* Mutationen sind, die Tabelle 9 aufgelistet werden. Anhand von Abbildung 13B die die relative Häufigkeit der verschiedenen Variantentypen zeigt, ist ersichtlich, dass *nonsense* Mutationen (48 %), gefolgt von Spleißmutationen (33 %)

Ergebnisse

am häufigsten sind. Auffällig ist, dass *missense* Mutationen, die bei Retinitis pigmentosa die größte Gruppe bildeten, hier nur 17 % ausmachen.

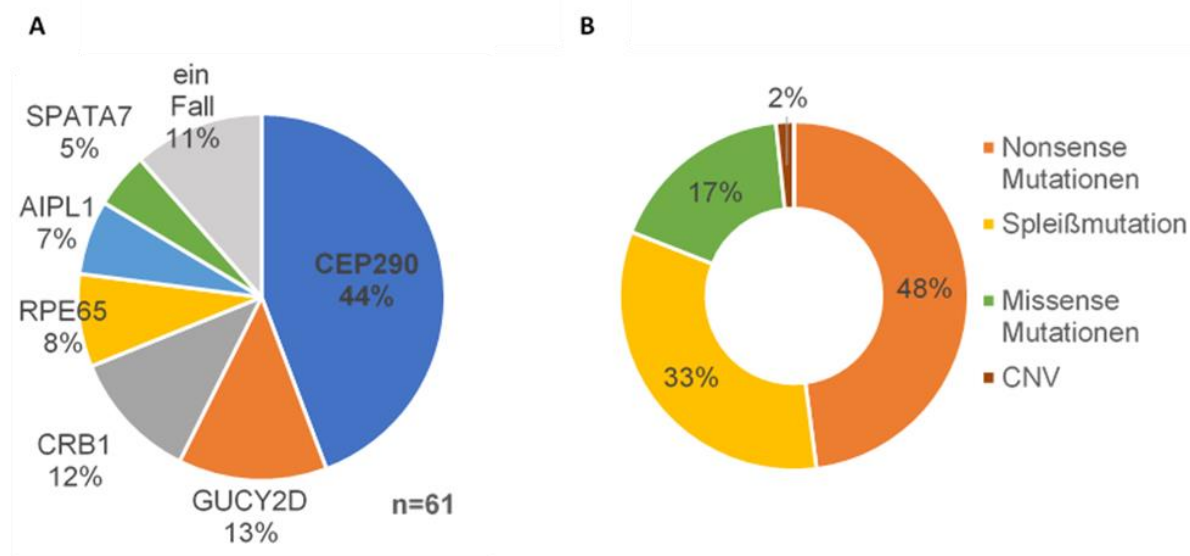


Abbildung 13 **Graphische Zusammenfassung der molekulargenetischen Analyse von Patienten mit LCA**

(A) Anteil der Gene in denen (wahrscheinlich) pathogene Mutationen, die zu den gelösten Fällen beitragen, nachgewiesen wurden. (Ein Fall *, *ALMS1*, *CRX*, *IQCB1*, *LCA5*, *NMNAT1*, *RDH12* und *RPGRIP1*), n=, Anzahl der Fälle. (B) Häufigkeit der verschiedenen Mutationstypen.

Bei den 61 Fällen mit einer gesicherten molekulargenetischen Diagnose trat die tief intronische Variante *CEP290* c.2991+1655A>G am häufigsten auf. Die Mutation c.2991+1655A>G führt zur Generierung einer kryptischen Spleißstelle im Intron 26 und zum Einschluss eines abberanten Exons mit dem vorzeitige Stoppcodon p.(Cys998*) (den Hollander et al. 2006). Sie wurde sechsmal homozygot und 16-mal heterozygot gemeinsam mit einer weiteren pathogenen Variante im *CEP290*-Gen in *trans* detektiert. Bei acht dieser 16 Patienten wurde das Vorliegen der Mutationen in *trans* durch eine Untersuchung der Eltern an der entsprechenden Stelle bestätigt, wohingegen es bei den anderen acht Patienten die Untersuchung der Eltern nicht möglich war und gemutmaßt wurde. In sieben Fällen wurde die c.2991+1655A>G Variante monoallelisch entdeckt (*unklar II*). Alle restlichen Varianten wurden in weniger als fünf Allelen nachgewiesen.

Ergebnisse

Tabelle 9 *neue* Mutation bei LCA

Gen	Exon	Basenveränderung	Auswirkung auf Aminosäuresequenz	AF [%]	dbscSNV	Mutation Taster	PPH2 HVAR	SIFT
<i>AIPL1</i>	6	c.871_872insA	p.(Leu291Hisfs*117)	0				
<i>AIPL1</i>	5	c.664T>C	p.(Trp222Arg)	0		D (1)	D (0,99)	D (0)
<i>AIPL1</i>	Int. 2	c.276+5G>C	p.?	0	1 0,97			
<i>CEP290</i>	Int. 44	c.6135+2T>A	p.?	0	0,99 0,93	D (1)		
<i>CEP290</i>	5	c.254delA	p.(Asn85Ilefs*3)	0				
<i>CEP290</i>	32	c.4159dupA	p.(Ser1387Lysfs*4)	0				
<i>CRB1</i>	6	c.1904_1911del8N	p.(Ser635Phefs*10)	0				
<i>CRX</i>	4	c.561delC	p.(Ser188Profs*6)	0				
<i>GUCY2D</i>	12	c.2291delC	p.(Pro764Leufs*20)	0				
<i>GUCY2D</i>	3	c.1009delinsTCTGCA GCAGCT	p.(Asp337Serfs*62)	0				
<i>GUCY2D</i>	3	c.770_773dupGCTA	p.(Try258*)	0				
<i>GUCY2D</i>	12	c.2363G>A	p.(Trp788*)	0		A (1)		
<i>SPATA7</i>	8	Deletion Exon 8	p.?	--				
<i>SPATA7</i>	6	c.590_593dup	p.(Tyr199Profs*31)	0				

In der Tabelle sind alle neuen Mutationen (Mutationen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse im Rahmen der vorliegenden Arbeit im Mai 2019 noch nicht in der Literatur beschrieben waren) von Patienten mit vollständiger Diagnosestellung, die als krankheitsursächlich angesehen werden, aufgeführt. Int, Intron; AF, Allelfrequenz in allen Bevölkerungsgruppen aus gnomAD, Angabe in Prozent. Die Buchstabenkürzel und Werte der einzelnen Vorhersageprogramme (jeweils in einer Spalte aufgeführt) haben unterschiedliche Bedeutungen. Zu dbscSNV: die Vorhersage gibt den *AdaptiveBoosting* (ada) und den *random forests* (RF)-Score von Varianten in Zahlen von 0 bis 1 an. Die Entwickler haben Werte von größer 0,6 definiert, die einen wahrscheinlich alternativem Spleißen kommt. (Jian et al. 2014). Zu MutationTaster: A: disease causing, automatic; D: probably disease causing; die in Klammern angegebene Zahl bezeichnet die Sicherheit, dass die Vorhersage stimmt, dabei ist 1=sicher und 0=unsicher. Zu PolyPhen2: HVAR wird zur Vorhersage im Rahmen von Mendelschen Erkrankungen empfohlen. B, benign; P, possibly damaging; D, probably damaging. In Klammern gegeben ist die richtig-positiv-Rate. Zu SIFT: D, damaging; T, tolerated. In Klammern ist der SIFT-Score, welche von 0 bis 1 reicht, angegeben, <0,05 ist als damaging anzusehen.

3.6 Usher-Syndrom

3.6.1 Diagnostische Aufklärungsquote

Von 229 Patienten mit Verdacht auf ein Usher-Syndrom konnte bei 69 Patienten (30,1 %) eine molekulargenetische Ursache der Erkrankung festgestellt werden. Zur Gruppe *unklar III* zählten 5 Patienten (2,2 %), während bei 44 der 229 Patienten (19,2 %) eine monoallelische wahrscheinlich pathogene oder pathogene Variante identifiziert werden konnte (*unklar II*). In die Gruppe *unklar I* wurden elf Patienten eingeteilt (4,8 %). Die größte Gruppe bilden die 100 *ungelösten* Fälle (43,7 %).

90 von 229 Patienten wurden mit Verdacht Usher-Syndrom Typ II überwiesen, 23 Patienten mit Verdacht auf Usher-Syndrom Typ I und zwei Patienten mit Verdacht auf Usher-Syndrom Typ III. Bei den restlichen 114 Patienten wurde der Verdacht auf Usher-Syndrom bei der Überweisung zur humangenetischen Diagnosesicherung nicht genau spezifiziert (Tabelle 10).

Tabelle 10 Differenzierung der Untersuchungsmethoden nach klinischer Verdachtsdiagnose beim Usher-Syndrom

Untersuchungsmethode	n	V.a. Typ I	V.a. Typ II	V.a. Typ III	unbekannter Typ
Microarray	149	9	30	2	108
NGS IonTorrent™	3	0	3	0	0
NGS Illumina MiSeq	46	12	28	0	6
RetChip	3	0	3	0	0
Sequenzierung nach Sanger	28	2	26	0	0
Insgesamt	229	23	90	2	114

n, Anzahl der Patienten; V.a., Verdacht auf; unbekannt Typ, Anzahl der Patienten, die mit uneindeutigem oder fehlender Klassifizierung des Usher-Syndrom-Typs überwiesen wurden.

Die diagnostische Aufklärungsquote der einzelnen Untersuchungsmethoden ist schematisch in Abbildung 14 dargestellt. Bei den 149 Patienten, die mithilfe eines Microarrays auf Usher-Syndrom Typ I, II oder III untersucht wurden, konnte bei 14,1 % eine gesicherte Diagnose gestellt werden. Zusätzlich wurde bei 28,2 % eine monoallelische wahrscheinlich pathogene oder pathogene Variante identifiziert (*unklar III/ III*). Bei 81 der 149 Patienten (54,4 %), die mit einem Microarrayverfahren untersucht wurden, konnte kein Hinweis auf einen molekulargenetischen Ursprung

ihrer Erkrankung gefunden werden. Der Vergleich der Microarraymethode mit den anderen verwendeten Verfahren ist kaum möglich, da bei den letzteren vorrangig Patienten mit Verdacht auf Usher-Syndrom Typ II getestet wurden, wohingegen bei der Microarraymethode alle Usher-Syndrom-Typen untersucht wurden (Tabelle 10).

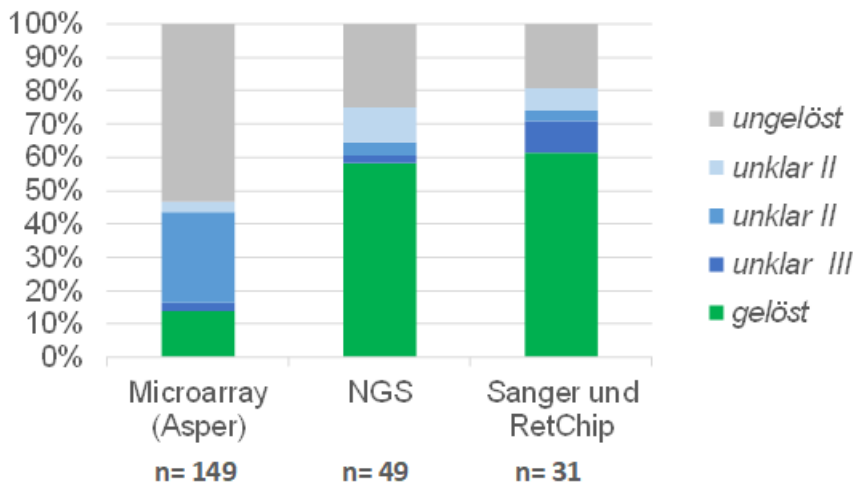


Abbildung 14 **Diagnostische Aufklärungsquote der verschiedenen Untersuchungsmethoden beim Usher-Syndrom**

NGS: Bei drei Patienten Analyse des Gens *USH2A* auf der IonTorrent™ Plattform; alle anderen Untersuchungen (n=46) wurden mit dem Illumina MiSeq Sequenzierer durchgeführt. Es wurden die Panels RP54 (n=2), RP82 (n=14) und RP91 (n=7) verwendet. Die restlichen 23 Patienten wurden mit dem Panel Usher13/14 untersucht. Sanger: *USH2A* (n=23), *USH2A* und *ADGRV1* (n=3), *USH1C* (n=1), *PCDH15* (n=1), bei drei Patienten wurde der RetChip (V1.0; Panel RP42) verwendet.

Mit einer Genpanelanalyse wurden 49 Patienten untersucht, und bei 29 dieser Patienten (59,2 %) wurde so die Diagnose molekulargenetisch gesichert. Zu beachten gilt, dass zwei verschiedene Genpanels angewendet wurden. Zunächst wurden Patienten mit Verdacht auf Usher-Syndrom Typ II mit einem RP-Panel untersucht und später wurde bei 23 Patienten ein spezielles Usher-Syndrom-Panel verwendet, welches alle Typen des Usher-Syndroms mitabdeckt.

Zu einer Gruppe zusammengefasst wurden die 28 mit Sequenzierung nach Sanger analysierten Patienten mit den drei Patienten, bei denen der RetChip verwendet wurde (Abbildung 14). Betrachtet man die Sanger-Sequenzierungen wurde bei 23 Patienten mit klinischem Verdacht auf Usher-Syndrom Typ II das Gen *USH2A* vollständig oder teilweise sequenziert und bei drei weiteren Patienten zusätzlich dazu

das Gen *ADGRV1* mituntersucht. Bei je einem Patienten wurde das Gen *USH1C* oder das Gen *PCDH15* sequenziert. Im Unterschied zu den Erkrankungen RP und LCA variiert die diagnostische Aufklärungsquote zwischen den Patienten, die mit NGS untersucht wurden und denen, die mit der Sequenzierung nach Sanger untersucht wurden, kaum. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass bei Patienten mit einem starken Verdacht auf Usher-Syndrom Typ 2, mit dem lediglich die beiden Gene *USH2A* und *ADGRV1* assoziiert sind, eine Sanger-Sequenzierung des Gens *USH2A* durchgeführt wurde, welches das häufigste assoziierte Gen mit dem Typ 2 darstellt.

3.6.2 Mutationsspektrum

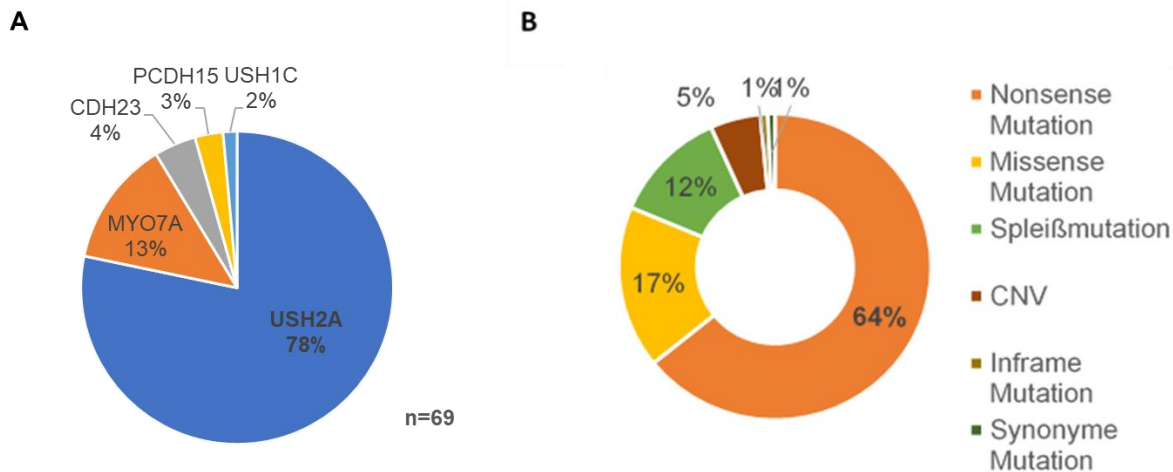
Das genetische Spektrum der molekulargenetisch bestätigten 69 Fälle vom Usher-Syndrom ist in Abbildung 15A dargestellt. Wie bereits in 1.3.3 ausgeführt, lassen sich beim Usher-Syndrom drei Subtypen sowohl klinisch als auch molekulargenetisch unterscheiden.

In der untersuchten Kohorte war Typ II der häufigste. Bei 78 % der gelösten Fälle handelte es sich um ein *USH2A*-assoziiertes Usher-Syndrom Typ 2. Ein weiteres häufig vorkommendes Gen war *MYO7A* bei Usher Syndrom Typ 1. Insgesamt wurden Varianten in fünf verschiedenen Genen als krankheitsverursachend identifiziert.

Betrachtet man zusätzlich die Patienten in der Gruppe *unklar I*, konnten in den Genen *ADGRA3*, *ADGRV1*, *AGBL5*, *CLRN1*, *CTNNA1*, *MERTK* und *ZNF513* Varianten unklarer Signifikanz detektiert werden. Abgesehen von *ADGRV1* handelt es sich hierbei um mit RP assoziierte Gene, was sich mit der Genpanelauswahl beim NGS erklären lässt.

In der untersuchten Usher-Syndrom-Kohorte waren 65 verschiedene Varianten krankheitsverursachend, von denen 22 Varianten als *neue* Mutationen identifiziert wurden, die noch nicht in der Fachliteratur beschrieben sind (Tabelle 11). Zwei *nonsense* Varianten im Gen *USH2A* kommen in dieser Kohorte besonders häufig vor: die Variante p.(Glu767Serfs*21) in insgesamt 39 Allelen und die Variante p.(Trp3955*) in 23 Allelen. Insgesamt sind beim Usher Syndrom am häufigsten

nonsense Mutationen krankheitsassoziiert, während Spleißmutationen und missense



Mutationen einen *kleineren* Anteil ausmachen (Abbildung 15B).

Abbildung 15 Graphische Zusammenfassung der molekulargenetischen Analyse von Patienten mit Usher-Syndrom

(A) Anteil der Gene, in denen (wahrscheinlich) pathogene Mutationen, die zu den *gelösten* Fällen beitragen nachgewiesen wurden, n=, Anzahl der Fälle. (B) Häufigkeit der verschiedenen Mutationstypen. Je ein Prozent entfallen auf eine synonyme Variante und eine Inframe-Mutation.

In der untersuchten Kohorte war Typ II der häufigste. Bei 78 % der *gelösten* Fälle handelte es sich um ein *USH2A*-assoziiertes Usher-Syndrom Typ 2. Ein weiteres häufig vorkommendes Gen war *MYO7A* bei Usher Syndrom Typ 1. Insgesamt wurden Varianten in fünf verschiedenen Genen als krankheitsverursachend identifiziert.

Betrachtet man zusätzlich die Patienten in der Gruppe *unklar I*, konnten in den Genen *ADGRA3*, *ADGRV1*, *AGBL5*, *CLRN1*, *CTNNA1*, *MERTK* und *ZNF513* Varianten unklarer Signifikanz detektiert werden. Abgesehen von *ADGRV1* handelt es sich hierbei um mit RP assoziierte Gene, was sich mit der Genpanelauswahl beim NGS erklären lässt.

In der untersuchten Usher-Syndrom-Kohorte waren 65 verschiedene Varianten krankheitsverursachend, von denen 22 Varianten als *neue* Mutationen identifiziert wurden, die noch nicht in der Fachliteratur beschrieben sind (Tabelle 11). Zwei *nonsense* Varianten im Gen *USH2A* kommen in dieser Kohorte besonders häufig vor: die Variante p.(Glu767Serfs*21) in insgesamt 39 Allelen und die Variante

Ergebnisse

p.(Trp3955*) in 23 Allelen. Insgesamt sind beim Usher Syndrom am häufigsten *nonsense* Mutationen krankheitsassoziiert, während Spleißmutationen und *missense* Mutationen einen kleineren Anteil ausmachen (Abbildung 15B).

Ergebnisse

Tabelle 11 *neue* Mutationen beim Usher-Syndrom

Gen	Exon	Basenveränderung	Auswirkung auf Aminosäuresequenz	AF [%]	dbscSNV	Mutation Taster	PPH2 HVAR	SIFT
<i>CDH23</i>	31	c.3616C>A	p.(Pro1206Thr)	0		D (1)	D (1)	
<i>CDH23</i>	Int. 31	c.3715+2T>A	p.?	0	1 0,92	D (1)		
<i>MYO7A</i>	15	c.1740_1747delGGT CCACT	p.(Val581Leufs*28)	0				
<i>MYO7A</i>	17	c.1955G>A	p.(Cys652Try)	0		D (1)	D (0,99)	D (1E-3)
<i>MYO7A</i>	36	c.4978G>A	p.(Gly1660Arg)	0,00095		D (1)	D (1)	D (1E-3)
<i>MYO7A</i>	7	c.517C>T	p.(Gln173*)	0,00047		A (1)		
<i>MYO7A</i>	44	c.6025delG	p.(Ala2009Profs*32)	0				
<i>PCDH15</i>	Int. 16	c.1997+1G>A	p.?	0,00096	1 0,94	D (1)		
<i>PCDH15</i>	28	c.3757delT	p.(Ser1253Profs*7)	0				
<i>USH1C</i>	Int. 6	c.521+1G>A	p.?	0	1 0,95	D (1)		
<i>USH2A</i>	58	c.11241C>G	p.(Tyr3747*)	0		A (1)		
<i>USH2A</i>	58	c.11266G>A	p.(Gly3756Ser)	0		D (1)	D (0,99)	D (0)
<i>USH2A</i>	61	c.11816_11822dup	p.(Val3942Ilefs*7)	0				
<i>USH2A</i>	63	c.12428C>A	p.(Ser4143*)	0		A (1)		
<i>USH2A</i>	10	c.1687C>T	p.(Gln563*)	0		A (1)		
<i>USH2A</i>	13	c.2492delA	p.(Glu831Glyfs*25)	0				
<i>USH2A</i>	15	c.3026C>A	p.(Ala1009Asp)	0		D (0,98)	D (0,94)	D (6E-3)
<i>USH2A</i>	17	c.3551T>A	p.(Leu1184*)	0		A (1)		
<i>USH2A</i>	27	c.5404A>T	p.(Lys1802*)	0		A (1)		
<i>USH2A</i>	Int. 34	c.6657+2T>C	p.?	0	0,99 0,68	D (1)		
<i>USH2A</i>	15-21	Deletion Exon 15-21	p.?	-				
<i>USH2A</i>	34-38	Deletion Exon 34-38	p.?	-				

In der Tabelle sind alle *neuen* Mutationen (Mutationen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse im Rahmen der vorliegenden Arbeit im Mai 2019 noch nicht in der Literatur beschrieben waren) von Patienten mit vollständiger Diagnosestellung, die als krankheitsursächlich angesehen werden, aufgeführt. Tabellenlegende analog zu Tabelle 7 und Tabelle 9.

3.7 Vergleich der Untersuchungsergebnisse von Patienten mit Verdacht auf RP, LCA und Usher-Syndrom

Betrachtet man die Untersuchungsergebnisse der drei Subkohorten RP, LCA und Usher-Syndrom, kann man feststellen, dass mit den unterschiedlichen Methoden auch unterschiedliche diagnostische Aufklärungsquoten erreicht wurden. Die NGS-basierten Genpaneluntersuchungen zeigten eine Überlegenheit gegenüber der Microarray-Analyse, da hier nur gezielt nach bestimmten bekannten Mutationen gesucht wurde, aber auch gegenüber Untersuchungen mit dem RetChip sowie der Sanger-Sequenzierung einzelner Gene. Bei 462 von allen 1150 Patienten konnte eine molekulargenetische Diagnose gestellt werden (40,2 %). Betrachtet man die gesamte Kohorte, waren Varianten im Gen *USH2A* am häufigsten ursächlich. Das genetische Spektrum der drei HNDs ist stets heterogen, allerdings ist diese Heterogenität bei RP am stärksten ausgeprägt (Abbildung 16A). Es zeigt sich außerdem, dass die Gene *CRB1*, *RPE65* und *USH2A* sowohl mit RP, also auch mit LCA oder dem Usher-Syndrom assoziiert sind (Abbildung 16A).

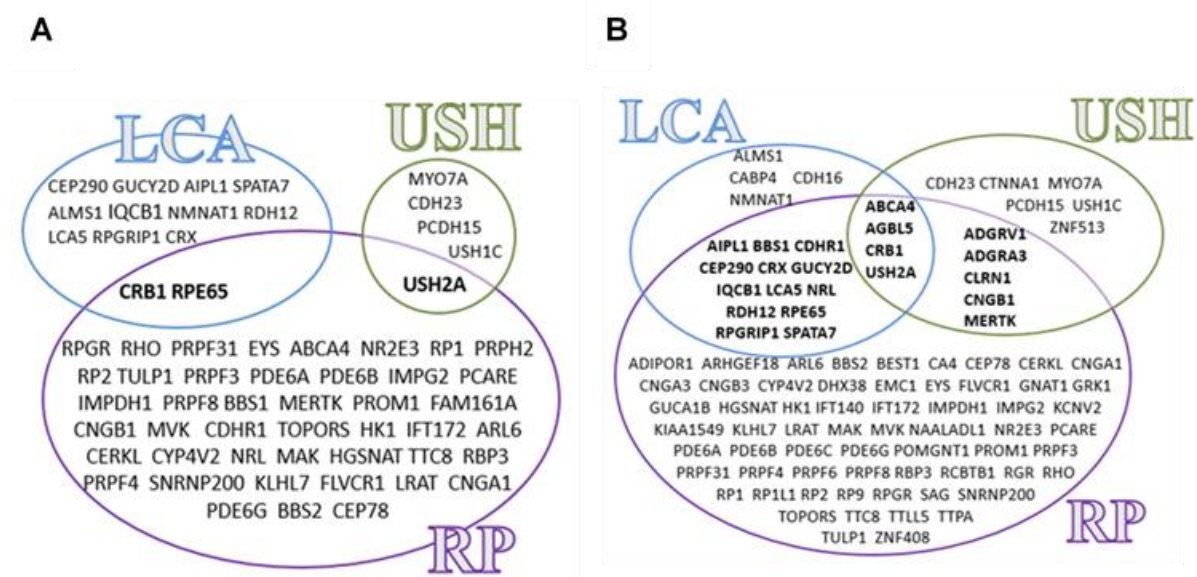


Abbildung 16 Überlappungen im genetischen Spektrum von LCA, RP und dem Usher-Syndrom

(A) Venn Diagramm des genetischen Spektrums bei gelösten Fällen. Gene, die bei mehreren HNDs vorkamen, wurden hervorgehoben. (B) Venn Diagramm mit Genen, in denen klinisch relevante Varianten (Variante unklarer Signifikanz, wahrscheinlich pathogen und pathogen) identifiziert wurde.

In Abbildung 16B werden die Überlappungen des genetischen Spektrums aller möglicherweise klinisch relevanten Varianten, also die Varianten unklarer Signifikanz, wahrscheinlich pathogene sowie pathogene Varianten einschließen, dargestellt. Es wird deutlich, dass in vielen weiteren Genen potenziell pathogene Varianten identifiziert wurden, und dass unterschiedliche Varianten in einem Gen zu einer unterschiedlichen klinischen Ausprägung führen können. So wurden möglicherweise klinisch relevanten Varianten in den Genen *ABCA4*, *AGBL5*, *CRB1* und *USH2A* sowohl bei Patienten mit klinischem Verdacht auf RP, LCA und dem Usher-Syndrom identifiziert. Weitere Überschneidungen gibt es jeweils zwischen RP und LCA oder RP und dem Usher-Syndrom (Abbildung 16B).

3.8 *USH2A* im Kontext von Retinitis pigmentosa und Usher-Syndrom Typ 2

In der vorliegenden Kohorte wurde bei insgesamt 90 Patienten eine *USH2A*-assoziierte RP oder ein *USH2A*-assoziiertes Usher-Syndrom diagnostiziert, womit sie die größte Subgruppe dieser Kohorte bildet. Bei 36 Fällen handelt es sich um RP-Patienten, während die restlichen 54 Patienten am Usher-Syndrom leiden. Schließt man zusätzlich die *unklar III*-Fälle mit ein (4 Usher-Syndrom, 8 RP), so konnte bei insgesamt 102 von 1150 Patienten (8,9 %) die Diagnose *USH2A*-assoziierte Retinitis pigmentosa oder Usher-Syndrom molekulargenetisch gesichert werden. Derzeit ist noch ungeklärt, weshalb manche Patienten mit pathogenen, biallelischen *USH2A*-Mutation Retinitis pigmentosa entwickeln und andere Patienten das Usher-Syndrom. Dazu sollen im Folgenden die häufigen Varianten gegenübergestellt (Tabelle 12) und der Schweregrad der Mutationen verglichen werden (Tabelle 13).

Insgesamt 48 Patienten sind Träger der pathogenen Variante p.(Glu767Serfs*21), welche in der europäischen Kontrollbevölkerung bei 0,11 % der Probanden auf gnomAD vorkommt. Damit ist die Variante im Vergleich zu anderen Stoppmutationen häufig in der Kontrollbevölkerung und auch in der vorliegenden Kohorte vor.

Während diese Variante beim Usher-Syndrom am häufigsten vorkommt, stellt die *missense* Variante p.(Cys759Phe) bei RP mit 14 Trägern die häufigste Sequenzabweichung dar. Eine weitere häufige Variante bei Patienten mit dem

Ergebnisse

Usher-Syndrom ist die Stopp-Mutation p.(Trp3955*), welche bei 21 Patienten mit dem Usher-Syndrom und sieben Patienten mit RP vorkam. und mit einer Frequenz von 0,02 % in der Kontrollbevölkerung vorkam.

Tabelle 12 häufige USH2A-Varianten

Basenveränderung	Aminosäure-veränderung	Usher-Syndrom	Retinitis pigmentosa	AF NFE [%]
c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	34	14	0,11
c.11864G>A	p.(Trp3955*)	21	7	0,02
c.920_923dupGCCA	p.(His308Glnfs*16)	11	3	0,01
c.653T>A	p.(Val218Glu)	10	0	0,01
c.10561T>C	p.(Trp3521Arg)	10	3	0
c.2276G>T	p.(Cys759Phe)	2	14	0,14

Varianten, die bei ≥ 10 Patienten mit RP oder USH detektiert wurden. Bei homozygotem Auftreten der Varianten wurden diese einmal berücksichtigt. AF NFE, Allelfrequenz der nicht-finnischen Europäer in gnomAD.

Um den Schweregrad der Sequenzveränderungen zwischen RP und dem Usher-Syndrom zu vergleichen, wurden die Patienten im Rahmen der vorliegenden Arbeit gemäß dem Genotyp in drei Gruppen eingeteilt (Tabelle 13). In der Gruppe „schwer“ befinden sich Träger zweier Funktionsverlustmutationen, dazu zählen *nonsense* Mutationen, Spleißmutationen sowie *CNV*-Varianten. In der Gruppe „mittelschwer“ wurden Träger von je einer Funktionsverlustmutation und einer Mutation, die nicht zu dieser Gruppe zählt. In der Gruppe „moderat“ sind nur Patienten mit *missense*-Varianten, *inframe*-Mutationen sowie synonyme Varianten aufgeführt.

Tabelle 13 Schweregrad des Genotyps bei USH2A-assoziiierter RP oder Usher-Syndrom

Genotyp	Usher-Syndrom	RP
schwer	39	4
mittelschwer	14 (16)	26 (31)
moderat	1 (3)	6 (9)
insgesamt	54 (58)	36 (44)

Zunächst wird die Anzahl von Patienten mit vollständiger Diagnose angegeben, in Klammern dahinter die Zahl der Fälle unter Berücksichtigung der *unklar III* Fälle.

Ergebnisse

Tabelle 13 zeigt, dass 39 der 54 Patienten (72,2 %) mit gesichertem *USH2A*-assoziiertem Usher-Syndrom (*gelöste Fälle*) Träger zweier Funktionsverlustmutationen sind. Im Gegensatz dazu wurde bei 26 der 36 Patienten (72,2 %) mit gesicherter *USH2A*-assoziiierter Retinitis pigmentosa nur eine Funktionsverlustmutation nachgewiesen.

Ein Chi-Quadrat-Test wurde zwischen den beiden Erkrankungsgruppen und der Verteilung des Schweregrads der Genotypen durchgeführt und es konnte nachgewiesen werden, dass die Verteilung der Patienten in den Kategorien schwerer, mittelschwerer und moderater Genotyp je nach Erkrankung signifikant verschieden ist. Es ergibt sich $p < 0,001$ sowohl bei den gelösten Fällen χ^2 (2, $N = 90$) = 33,39, $p = 5,66 \times 10^{-8}$ und unter Berücksichtigung der *unklar III* Fälle χ^2 (2, $N = 102$) = 35,01, $p = 2,5 \times 10^{-8}$. Aufgrund dieser Resultate kann vermutet werden, dass der Schweregrad der Mutationen einen Einfluss auf die Ausbildung des Phänotypen Retinitis pigmentosa oder Usher-Syndrom Typ 2 hat.

3.9 Fallbeispiele

Aus der Gesamtkohorte wurden 5 Patienten (A-F) zur genaueren Beschreibung des Geno- und Phänotyps sowie gegebenenfalls durchgeführten Segregationsanalysen ausgewählt.

Patient A (Patienten-ID: 20826) ist unbekannter Herkunft und wurde im Alter von 15 Jahren zur Abklärung der Verdachtsdiagnose Retinitis pigmentosa zur genetischen Diagnostik überwiesen. Bei ihm war ein beidseitiger Visus von ca. 0,1 (bestkorrigiert, dezimal) und eine konzentrische Einengung des Gesichtsfeldes auf ca. 5° bei der Marke III/4 bekannt. Die genetische Untersuchung mit dem Panel RP43 auf der IonTorrent™ PGM-Plattform ergab zwei heterozygote Mutationen im Gen *TULP1*. Bei einer handelte es sich um die Spleißmutation c.349+2T>C, die weder publiziert noch der gnomAD-Datenbank bekannt war. Die zweite Variante c.1102G>T p.(Gly368Trp) ist eine bereits einmal in der Fachliteratur bei einem Patienten aus konsanguiner Ehe mit Leberscher kongenitaler Amaurose beschriebene *missense* Mutation (Hanein et al. 2004). Die drei Programme SIFT, Polyphen2 und MutationTaster sagten negative Auswirkungen der c.1102G>T Mutation auf die

Ergebnisse

Struktur oder die Funktion des Genprodukt voraus. Des Weiteren kommt die c.1102G>T Mutation in der Datenbank gnomAD bei nur einer einzigen von über 100.000 Personen in der europäischen Kontrollbevölkerung heterozygot vor und ist damit äußerst selten. Daher sind die beiden Varianten nach den ACMG-Empfehlungen als wahrscheinlich pathogen oder pathogen einzustufen. Die Überprüfung der zusammengesetzten Heterozygotie ergab, dass je ein Elternteil (A-1 und A-2) heterozygoter Träger einer Variante ist, und somit die beiden Varianten bei Patient A in *trans* vorliegen. Die ebenfalls betroffene Schwester des Patienten (A-3) ist ebenfalls heterozygote Trägerin der beiden beschriebenen Varianten im Gen *TULP1*. Abschließend konnte somit die Diagnose *TULP1*-assoziierter Retinitis pigmentosa in der Familie von Patient A molekulargenetisch gesichert werden.

Der aus Deutschland stammende **Patient B** (17313) wurde im Alter von 18 Jahren zur molekulargenetischen Diagnostik überwiesen, wobei das Auftreten erster Symptome als „früh“ angegeben war und der Visus beidseits 0,5 betrug. Aufgrund der beiden Differentialdiagnosen LCA oder RP wurde 2010 zunächst eine LCA-Microarray-Analyse durchgeführt, bei der im Gen *RPE65* die Variante c.1102T>C p.(Tyr368His) homozygot festgestellt wurde, welche bereits bei mehreren Patienten mit LCA oder Retinitis pigmentosa in verschiedenen Studien als pathogen beschrieben wurde (Thompson et al. 2000; Preising et al. 2007; Ripamonti et al. 2014). Die Variante *RPE65* c.1102T>C wurde zusätzlich in funktionellen Studien hinsichtlich der Proteinfunktion untersucht, aus denen sich eine Veränderung der Isomerase-Aktivität des am Retinoid-Zyklus teilnehmenden RPE65-Proteins ergab (Jin et al. 2005; Takahashi et al. 2006; Li et al. 2014).

Jahre später wurde die Cousine von Patient B (B-1: 23867) zur molekulargenetischen Testung überwiesen, die bereits im 4. Lebensmonat (LM) mit einem Nystagmus ophthalmologisch auffällig wurde, der sich innerhalb weniger Monate wieder zurückbildete. Ab dem 10. LM bemerkten die Eltern von B-1 eine schlechte Nachtsicht. Bei einer augenärztlichen Untersuchung im Alter von 2 Jahren konnten folgende Befunde festgestellt werden: Der Visus von B-1 betrug beidseits 0,1, ihr Fundus war bis auf feine Pigmentunregelmäßigkeiten unauffällig und das ERG war bei Dunkel- sowie Helladaption mit niedrigen Amplituden nachweisbar. Bei der gezielten Untersuchung des Gens *RPE65* wurde neben der familiär bereits bekannten Variante p.(Tyr368His), die intronische Variante c.95-6T>G heterozygot

Ergebnisse

identifiziert und als Variante unklarer Signifikanz eingestuft. Diese intronische Variante kommt in gnomAD nicht vor und ist daher sehr selten. Um die Auswirkungen der Variante c.95-6T>G auf die nächste Spleißstelle einzuschätzen, wurde die Alamut® Genova Workbench zur Abfrage der Programme MaxEntScan, NNSPLICE und SpliceSiteFinder verwendet, womit eine Schwächung der Akzeptorstelle von Exon 2 sechs Basenpaare *downstream* von im Durchschnitt 39 % vorausgesagt wurde. Während das Programm SpliceSiteFinder eine Schwächung um 100 % berechnet, ist nach Berechnung des Programms NNSPLICE die Schwächung der Akzeptorstelle mit 18,6 % deutlich weniger stark ausgeprägt: der Algorithmus von MaxEntScan wiederum sagt eine 59,4 % Schwächung der Spleißstelle voraus. In der Literatur ist die c.95-6T>G Variante nicht beschrieben, allerdings wurde eine ähnliche Variante im Gen *RPE65* c.95-3C>G, bei drei an LCA erkrankten Patienten mit klinisch früher Beteiligung der Zapfen einer Familie aus dem Jemen mit LCA als pathogen beschrieben (Jakobsson et al. 2014). Patient B ist nicht Träger der Variante *RPE65* c.95-6T>G.

Das Beispiel zeigt, dass die klinische Symptomatik auch innerhalb einer Familie nicht immer eindeutig für ein Krankheitsbild ist, sondern Hinweise für RP oder LCA vorliegen können. Außerdem ist es überraschend, dass bei einer Familie mit zwei erkrankten Familienmitgliedern mehrere unterschiedliche klinisch relevante Mutationen in einem Gen vorhanden sind. Neben der Testung der Eltern von B-1 zur Bestätigung der *trans*-Stellung der beiden nachgewiesenen Mutation, wären Splice-Assays notwendig, um die vermutete Pathogenität der intronischen Variante c.95-6T>G zu bestätigen.

Patientin C (22990) ist eine italienische Patientin, die im Alter von 31 Jahren mit Verdacht auf autosomal dominante oder X-chromosomal vererbte Retinitis pigmentosa zur genetischen Diagnostik überwiesen wurde. Zwei ihrer drei Kinder (C-1 und C-2) seien laut den Angaben des Anforderungsformulars ebenfalls an RP erkrankt. Weitere Informationen zur klinischen Ausprägung der Erkrankung waren nicht verfügbar. Zunächst wurden bei Patientin C die Gene *USH2A* und *RPGR* inklusive der Region ORF15 mittels Sequenzierung nach Sanger untersucht. Dabei wurden die zwei heterozygoten Varianten unklarer Signifikanz *USH2A* p.(Ile1621Val) und *RPGR* p.(Ala365Val) festgestellt. Die Untersuchung wurde mit dem Genpanel RP54 auf der IonTorrent™ PGM Plattform durchgeführt, bei der eine homozygote

Ergebnisse

Deletion von vier Basen im Gen *IMPG2* c.1578_1581del, die zu einer Leserasterverschiebung und der vorzeitigen Bildung eines Stoppcodons führen p.(Ser527Leufs*28), und eine *missense* Mutation im Gen *CRX* identifiziert wurden (Tabelle 14). Daher kann bei Patientin C insgesamt von einer *IMPG2*-assoziierten RP ausgegangen werden. Pathogene Varianten im Gen *IMPG2* sind laut OMIM (*607056; <https://www.omim.org/>) für autosomal dominant vererbte vitelliforme Makuladystrophie und autosomal rezessiv vererbte Retinitis Pigmentosa bekannt (Bandah-Rozenfeld et al. 2010; Meunier et al. 2014).

Tabelle 14 Genotypen von Familie C

Gen	p.pos	ACMG	Mutter, Pat. C Erkrankt	Tochter (C-1) erkrankt (?)	Sohn (C-2) nicht erkrankt
CYP4V2	p.(Arg233Thr)	VUS	n.u.	het	k.T.
CRX	p.(Tyr142Cys)	VUS	Het	het	k.T.
IMPG2	p.(Ser527Leufs*28)	p	Hom	het	het
RPGR	p.(Ala365Val)	VUS	het	het	k.T.
USH2A	p.(Ile1621Val)	VUS	het	het	k.T.

p.pos bezeichnet die mutmaßliche Veränderung der Aminosäuresequenz, in der Spalte ACMG wird die Einschätzung der Variante gemäß den ACMG-Empfehlungen gegeben. p, pathogene Variante; VUS, Variante unklarer Signifikanz; n.u., nicht untersucht; het, heterozygot; hom, homozygot; k.t, kein Träger.

Bei der Tochter von Patientin C (C-1, 27952), die in einer anderen Augenklinik vorstellig war als die Mutter, gibt ein augenärztlicher Befund der Elfjährigen eine konzentrische Gesichtsfeld-Einschränkung auf ca. 10° und einen Visus von 0,32 beidseits an. Im Alter von zwölf Jahren gibt die Tochter von C an, nachtblind zu sein, doch die funduskopische Untersuchung zeigte einen physiologischen Normalbefund. Die Genpaneluntersuchung mit dem Panel RP91 ergab, dass die Patientin C-1 heterozygote Trägerin der pathogenen *IMPG2* c.1578_1581del Variante ist, doch es konnten keine weiteren klinisch relevanten Varianten im *IMPG2*-Gen identifiziert werden. Zusätzlich ergab die Genpaneluntersuchung, dass C-1 ebenfalls Trägerin der drei Varianten unklarer Signifikanz in den Genen *CRX*, *RPGR* und *USH2A* ist, welche zuvor schon bei ihrer Mutter (Patientin C) festgestellt wurden (Tabelle 14). Zusätzlich wurde eine weitere Variante unklarer Signifikanz im Gen *CYP4V2*

Ergebnisse

p.(Arg233Thr) bei C-1 identifiziert. Die molekulargenetische Ursache der Erkrankung von C-1 ist unklar, möglicherweise ist die Variante unklarer Signifikanz im Gen *RPGR* p.(Ala365Val) für die Erkrankung von C-1 verantwortlich.

Bei einer erneuten Befragung des betreuenden Ophthalmologen, äußerte dieser Zweifel an der klinischen Diagnose von Retinitis pigmentosa bei Patientin C-1, da wiederholt durchgeführte ERG-Untersuchungen sowie die Fundusuntersuchung konstant unauffällig waren. Die Visus- und Gesichtsfeldbestimmung sind Verfahren, die sehr von der Kooperation des Patienten abhängen und gerade im Kindesalter starken Schwankungen unterliegen. Insgesamt ist die klinische Diagnose bei der Tochter von Patientin C unklar. Der vermeintlich betroffene Sohn von Patientin C (C-2) sei laut dem betreuenden Arzt nicht erkrankt. Die Untersuchung von C-2 auf Anlageträgerschaft der familiären Mutationen ergab, dass er kein Träger der *RPGR* c.1094C>T Variante ist, weshalb weiterhin keine Aussage bezüglich der Pathogenität dieser Variante getroffen werden kann.

Dieses Fallbeispiel illustriert zwei Schwierigkeiten bei der Interpretation der Ergebnisse molekulargenetischer Diagnostik: Zum einen ist in einem Einsendelabor meist nur wenig über den klinischen Phänotyp der Patienten bekannt oder es liegen lücken- und fehlerhafte Informationen vor, zum anderen werden bei einer umfangreichen Genpanel-Untersuchung häufig mehrere Varianten unklarer Signifikanz identifiziert, wie in diesem Fall die Varianten in den Genen *CRX*, *CYP4V2*, *USH2A* und *RPGR*. Das bringt die Schwierigkeit mit sich, dass die mögliche klinische Relevanz der einzelnen Varianten trotz den AMCG-Bewertungskriterien schwierig einschätzbar ist.

Patientin D (25296) wurde im Alter von 38 Jahren mit Verdacht auf Retinitis Pigmentosa zur molekulargenetischen Diagnostik überwiesen. Die bei Patientin D durchgeführte FAF-Untersuchung zeigte einen deutlichen hyperautofluoreszenten Ring sowie periphere Pigmentkörperchen (Abbildung 17A). Anhand der OCT-Aufnahmen waren eine unauffällige Makularegion und Pigmenteinlagerungen in Peripherie der Netzhaut ersichtlich (Abbildung 17A). Die molekulargenetische Untersuchung bei Patientin D wurde mittels des Genpanel RP82 mit der Illumina MiSeq Plattform durchgeführt. Dabei wurde die Variante c.528-41_528-9del im Intron 6 des Gens *PRPF31* detektiert, die in der gnomAD-Datenbank nicht verzeichnet ist, und zunächst aufgrund fehlender weiterer Evidenzen als VUS eingestuft wurde.

Ergebnisse

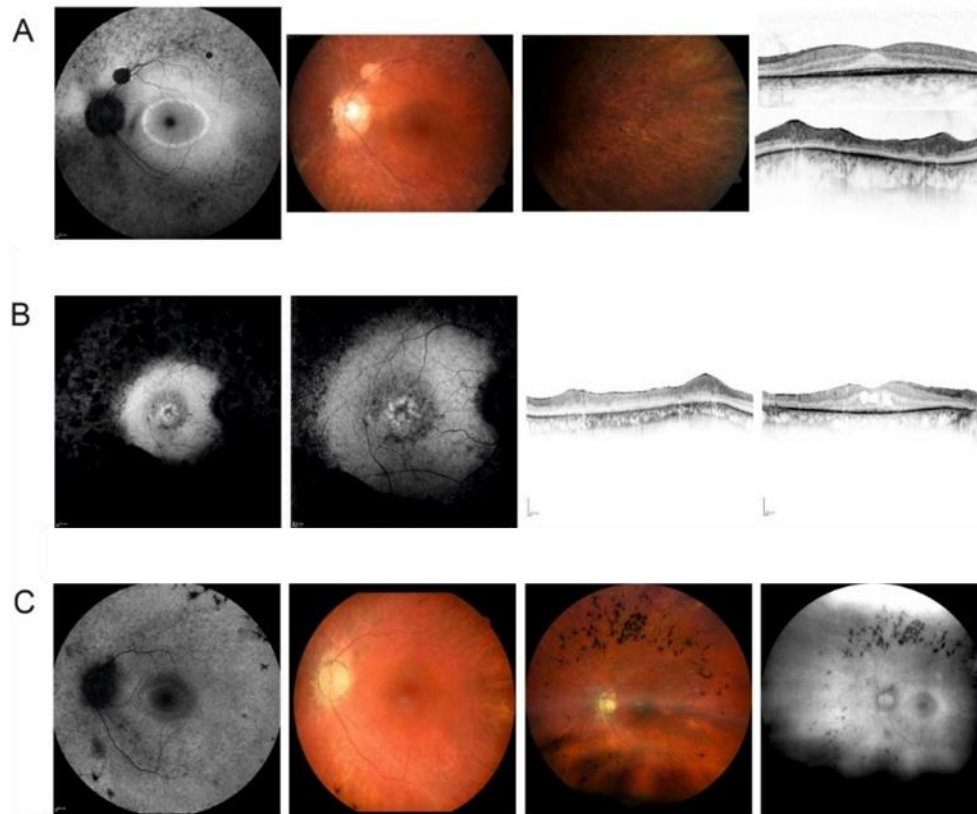


Abbildung 17 Aufnahmen von drei Patienten mit der pathogenen Varianten *PRPF31* c.528-41_528-9del

Nur ein Auge wurde gezeigt, da die Befunde symmetrisch waren. **A:** Patientin D, Aufnahmen des linken Auges im Alter von 39 Jahren, von links nach rechts FAF, Farbfundus der Makularegion und der Peripherie, ganz rechts 2 OCT-Aufnahmen, oben die Makularegion und unten eine Aufnahme aus der Peripherie. **B:** Patientin D-1 Aufnahmen des linken Auges im Alter von 62 Jahren, FAF-Aufnahmen ganz links 35°Aufnahmen, und ein FAF-Bild der Makularegion, ganz rechts OCT-Aufnahmen. **C:** Patient E, Aufnahmen des linken Auges im Alter von 35 Jahren. von links nach rechts BluePeak Blue-Laser-Autofluoreszenz (BAF), daneben Farbaufnahmen des Fundus, ganz rechts zwei Weitwinkelaufnahmen (133°) in Farbe und ganz rechts FAF. Die Bilder wurden freundlicherweise von Dr. K. Hufendiek und Prof. S. Liakopoulos zur Verfügung gestellt.

Nach der Untersuchung der ebenfalls erkrankten 62-jährigen Mutter von Patientin D (D-1), die Trägerin dieser Variante ist, erhärtete sich der Verdacht der klinischen Relevanz der Variante. Der augenärztliche Befund von D-1 zeigt eine weit fortgeschrittene Pigmentierung der Netzhaut, wobei ein kleines Restareal in der Makularegion ohne Pigmentierung verbleibt (Abbildung 17B). Die OCT-Aufnahmen von D-1 zeigen die Atrophie der Netzhaut und eine Ödembildung im Bereich der Makula (Abbildung 17B). Vergleicht man die ophthalmologischen Aufnahmen von

Ergebnisse

Tochter und Mutter, kann man das Fortschreiten der Erkrankung bei der Mutter im Vergleich zu Aufnahmen der Tochter beobachten.

Außerdem wurde die Variante *PRPF31* c.528-41_528-9del bei einem weiteren nicht mit Patientin D verwandten Patienten (Patient E) im Rahmen von molekulargenetischer Diagnostik bei klinischem Verdacht auf Zapfen-Stäbchen-Dystrophie entdeckt. Der Patient E gibt Probleme mit der Nachtsicht seit dem Grundschulalter an und beschreibt zusätzlich ein Flimmern und Rauschen des Bildes. Im ERG zeigten sich skotopisch und photopisch erloschene Antworten. Im Widerspruch dazu steht jedoch der berichtete Visus von 0,8 beidseitig. Funduskopisch zeigten sich periphere Knochenkörperchen, eine wachsgelbe Papille und enge Gefäße, was einem RP-typischen Fundus entspricht. In der FAF fiel ein hyperautofluoreszenter Ring um die Makularegion auf (Abbildung 17C), doch im Vergleich zu Patientin D und ihrer Mutter ist der hyperfluoreszenten Ring in der FAF-Aufnahme und die Pigmentierung in der Peripherie der Netzhaut bei Patient E weniger stark ausgeprägt. Um herauszufinden, ob die Variante c.528-41_528-9del im Intron 6 des *PRPF31*-Genes einen Effekt auf das korrekte Spleißen hat, wurde im Diagnostiklabor des Instituts für Humangenetik eine RT-PCR (Reverse Transkriptase-Polymerasenkettenreaktion) durchgeführt. Die RT-PCR Analyse von Patienten-RNA zeigte, dass aufgrund der c.528-41_528-9del Mutation die verbleibende intronische Sequenz nicht gespleißt wird (Abbildung 18).

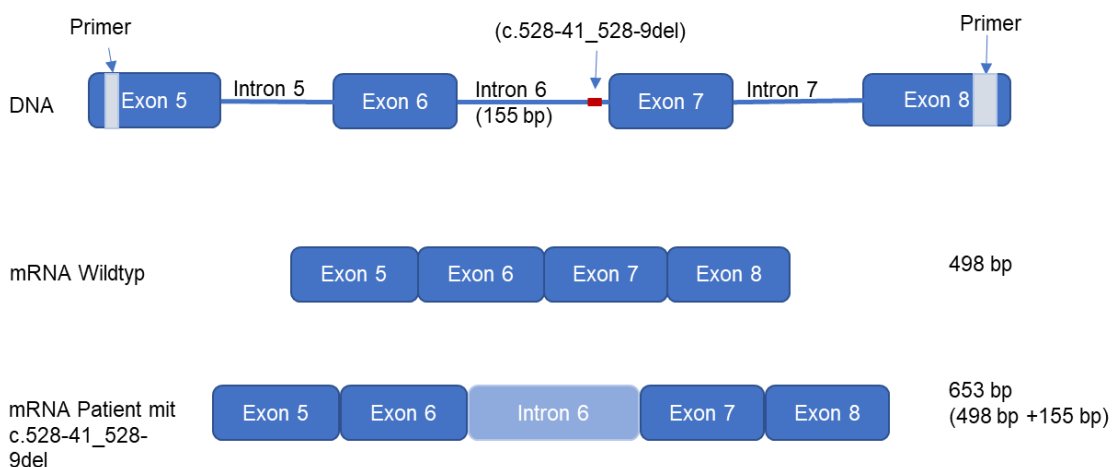


Abbildung 18 **Auswirkung der intronischen *PRPF31* Deletion c.528-9_c.428-41del auf das Spleißverhalten**

Schematische Darstellung der Exone 5-8 des Gen *PRPF31* vor und nach dem Spleißen des Wildtyps und von mRNA des betroffenen Patienten mit der Varianten c.528-41_528-9del.

Ergebnisse

Patientin F (27925) mit klinischem Verdacht auf Retinitis pigmentosa war bei Zusendung zur Diagnostik 57 Jahre alt. Der Stammbaum von Patientin F in Abbildung 19 zeigt, dass auch die Großmutter (F-1), die Cousine (F-2) und die Tochter (F-3) von Patientin F an Retinitis pigmentosa erkrankt waren.

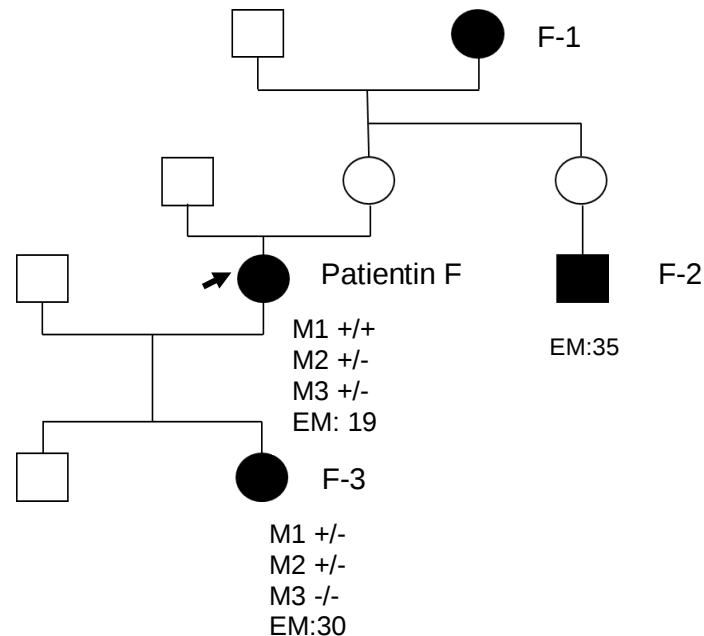


Abbildung 19 **Stammbaum Patientin F**

Der Pfeil markiert die Indexpatientin F. EM, Erstmanifestationsalter; M1, *BBS1* c.1169T>G p.(Met390Arg); M2, *NR2E3* c.205G>A p.(Gly69Ser); M3, *USH2A* c.2299delG p.(Glu767Serfs*21). Ein (+) bedeutet, dass der Patient die Variante trägt, ein (-) steht für den Wildtyp.

Mit den Genpanel RP91 wurden bei Patientin F Mutationen in drei verschiedenen Genen identifiziert. Als krankheitsverursachend wird bei dieser Patientin die homozygote *BBS1*-Variante c.1169T>G p.(Met390Arg) (M1 in Abb. 20), die bereits bei Patienten mit dem Bardet-Biedl-Syndrom oder nicht-syndromaler Retinitis pigmentosa beschrieben ist, angesehen (Estrada-Cuzcano et al. 2012). Zusätzlich wurden die Varianten *NR2E3* c.205G>A p.(Gly69Ser) (M2 in Abb. 20) und c.2299delG p.(Glu767Serfs*21) im Gen *USH2A* (M3 in Abb. 20) heterozygot identifiziert. Anschließend wurde bei der Tochter von Patientin F (F-3) die Gene der familiär bekannten Mutation *BBS1*, *NR2E3* und *USH2A* mit der Sequenzierung nach Sanger analysiert, wobei bei F-3 ausschließlich die pathogene *BBS1*-Variante heterozygot nachgewiesen werden konnte. Fraglich ist die Relevanz der Variante

NR2E3 p.(Gly69Ser), welche in dieser Arbeit aufgrund fehlender weiterer Evidenzen als Variante unklarer Signifikanz verbleibt.

Leider konnten zur Patientin F und ihrer Tochter weder klinische Daten erhoben noch weitere betroffene Familienangehörige untersucht werden. Damit bleibt die genetische Basis der Erkrankung bei der Tochter von Patientin F unklar. Dieses Beispiel zeigt, dass trotz moderner Verfahren und mehreren betroffenen Familienmitgliedern eine klinische Verdachtsdiagnose nicht molekulargenetisch aufgeklärt werden kann.

3.10 Selten beschriebene Gene

Im Zuge der stetigen Forschung im Bereich der HNDs werden neue Gene entdeckt, die mit unterschiedlichen Formen von Netzhautdystrophien assoziiert sind. Allerdings stellen Varianten in Genen, über deren Funktion noch nicht viel bekannt ist und in denen bisher wenige krankheitsverursachende Varianten beschrieben wurden, eine Schwierigkeit für den Bewertenden dar. Im Folgenden sollen Fallbeispiele von Patienten mit Varianten in bis heute selten beschriebenen Genen vorgestellt werden, wofür die Gene *ARL6*, *HK1*, *KLHL7*, *CEP78* und *IFT172* ausgewählt wurden.

Das Gen *ARL6* (ADP-Ribosylation factor-like 6) wurde erstmals im Rahmen des Bardet-Biedl-Syndrom 3 (BBS3) beschrieben. Zunächst wurde über Homozygosity-Mapping ein Locus auf Chromosom 3 identifiziert, woraufhin durch vergleichende Genomanalysen verschiedener Spezies schließlich das Gen *ARL6* zugeordnet wurde (Chiang et al. 2004; Fan et al. 2004). Bis heute sind wenige Familien mit BBS3 bekannt, und bei einer saudi-arabischen Familie und einem mexikanischen Patienten wurde *ARL6*-assoziierte nicht-syndromale Retinitis pigmentosa beschrieben (Aldahmesh et al. 2009; Abu Safieh et al. 2010; Zenteno et al. 2020).

In der Gesamtkohorte der vorliegenden Arbeit (n=1150) konnten zwei Patienten mit *ARL6*-assoziiertem RP diagnostiziert werden. Einer der beiden ist ein türkisch-stämmiger Patient (Patient G: 28686) mit Erstmanifestation im Grundschulalter. Er trägt die *missense* Variante *ARL6* c.361C>T p.(Arg121Cys), eingestuft als wahrscheinlich pathogen, homozygot, ohne dass in seiner Familie eine Verwandtenehe bekannt ist. Im Alter von sechs Jahren bemerkte der Patient G einen

Ergebnisse

fortschreitenden Verlust des peripheren Gesichtsfeldes und eine Visusminderung. Der Visus betrug bei einer augenärztlichen Untersuchung im Alter von 12 Jahren 0,1 links und 0,05 rechts. Die FAF-Aufnahmen weisen einen Sektor mit starker Pigmentierung im unteren Bereich der Netzhaut auf (Abbildung 20A). Die OCT-Aufnahmen zeigen eine Verdünnung der äußeren Körnerschicht und einen Verlust der Photorezeptoren sowie des Pigmentepithels (Abbildung 20B). Dies korreliert auch mit der Hypofluoreszenz der Makula in Abbildung 20 A. Außer einem Stilling-Türk-Duane-Syndrom Typ 1 nach Kaufmann, das eine Abduktionsschwäche des Auges hervorruft, waren keine weiteren syndromalen Kennzeichen, die auf das Bardet-Biedl-Syndrom hinweisen würden, auffällig.

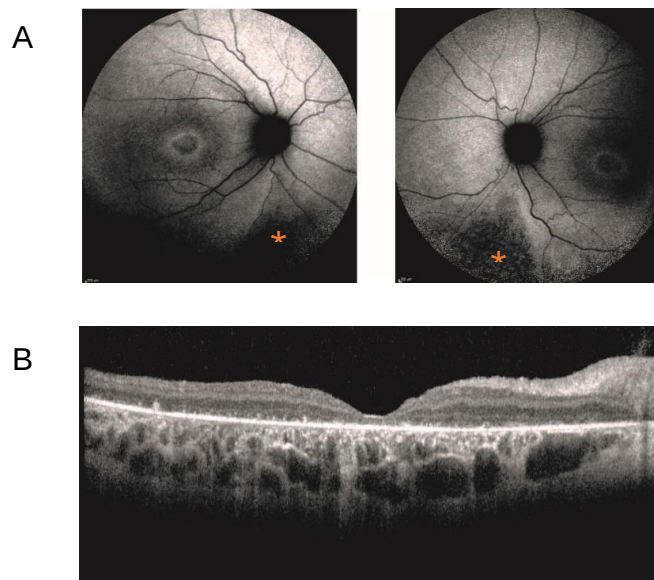


Abbildung 20 **FAF- und OCT-Aufnahmen von Patient G mit *ARL6*-assoziiierter RP**

(A) FAF-Aufnahmen rechts und links Der orange Stern (*) markiert hyperpigmentierte Region. (B) OCT-Aufnahme der Makularegion.

In der Publikation von Abu Safieh et al. aus dem Jahr 2010 wurde der klinische Phänotyp der saudi-arabischen Familie, in welcher bei einer konsanguinen Ehe vier der fünf Kinder von RP betroffen sind, mit nicht-syndromaler *ARL6*-assoziiierter Retinitis pigmentosa hinsichtlich eines Vorliegens von Merkmalen eines Bardet-Biedl-Syndroms untersucht. Dabei wurde erneut festgestellt, dass die vier Betroffenen in dieser Familie keine phänotypischen Anzeichen des Bardet-Biedl-Syndroms aufweisen. Der Jüngste der vier Geschwister (ein Mann und drei Frauen) ist 22 Jahre

Ergebnisse

und die Älteste 30 Jahre alt. Leider wurden keine weiteren Angaben zum Verlauf der Augenerkrankung der vier Geschwister gemacht, die einen Vergleich mit dem Krankheitsverlauf von Patient G zugelassen hätten (Abu Safieh et al. 2010). Auch in der mexikanischen Studie wurden bei dem betroffenen Patienten und seinen drei ebenfalls erkrankten Geschwistern keine Anzeichen für ein BBS festgestellt und der Beginn der Erkrankung mit vier Jahren angegeben (Zenteno et al. 2020).

Eine weitere Trägerin zweier pathogener *ARL6*-Mutationen ist eine italienische Patientin (Patientin H, 26084), die im Alter von 26 Jahren molekulargenetisch getestet wurde und über die keine Informationen zum klinischen Phänotyp verfügbar waren. Die Spleißvariante c.186-2A>C und die *Missense* Variante c.294T>G p.(Asp98Glu) wurden bei einer Untersuchung mit dem Genpanel RP83 gefunden.

Alle hier beschriebenen Varianten im Gen *ARL6*, das intrazellulär im ziliären Transport eine Rolle spielt, sind *neue* Mutationen (Chou et al. 2019).

Das Gen *HK1* (Hexokinase 1) kodiert für eine Hexokinase, die im Glukose-Metabolismus die Phosphorylierung von Glukose zu Glukose-6-Phosphat katalysiert und vor allem in neuronalen Geweben und Blutzellen exprimiert wird (Bianchi et al. 1997). Die Datenbank OMIM sind vier unterschiedliche Phänotypen verzeichnet, die mit Mutationen im Gen *HK1* assoziiert sein können: Hämolytische Anämie, neurologische Entwicklungsstörung mit Seh- und Gehirndefekten, hereditäre Neuropathie von Motorneuronen und sensiblen Neuronen oder Retinitis pigmentosa (RP79) (<https://www.omim.org/entry/142600>, zugegriffen am 18.05.2024). Im Jahr 2014 wurde von zwei unabhängigen Forschungsgruppen die Variante *HK1* c.2539G>A p.(Glu847Lys) als krankheitsverursachende Variante bei autosomal dominanter RP beschrieben und später zusätzlich auch bei Patienten mit autosomal dominanter Makuladystrophie und Zapfen-Stäbchen-Dystrophie identifiziert (Wang et al. 2014; Sullivan et al. 2014; Yuan et al. 2017). Außerdem wurde in einer weiteren Kohortenstudie aus Tübingen, bei der WGS in der Routinediagnostik bei 1000 Patienten in der Routinediagnostik angewendet wurde, bei zwei Patienten eine *HK1*-assoziierte Retinitis pigmentosa beschrieben ohne dass genauer auf den Phäno- oder Genotypen der Patienten eingegangen wird (Weisschuh et al. 2024). In der vorliegenden Kohortenstudie wurde bei zwei aus Deutschland stammenden RP-Patienten (Patient I: 28526; Patient J: 26275), die nicht miteinander verwandt sind, die bereits beschriebene *HK1* Variante c.2539G>A p.(Glu847Lys) mittels

Ergebnisse

Genpanelanalyse (RP83/ RP91) festgestellt. In Tabelle 15 werden die augenärztlichen Befunde dieser beiden Patienten, die Träger der Mutation *HK1* p.(Glu847Lys) sind, verglichen.

Tabelle 15 Klinischer Phänotyp zweier RP-Patienten mit *HK1* p.(Glu847Lys)

Patient	I (28526)	J (26275)
EM	40 Jahre; bewegliche Lichtpunkte auf beiden Augen	21 Jahre; langsam progrediente Visusminderung in Schüben
gen. U.	40 Jahre	57 Jahre
Visus	k.A.	Ferne: Handbewegung; Nähe: nicht möglich
ERG	leicht reduziert	skotopisch: auf 45 % reduziert; photopisch: auf 60 % reduziert
Gesichtsfeld	vergrößerter blinder Fleck re: -15,6 dB; li: -12,8dB	großes Zentralskotom re: 25-55° li: 35-55°
Fundus	peripapillär einzelne Pigmentverklumpungen; Papille etwas reflexverändert; Gefäße etwas verengt	gesamter Fundus insbesondere zentral deutlich schollige Hyperpigmentierung; multiple kleinste gelbliche feinkörnige Einlagerungen (harte Drusen) im Bereich der Makula
OCT	Makula: perizentral verdünnt, Strukturveränderung, kein Ödem; peripapilläre Nervenfaserschicht: re. nasal reduziert, li. regelrecht	k.A.
FAF	bds. Schießscheibenaspekt; flaue, fleckige Hyperfluoreszenzen	k.A.
Familie	Keine weiteren Fälle	Mutter und Tante auch erkrankt
Alter bei U.	40 Jahre	36 Jahre

EM, Erstmanifestation; gen. U., Alter bei genetischer Untersuchung; Alter bei U., Alter bei augenärztlicher Untersuchung; k.A., keine Angabe; li., links; re., rechts; bds, beidseits.

Auffällig ist, dass die Symptome des im Alter von 21 Jahren erkrankten Patient J eher für Zapfen-Stäbchen-Dystrophie sprechen, da im Alter von 36 bei der aktuellen vorliegenden augenärztlichen Untersuchung ein Zentralskotom vorliegt und die photopischen Antworten im ERG stärker reduziert sind als die skotopischen. Außerdem ist insbesondere die Makularegion bei Patient J von der Hyperpigmentation betroffen. Im Gegensatz dazu ist die Erkrankung bei Patient I erst im Alter von 40 Jahren durch Photopsien auffällig geworden und der Fundus präsentiert mit peripapillären Pigmentverklumpungen und leicht verengten Gefäßen

Ergebnisse

einen Hinweis auf das Vorliegen von Retinitis pigmentosa. In der Veröffentlichung von Sullivan et al. wurde neben den Ergebnissen der Haplotypanalyse das klinische Bild der meisten erkrankten Familienmitglieder als perizentrale Retinitis pigmentosa mit einem Manifestationsalter in der zweiten Lebensdekade beschrieben. Im Vergleich zu den Patienten I und J, die beide einen individuellen Phänotyp aufweisen, zeigt sich die Heterogenität der klinischen Präsentation bei Erkrankten mit der gleichen Mutation.

Bei einer weiteren Patientin (Patientin K, 26371) mit Verdacht auf Retinitis pigmentosa konnte bei der molekulargenetischen Diagnostik die Variante *HK1* c.328G>A p.(Glu110Lys) identifiziert werden. Diese *missense* Mutation kommt bei gnomAD zwei Mal in der gesamten Datenbank mit mehr als 200.000 Kontrollpersonen vor. Zudem wurde die Variante *HK1* p.(Glu110Lys) noch nicht in der Literatur im Zusammenhang mit HNDs beschrieben und die Vorhersageprogramme liefern widersprüchliche Vorhersagen bezüglich des Effekts des Aminosäureaustausches auf das Genprodukt. Der Algorithmus von MutationTaster schätzt die Variante als *damaging* ein, während die Variante *HK1* p.(Glu110Lys) von den Programmen Polyphen2 und SIFT als benigne erachtet wird, weswegen diese Mutation nach ACMG-Empfehlungen als Variante unklarer Signifikanz eingestuft wurde.

Mutationen im Gen *KLHL7* (kelch like family member 7) sind im Zusammenhang mit dem autosomal rezessiven PERCHING-Syndrom (ehemals Crisponi-Syndrom) und autosomal dominant vererbter Retinitis pigmentosa beschrieben worden, wobei schätzungsweise 1-2 % aller autosomal dominanten Fälle von Retinitis pigmentosa auf Mutationen im *KLHL7*-Gen zurückzuführen sind (Angius et al. 2016; Friedman et al. 2009). Eine Studie deutet darauf hin, dass die Funktion des Kelch-like Protein 7 im Bereich der Regulation des Proteinabbaus durch Induktion von Ubiquitinierung eine Rolle spielt (Kim et al. 2017). Durch den gestörten Proteinabbau kommt es zu einer Kumulation von toxischen Substanzen in den Photorezeptoren (Oh et al. 2019). In der vorliegenden Kohorte wurde bei einem Patienten (Patient L; 28400) eine heterozygoten *KLHL7*-Mutation c.433A>G p.(Asn145Asp) festgestellt. Da die Variante bereits bei anderen Retinitis pigmentosa-Patienten als pathogen beschrieben ist (Carss et al. 2017; Oh et al. 2019; Weisschuh et al. 2020), sich in der Nähe von den in einer skandinavischen Kohorte beschriebenen Varianten *KLHL7*

Ergebnisse

c.458C>T p.(Ala153Val) sowie c.449G>A p.(Ser150Asn) befindet (Friedman et al. 2009) und außerdem in der Kontrollbevölkerung bei gnomAD nicht vorkommt, wird diese als wahrscheinlich pathogen eingestuft.

Bei Patient L wurde die molekulargenetische Untersuchung im Alter von 58 Jahren durchgeführt, wobei seit dem Jugendalter progressive Gesichtsfeldeinschränkungen konzentrischer Art bekannt waren. Ein augenärztlicher Befund des Patienten L im Alter von 58 Jahren besagt, dass der Visus beidseits 0,5 beträgt und das skotopische ERG erloschen ist. Zusätzlich dazu weist der Fundus eine RP-typische Pigmentierung auf und das OCT zeigt eine Atrophie der peripheren Netzhautareale, während der Makulabereich gut erhalten ist. Alles in allem präsentiert sich bei Patient L ein RP-typisches klinisches Bild. In der Veröffentlichung von Friedmann et al. 2009 wird der Phänotyp der Betroffenen einer großen Familie als mild beschrieben, doch auch darauf hingewiesen, dass manche Familienmitglieder eine stärkere Ausprägung der Retinadystrophie zeigten, wie dies auch hier bei Patient L der Fall ist (Friedman et al. 2009).

Im Gen *CEP78* (centrosomal protein 78), das ein gemeinsam mit anderen ziliären Proteinen im Zentrosom lokalisiertes Protein kodiert, wurden erstmals 2016 Spleiß- und *nonsense* Mutationen im Zusammenhang mit Zapfen-Stäbchen-Dystrophie (ZSD) in Kombination mit sensorineuralem Hörverlust (SNHV) beschrieben, doch auch mit autosomal rezessive Retinitis pigmentosa (Nikopoulos et al. 2016; Namburi et al. 2016; Brunk et al. 2016; Castro-Miró et al. 2016).

In der vorliegenden Retinitis pigmentosa-Kohorte wurde bei Patientin M (28767) eine *CEP78*-assoziierte Netzhautdystrophie festgestellt, deren erste Symptome bei Patientin M im Alter von 18 Jahren auftraten. Bei Diagnosestellung im Alter von 66 Jahren konnte neben einem Visus von 0,1 beidseits zusätzlich zur okulären Symptomatik eine Hörstörung und ein Diabetes mellitus Typ 2 nachgewiesen werden. Die Patientin M aus dem ostbayrischen Raum ist Trägerin der homozygoten *missense* Variante *CEP78* c.449T>C p.(Leu150Ser), welche in der Literatur bei mehreren europäischen Familien mit ZSD, Hörverlust, Fettleibigkeit und verminderter Fertilität beschrieben wurde (Ascari et al. 2020). In der Kontrollbevölkerung bei gnomAD ist die Variante *CEP78* c.449T>C insgesamt selten, c.449T>C kommt sieben Mal in der europäischen Kontrollbevölkerung (n= 99116, AF: 0,007 %) vor.

Ergebnisse

In der vorliegenden Kohorte wurde die Variante *CEP78* c.449T>C außerdem bei einem italienischen ZSD-Patienten (Patient N, 21558) homozygot nachgewiesen. Zu einer näheren Charakterisierung wurde der betreuende Ophthalmologe kontaktiert, und dieser beschrieb den Phänotyp auf Nachfrage als eher Stäbchen-Zapfen-Dystrophie-typisch. Die Merkmale des Patienten N, bei dem keine Informationen bezüglich des Vorliegens oder der Abwesenheit einer Hörstörung bekannt sind, sind in Tabelle 16 aufgelistet, wobei das Ringskotom sowie die in der OCT-Untersuchung auffällige Atrophie der äußeren Netzhaut durchaus für das Vorliegen einer Retinitis pigmentosa sprechen.

Tabelle 16 **Patient N mit homozygoter *Missense* Mutation *CEP78* p.(Leu150Ser)**

Merkmal	Ausprägung
EM	40 Jahre
gen. U.	47 Jahre
Visus	rechts 0,6; links 0,5
ERG	skotopisch und photopisch reduzierte Amplituden, verlängerte Gipfelzeiten
Gesichtsfeld	großes Ringskotom
Fundus	fehlende zentrale Reflexe, mittelperiphere RPE-Atrophie
OCT	Atrophie der äußeren Netzhaut mit erhaltener kleiner zentraler Insel
FAF	ringförmige Fluoreszenzgrenze, periphere Hypofluoreszenz
Familienanamnese	Mutter und deren 3 Brüder und eine Schwester ab dem Alter von 40 Jahren unklare Sehproblem, Söhne ohne Auffälligkeiten, keine Konsanguinität bekannt
extraokuläre Symptome	Diabetes mellitus
Augenärztl. U.	43 Jahre

EM, Erstmanifestation; gen. U., Alter bei genetischer Untersuchung; Alter bei U., Alter bei augenärztlicher Untersuchung.

Es konnte gezeigt werden, dass eine homozygote *missense* Mutation im Gen *CEP78* bei zwei Patienten dieser Kohorte nicht-syndromale Retinitis pigmentosa verursacht. Fraglich bleibt, welche Faktoren das isolierte Auftreten von Retinitis pigmentosa statt einer syndromalen Erkrankung, bei der das Seh- und Hörvermögen betroffen ist, verursachen und ob möglicherweise vorliegende extraokuläre Symptome als Nebenfunde ohne Relevanz für die Augenerkrankung gewertet wurden.

Ergebnisse

Beim letzten vorzustellenden Gen handelt es sich um *IFT172* (intraflagellar transport 172), das erstmals 2013 im Rahmen von skeletalen Ziliopathien mit Kurzrippen wie dem Saldino-Mainzer-Syndrom erwähnt wurde (Halbritter et al. 2013). Später wurden Mutationen im *IFT172*-Gen auch bei Patienten mit autosomal rezessiv vererbter, nicht-syndromaler Retinitis pigmentosa und bei Patienten mit dem Bardet-Biedl-Syndrom beschrieben (Bujakowska et al. 2015). Die Patienten mit nicht-syndromaler Retinitis pigmentosa, die von Bujakowska et al. untersucht wurden, zeigten einen moderaten Verlauf der Erkrankung und es wurden *missense* Mutationen und Spleißvarianten identifiziert. In einer japanischen RP-Studien wurden zwei Spleißvarianten als wahrscheinlich pathogen angegeben und mehrere *missense* Mutationen als VUS klassifiziert, wobei keine Angaben zum Phänotyp der Patienten gemacht wurde.

Bei zwei Patienten der vorliegenden Kohorte, bei denen klinisch der Verdacht auf Retinitis pigmentosa bestand, wurden im Zuge der molekulargenetischen Untersuchung wahrscheinlich pathogene Varianten im Gen *IFT172* entdeckt, wobei es sich bei Dreien um *missense* Varianten und bei der Vierten um eine Spleißmutation handelte. In einer japanischen Kohortenstudien wurden zwei wahrscheinlich pathogene *IFT172* und mehrere VUS festgestellt.

Bei Patient P (24459), dessen positive Familienanamnese und ein frühes Auftreten der ersten Symptome zur klinischen Diagnose im Alter von 13 Jahren führten, konnte im Rahmen der Genpaneluntersuchung mit dem Genpanel RP82 die *Missense* Varianten *IFT172* c.470C>T p.(Ser157Phe) und c.4988C>T p.(Pro1663Leu) festgestellt werden, welche beide als wahrscheinlich pathogen bewertet wurden. Beide Varianten sind in der Literatur noch nicht beschrieben und von den drei verwendeten Vorhersagenprogrammen (vgl. 2.1) werden durchwegs negative Einflüsse auf die Funktion des Genprodukts vorhergesagt.

Der zweite Patient (Patient R, 23504) erkrankte später als Patient P und die molekulargenetische Untersuchung wurde im Alter von 54 Jahren durchgeführt. Bei Patient R wurde die *missense* Variante *IFT172* c.5008T>C p.(Tyr1670His) festgestellt, welche weder in der Fachliteratur noch in gnomAD vorkommt, und von allen drei Vorhersageprogrammen als pathogen eingeschätzt wird. Zusätzlich wurde die synonyme Variante *IFT172* c.336G>A p.(Thr112=), bei der es sich um einen Basenaustausch der letzten Base an der Exon-Introngrenze von Exon 4 und Intron 4 handelt, identifiziert. In der Alamut® Genova Workbench zeigte sich, dass in allen

Ergebnisse

Programmen die hochkonservierte Spleißdonorstelle des Exons 4 aufgrund der Mutation c.336G>A im *IFT172*-Gen nicht mehr erkannt wird (Abbildung 21).

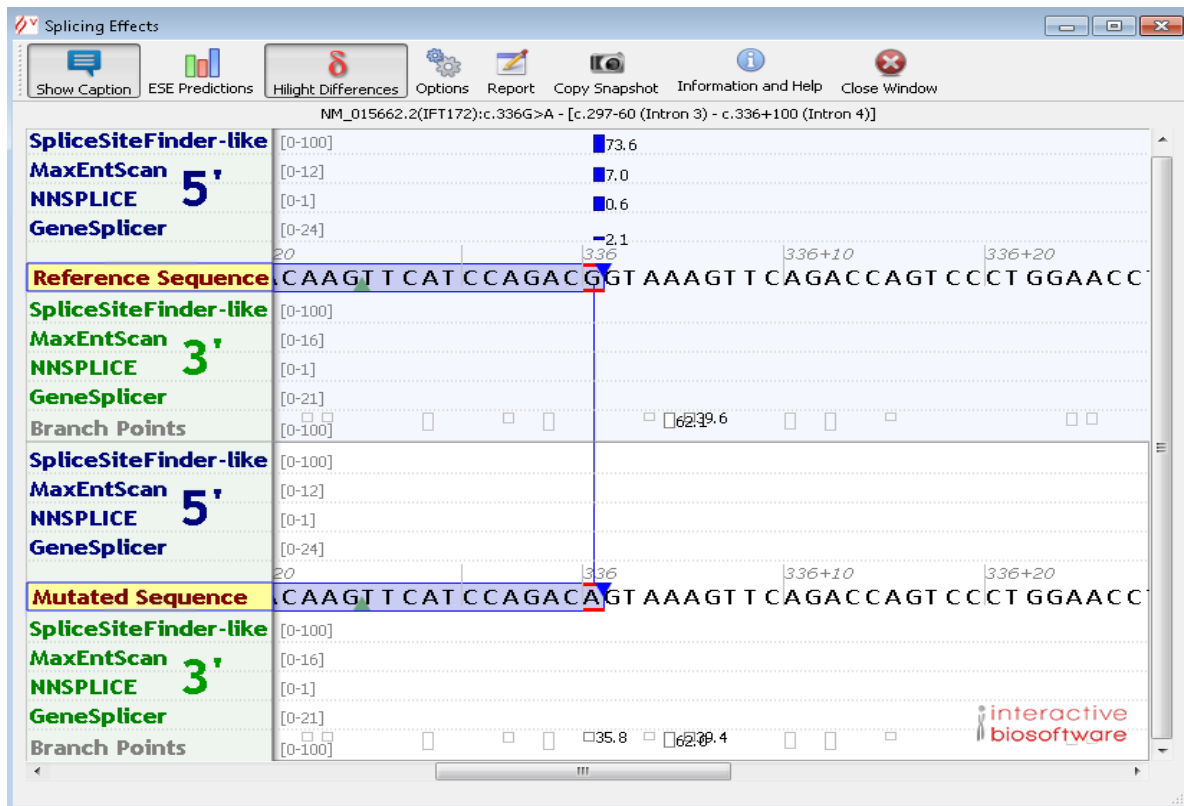


Abbildung 21 Spleißvorhersagen des Programms Alamut® zur synonymen Variante *IFT172* c.336G>A

Das Alamut®-Fenster zeigt im oberen Bereich des Fensters die Intron-Exon-Grenze von Exon 4 und Intron 4 und mit welcher Stärke die Spleißstelle voraussichtlich erkannt wird. Dazu wurden die Programme SpliceSiteFinder, MaxEntScan, NNSPLICE und GeneSplicer abgerufen und graphisch dargestellt. Im unteren Bereich wird die mutierte Sequenz mit der Variante c.336G>A und den entsprechenden Vorhersagewerten aus den oben genannten Programmen dargestellt.

Insgesamt deuteten die beiden bei Patient R festgestellten Varianten darauf hin, dass es sich um *IFT172*-assoziierte Retinitis pigmentosa handelt, doch um die Auswirkung der synonymen Varianten auf das Spleißen des Intron 4 zu klären, wäre ein Spleiß-Assay vonnöten. *IFT172*-assoziierte arRP ist eine seltene, bisher nur in wenigen Studien beschriebene Entität, die für ein tieferes Verständnis der klinischen Relevanz der Varianten weiterführende Forschung notwendig macht.

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Ergebnisse der molekulargenetischen Diagnostik mittels Sequenzierung nach Sanger, Microarray-Analyse und NGS-Genpanelanalysen von 1150 HND-Patienten der letzten 15 Jahre am Institut für Humangenetik der Universität Regensburg erfasst und die Variantenbewertung nach aktuellen ACMG-Kriterien reevaluiert. Die Kohorte umfasste 746 Retinitis Pigmentosa-, 175 LCA- und 229 Usher-Syndrom-Patienten.

Bei 40 % aller Patienten konnte die klinische Verdachtsdiagnose molekulargenetisch gesichert werden. Die weiteren Patienten wurden in die Kategorien *unklar III* (2 %), *unklar II* (10 %) und *unklar I* (15 %) unterteilt. Als *ungelöst* müssen 33 % der Patienten betrachtet werden. Betrachtet man die gesamte Kohorte, waren Varianten im Gen *USH2A* am häufigsten krankheitsursächlich (8,9 % aller *gelösten* Fälle). Insgesamt zeichnen sich hereditäre Netzhautdystrophien durch eine hohe genotypische Heterogenität aus (Verbakel et al. 2018; Merepa et al. 2018), wie es sich auch in der vorliegenden Studie zeigt, in der 1031 Varianten in 99 unterschiedlichen Genen identifiziert wurden.

Im Folgenden sollen zunächst die Resultate der Qualitätsdatenanalyse bei Untersuchungen mittels NGS und die Neubewertung nach ACMG-Kriterien diskutiert werden. Anschließend werden die Ergebnisse der Studie in den Kontext der publizierten Literatur gesetzt. Im Ausblick wird besprochen, wohin sich die Diagnostik von HNDs in Zukunft entwickeln könnte.

4.1 Qualitätsdatenanalyse

In dieser Arbeit wurden die Untersuchungsergebnisse zweier verschiedener NGS-Sequenzierplattformen verwendet, wobei eine Überlegenheit der Illumina MiSeq-Plattform gegenüber dem IonTorrent™ PGM in puncto Abdeckung, Coverage und diagnostischer Aufklärungsquote festgestellt werden konnte (Abbildung 7 und Abbildung 9). Mehrere Studien verglichen die beiden genannten Plattformen im Kontext von unterschiedlichen Fragestellungen (Loman et al. 2012; Quail et al. 2012; Duke et al. 2015). Insgesamt zeigte sich, dass Untersuchungen mit dem IonTorrent™ schneller und kostengünstiger als auf der Illumina MiSeq-Plattform ablaufen (Quail et al. 2012; Loman et al. 2012). Allerdings kam es häufiger zu

Sequenzierfehlern im Bereich von Homopolymeren. Abdeckung sowie Coverage sind im Vergleich zur Illumina MiSeq leicht erniedrigt (Quail et al. 2012; Duke et al. 2015). In der vorliegenden Studie wurden größere Unterschiede der Coverage zwischen den beiden Plattformen nachgewiesen als bei Quail et al. beschrieben, wobei dies möglicherweise mit den unterschiedlichen Methoden zur DNA-Bibliothekserstellung zusammenhing (Abbildung 7).

Betrachtet man die ungenügend abgedeckten Exone bei Untersuchungen mit dem IonTorrent™ PGM, war ein GC-Gehalt von über 50 % bei den meisten dieser Exone in der vorliegenden Arbeit festzustellen (Tabelle 6). Verschiedene Forschungsgruppen versuchten die Auswirkungen des GC-Gehalts auf die Qualität der gewonnenen Daten beim NGS zu ermitteln und kamen zum Schluss, dass sowohl ein hoher sowie ein niedriger GC-Gehalt zu einer verminderten Abdeckung in den entsprechenden Regionen führte (Quail et al. 2012; Benjamini und Speed 2012; Chen et al. 2013). Für die ungenügende Abdeckung der Exone in der vorliegenden Arbeit sind neben dem erhöhten GC-Gehalt dieser Exone sicherlich noch zusätzliche Faktoren verantwortlich, welche hier nicht ermittelt werden können.

In HND-Kohortenstudien wurden unter Anwendung verschiedener NGS-Plattformen und Methoden eine 20-fache Abdeckung von 89-99 % beschrieben (zusammengefasst in Riera et al. 2017). In der vorliegenden Studie konnte auf beiden Sequenzierplattformen (Illumina MiSeq: 99,6 %; IonTorrent™ PGM: 98,4 %) ebenfalls eine hohe 20-fache Abdeckung nachgewiesen werden. Somit sind die Sequenzdaten, die bei den Untersuchungen erzeugt wurden, von hoher Qualität und zur Interpretation der Varianten geeignet.

4.2 Variantenneubewertung nach ACMG

Im Folgenden sollen die einzelnen Hinweise und Evidenzen der im Artikel Richards et al. 2015 veröffentlichten ACMG-Empfehlung und die im Rahmen dieser Arbeit vorgenommenen Modifikationen (Tabelle 4) zur Interpretation von Sequenzvarianten kritisch beleuchtet und anschließend die Neubewertung der Varianten, welche im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurde, diskutiert werden.

In den ACMG-Empfehlungen wurden für verschiedene Situationen unterschiedliche MAF-Grenzen zur Varianteninterpretation definiert. So reicht eine MAF von über 5 % in einer einschlägigen Datenbank wie gnomAD als einzige Evidenz aus, um die Variante als benigne einzustufen (BA1: *stand-alone evidence of benign impact*). Außerdem wird als starke Evidenz für die Einstufung als benigne (BS1: *strong evidence of benign impact*) eine MAF, die höher als für die entsprechende Erkrankung erwartet ausfällt, festgelegt, ohne dass die Autoren im Hinblick auf hereditäre Netzhautdystrophien eine konkrete Grenze nennen (Richards et al. 2015).

In der vorliegenden Arbeit wurde bei dem Kriterium BS1 für Varianten in autosomal rezessiv vererbten Genen eine Grenze von 0,5 % und für Varianten in Genen, welche autosomal dominant oder X-chromosomal vererbt werden, eine Grenze von 0,01 % festgelegt. Ein selteneres Vorkommen der Varianten wurde als moderater Hinweis auf Pathogenität gewertet (PM2: *moderate evidence of pathogenicity*). Diese Grenzen wurde bei einigen anderen HND-Kohortenstudien ähnlich gesetzt (Stone et al. 2017; Oishi et al. 2014), wohingegen andere Arbeitsgruppen Grenzen zwischen ein und fünf Prozent für BS1 verwendeten, um häufige benigne Varianten auszuschließen, womit für vergleichsweise häufigere Varianten eine für eine Einstufung als VUS oder (wahrscheinlich) pathogen einhergeht (Eisenberger et al. 2013; Carss et al. 2017; Maeda et al. 2018).

Die von ClinGen (<https://www.clinicalgenome.org/>) gebildete Expertengruppe, die sich mit hereditärem Hörverlust befasst, hat in ihrer Leitlinie auch das Usher-Syndrom besprochen. Dabei empfiehlt die Expertengruppe die in der vorliegenden Arbeit für BS1 verwendeten Grenzen (0,5 % und 0,01 %) sogar für das Kriterium BA1, also als einzige Evidenz ausreichend, um Varianten als benigne einzustufen (Oza et al. 2018). Zusätzlich einigte sich das Gremium darauf, dass bei seltenen Varianten eine MAF von weniger als 0,007 % bei autosomal rezessiven Varianten und weniger 0,002 % bei autosomal dominant vererbten oder X-chromosomalen Varianten, einen moderaten Hinweis für die Pathogenität einer Variante (PM2) liefert. Die Expertengruppe führte zusätzlich die Kategorie *PM2_supporting* ein, um autosomal rezessiv vererbte Varianten mit einer MAF von über 0,007 % in einer weniger stark gewichteten Evidenzgruppe als Hinweis zu erfassen. Zu den Berechnungen dieser Grenzwerte nutzten sie einen Algorithmus bei dem die Prävalenz der Erkrankung, die Allelfrequenz häufig krankheitsverursachender

Varianten und die allelische Heterogenität berücksichtigt wurde (Oza et al. 2018). Die ebenfalls von ClinGen gebildete Arbeitsgruppe *Leber Congenital Amaurosis/early onset Retinal Dystrophy Expert Panel* hat speziell für RPE65-assoziierte autosomal rezessive Netzhautdystrophie im Oktober 2023 eine Modifikation der ACMG-Richtlinien veröffentlicht und empfiehlt dabei Grenzen von 0,8 % für das Kriterium BS1 und eine Häufigkeit von weniger 0,02 % um das Kriterium PM2 bei einer Variante als erfüllt anzusehen. Bisher gibt es keine Empfehlung für HNDs im Allgemeinen und es werden möglicherweise zukünftig in Expertengremien für die verschiedenen assoziierten Gene einzelne Modifikationen erarbeitet werden (Criteria Specification Registry 2024). Mit der webbasierten Benutzeroberfläche „Franklin“ werden für jedes Gen automatisch spezifische MAF-Grenzwerte berechnet (Franklin 2024).

Wie bereits erwähnt, wurde bei seltenen Varianten mit einer MAF von weniger als 0,5 % (autosomal rezessive Vererbung) und 0,01 % (autosomal dominante oder X-chromosomale Vererbung) in der vorliegenden Arbeit das Kriterium PM2 als erfüllt angesehen. Allerdings kamen 88 % der möglicherweise klinisch relevanten Varianten dieser Studie sogar noch seltener, näherhin bei weniger als 0,1 % der Kontrollbevölkerung vor. Varianten, welche häufiger als 0,1 % bei gnomAD zu finden sind, waren hauptsächlich bereits beschriebene (Gründer-)Mutationen in den Genen *ABCA4*, *USH2A* und *BBS1* (DuPont et al. 2018; Estrada-Cuzcano et al. 2012).

Insgesamt wurden die MAF-Grenzen in der vorliegenden Arbeit zwar nicht so niedrig wie in den Empfehlungen der beiden Expertengremien, doch ähnlich wie in anderen HND-Kohortenstudien, wie beispielweise bei Stone et al. oder Oishi et al. definiert. Damit wurde sichergestellt, dass häufige Varianten nicht zu leichtfertig als klinisch relevant betrachtet werden. Allerdings ist es wichtig sich vor Augen zu führen, dass zwar häufige Varianten mit einem Vorkommen von über 5 % meist ohne Bedenken als neutral eingestuft werden können, doch im Gegensatz dazu eine sehr seltene Variante nicht automatisch als pathogen angesehen werden kann, sondern die Seltenheit der Variante vielmehr eine Voraussetzung zur weiteren Interpretation sein sollte (Kobayashi et al. 2017).

Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden die vom American College of Medical Genetics and Genomics vorgeschlagenen Hinweise PS4, PM6, PP2 und PP4 aus den im nächsten Absatz erläuterten Gründen nicht angewendet.

In den ACMG-Empfehlungen wird die erhöhte Prävalenz der Variante bei Erkrankten im Vergleich zur Kontrollbevölkerung als starker Hinweis für die Pathogenität einer Variante (PS4: *strong evidence of pathogenicity*) gewertet. Doch das Kriterium PS4 wurde in dieser Arbeit vernachlässigt, da es sich bei den Varianten sehr häufig um *neue* Mutationen handelt und nicht ganz auszuschließen ist, dass sich in der gesunden Kontrollbevölkerung doch auch Patienten mit einer milden Form von hereditärer Netzhauterkrankung befinden. In einer Metaanalyse von Varianten des Gens *ABCA4* wurden unter verschiedenen Annahmen, wie in den ACMG-Richtlinien für PS4 vorgeschlagen, Odds Ratios berechnet (Cornelis et al. 2017). Beim Vergleich der Bewertung der *ABCA4*-Varianten der Metaanalyse und dieser Studie zeigten sich übereinstimmende Ergebnisse, weswegen davon ausgegangen werden kann, dass die Vernachlässigung des Kriteriums PS4 keine Verzerrung bei der Interpretation der Varianten hervorruft. Auch die Arbeitsgruppe *ClinGen Leber Congenital Amaurosis/early onset Retinal Dystrophy Expert Panel* stellt fest, dass das Kriterium PS4 bei RPE65-assoziierten Netzhautdystrophie nicht anwendbar ist (Criteria Specification Registry 2024).

Ein weiteres schwer einzuordnendes Kriterium stellt die Annahme einer Variante als *de novo* ohne eine Bestätigung durch Untersuchung der Eltern (PM6: *moderate evidence of pathogenicity*) dar. In dieser Arbeit machte es die hohe Zahl an Simplex-Fällen, welche Patienten ohne positive Familienanamnese bezeichnen, unmöglich, die Kategorie PM6 in die Interpretation der Varianten einfließen zu lassen. Bei 118 von 1150 Patienten der hier dargestellten Kohorte lagen Informationen über weitere Betroffene in der Familie vor. Allerdings ist bei den restlichen Patienten nicht auszumachen, ob die Informationen hinsichtlich der Familienanamnese nicht weitergegeben wurden oder ob es sich bei den Patienten tatsächlich um Simplex-Fälle handelt. Lediglich bei einem Patienten (ID: 27361) der gesamten Kohorte mit über 1000 Patienten, bei dem die Variante *CRX* c.561delC p.(Ser188Profs*6) heterozygot und damit *CRX*-assoziierte autosomal dominante Lebersche kongenitale Amaurose festgestellt wurde, konnte das *de novo* Auftreten der Variante durch Untersuchung der Eltern bestätigt werden.

Häufig sind in HND-Kohorten keine oder sehr wenige *de novo* Mutationen beschrieben (Weisschuh et al. 2016; Weisschuh et al. 2024). Interessanterweise konnte eine spanische Forschergruppe bei einer großen Kohortenstudie mit Retinitis pigmentosa-Patienten (n= 877) 20 Fälle mit *de novo* Mutation feststellen (Martin-Merida et al. 2019). Bei einer italienischen Kohortenstudie von HNDs mit unter anderem 1135 RP-Patienten wurden fünf *de novo* Varianten festgestellt (Karali et al. 2022). Möglicherweise wurden *de novo* Mutationen bei der Bewertung der Varianten nach ACMG in der vorliegenden Studie also unterschätzt, doch ohne verlässliche Daten zur Familienanamnese und eine Untersuchung der Eltern kann in Bezug das Kriterium PM6 keine Aussagen getroffen werden.

Auch der Hinweis, dass es sich bei einer Variante um eine *missense* Mutation in einem Gen, welches eine niedrige Rate an benignen *missense* Varianten zeigt, handelt (PP2, *supporting evidence of pathogenicity*) wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht verwendet, da es für HNDs schwer möglich ist, solche Gene zu definieren. Auch die bereits erwähnte Expertengruppe für hereditären Hörverlust verwirft das Kriterium PP2 im Hinblick auf das Usher-Syndrom (Oza et al. 2018).

Da die Heterogenität des klinischen Phänotyps und auch der molekulargenetischen Ursache von hereditären Netzhautdystrophien mit einer Vielzahl von assoziierten Genen (Tabelle 1) groß ist, kann der Hinweis, dass es sich um einen typischen klinischen Phänotyp spezifisch für nur ein bestimmtes assoziiertes Gen (PP4) handelt, im Zusammenhang mit HNDs nicht verwendet werden.

Allerdings wurden in der Veröffentlichung der Expertengruppe für hereditären Hörverlust bestimmte Phänotypen und Gene aufgelistet, bei denen das Kriterium angewendet werden kann (beispielsweise bei Usher-Syndrom Typ II Varianten in den Genen *USH2A*, *ADGRV1*, *WHRN*) (Oza et al. 2018). Im Gegensatz wurde in der vorliegenden Arbeit das Kriterium nicht angewendet und damit möglicherweise Varianten unklarer Signifikanz hinsichtlich ihrer Pathogenität unterschätzt.

Trotz der Bemühungen mit Hilfe der Kriterien in den ACMG-Empfehlungen die Variantenbewertung zu vereinheitlichen, ist die Interpretation von Varianten nach wie vor schwierig (Amendola et al. 2016; Pepin et al. 2016; Yang et al. 2017). Dies spiegelt sich auch in widersprüchlichen Interpretationen von Sequenzvarianten auf Datenbanken wie der ClinVar-Datenbank wider (Harrison et al. 2017). Die Richtlinien

sind zum Teil unspezifisch und daher bleibt dem Bewertenden Entscheidungsfreiraum, ob er das jeweilige Kriterium subjektiv als erfüllt ansieht oder nicht. Dies wurde auch von den Verfassern der ACMG-Richtlinie erkannt und deshalb eine neue Version mit mehr als 100 veränderten komplizierten Regeln veröffentlicht (Nykamp et al. 2017). Meiner Ansicht nach sollten die ACMG-Richtlinien stattdessen durch Expertengruppen an einzelne klinische Fragestellungen wie zum Beispiel erbliche Netzhauterkrankungen angepasst werden. Entsprechende Expertengremien werden von ClinGen (<https://www.clinicalgenome.org/working-groups/clinical-domain/ocular-cdwg/>) derzeit (Mai 2024) für verschiedene HNDs zusammengestellt oder befinden sich in verschiedenen Phasen der Entwicklung. Zusätzlich wurde eine Onlinebenutzeroberfläche geschaffen, die die Anwendung der ACMG-Richtlinien vereinfachen soll (Preston et al. 2022). Eine weitere Onlinebenutzeroberfläche ist die AI-gestützte Plattform „Franklin“, die zunehmende Anwendung in der molekulargenetischen Forschung und als Hilfestellung bei der Diagnostik Verwendung findet (Franklin 2024).

Neben genaueren Regeln zu objektiven Bewertung von Varianten nach ACMG-Empfehlungen werden auch Gen-Krankheitsassoziationen überprüft und vom *Retina Expert Panel* bestätigt (ClinGen Expert Panel Curations 2023). Abschließend ist anzumerken, dass die Bewertung der Sequenzvarianten im Rahmen von hereditären Netzhauterkrankungen sehr komplex ist und in Zukunft, mit der von Expertengremien gebildeten an einzelne klinische Fragestellungen oder Krankheitsbilder angepasste Empfehlungen für die einzelnen Kriterien und eine Implementierung dieser in automatisierten Arbeitsabläufe die Bewertung der Sequenzvarianten vergleichbarer gemacht werden können.

Durch die geltenden Regeln werden derzeit viele Varianten als Varianten unklarer Signifikanz eingestuft, was für Ärzte wie Patienten unbefriedigend ist (Stewart 2018). Eine Möglichkeit, die Relevanz einer Variante unklarer Signifikanz zu klären, besteht darin, *in vitro* funktionelle Studien durchzuführen. Diese sind jedoch für jede einzelne Variante sehr zeit- und ressourcenaufwendig. Bei solchen Einzelstudien wurden beispielsweise eine Reihe von im Rahmen von Retinitis pigmentosa identifizierten *missense* Varianten im Gen *RHO* oder Spleißvarianten in verschiedenen Genen untersucht (Lopez-Solache et al. 2017; Rakoczy et al. 2011). Insgesamt kann trotz dieser Anstrengungen bei vielen Varianten unklarer Signifikanz keine nähere

Aussage getroffen werden. Klare Bewertungen wie pathogen oder benigne sollten in Zukunft durch noch präzisere Vorhersageprogramme und weitere funktionelle Studien erreicht werden. Hilfreich sind außerdem Segregationsanalysen und ein transparenter Austausch von Untersuchungsergebnissen zwischen den einzelnen Laboren (Duncan et al. 2018).

In der vorliegenden Studie wurden die ACMG-Empfehlungen verwendet, um alle nachgewiesenen Varianten aus den Befunden, die vor dem Jahr 2017 erstellt wurden, einheitlich zu bewerten. Dabei wurden etwa 28 % aller Varianten neu eingestuft, wobei von den reklassifizierten Varianten 94 % herabgestuft wurden, während 6 % der Varianten nun eine Bewertung in einer höheren und pathogeneren Kategorie erhielten.

Die Arbeitsgruppe von Shah et al. beobachtete, wie sich die Bewertungen von 100.716 Varianten auf der Datenbank ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) in einem Intervall von Mai 2016 bis September 2017 veränderten. Dabei stellten die Forscher fest, dass die meisten Varianten, welche eine neue Bewertung erhielten, von wahrscheinlich pathogen oder pathogen in eine niedrigere Kategorie wie Variante unklarer Signifikanz oder neutral eingeordnet wurden oder für sie die Bezeichnung *conflicting variant interpretation* (umstrittene Varianteninterpretation) vergeben wurde (Shah et al. 2018). Ähnliche Beobachtungen machten die Gruppe von Goetz et al. 2020, die in einer großen Kohorte von über 6000 US-amerikanischen HND-Patienten, die Varianten, die im Laufe der Studie von 2006 bis 2020 unterschiedliche Bewertungen erhalten hatten, analysierten und feststellten, dass eine Vielzahl der Varianten unklarer Signifikanz nun als benigne eingestuft werden.

Der Trend, Varianten in eine niedrigere Kategorie einzustufen, konnte über einen längeren Zeitraum auch in der vorliegenden Kohortenstudie festgestellt werden. Insbesondere die Sequenzdaten großer Kontrollgruppen der *gnomAD*-Datenbank (Karczewski et al. 2019) führten dazu, dass aufgrund von präzisen Frequenzangaben Varianten, die früher als sehr selten oder sogar abwesend in der Kontrollbevölkerung galten, heute als neutral eingestuft werden können.

4.3 Retinitis pigmentosa

4.3.1 Diagnostische Aufklärungsquote

In 746 Fällen von RP, die molekulargenetisch untersucht wurden, konnte bei 45 % aller Patienten Verdachtsdiagnose molekulargenetisch gesichert werden. In ähnlichen Kohortenstudien mit RP- und HND-Patienten werden diagnostische Aufklärungsquoten zwischen 30 und 70 % angegeben (zusammengefasst in Riera et al. 2017).

Die diagnostische Aufklärungsquote einer deutschen HND-Studie, die unter anderem 1030 RP-Patienten mittels Genpanelanalysen untersuchte, variiert je nach Vererbungsmuster mit 68 % bei adRP, 73% bei arRP, 94 % bei XRP und 58 % bei SRP (Weisschuh et al. 2020). Bei einer weiteren Studie der Tübinger Forschungsgruppe von 1000 HND-Patienten bei denen die molekulargenetische Diagnostik mittels WGS durchgeführt wurde, lag die diagnostische Aufklärungsquote bei 57 % (Weisschuh et al. 2024). In einer Metaanalyse, die 105 Kohortenstudien von HND-Patienten hinsichtlich des diagnostischen Ertrags untersucht, wurde bei RP eine durchschnittliche diagnostische Aufklärungsquote von 58,2 % festgestellt (Britten-Jones et al. 2023). Damit liegt die diagnostische Aufklärungsquote der vorliegenden Studie unter dem Durchschnitt der Übersichtsarbeit von Britten-Jones et al..

Das liegt zum einen daran, dass in den verschiedenen Studien unterschiedlich große Patientenkohorten verschiedener Herkunft untersucht wurden. Außerdem variierten beim NGS die Methoden zur DNA-Bibliothekserstellung und die verwendeten Sequenzierplattformen, woraus Daten unterschiedlicher Qualität erzeugt wurden, womit manche CNVs oder andere schwierig detektierbaren Varianten möglicherweise übersehen wurden. Des Weiteren wurde in diesen Arbeiten neben einer variablen Anzahl von Genen in den Genpanels auch WES und WGS verwendet. Zudem werden kommerzielle oder hauseigene Arbeitsabläufe zur automatisierten Datenprozessierung genutzt und somit unterschiedlich streng vorsortiert, welche Varianten bewertet werden sollen.

Trotz der implementierten ACMG-Richtlinien werden studieneigene Bewertungsmaßstäbe verwendet und führen zu entsprechend höheren oder niedrigeren diagnostischen Aufklärungsquoten je nach dem wie hoch die Schwelle für eine (wahrscheinlich) pathogene Einstufung einer Varianten ist (Koyanagi et al.

2019; Gao et al. 2019; Martin-Merida et al. 2019; Haer-Wigman et al. 2017; Neveling et al. 2012; Perea-Romero et al. 2021; Goetz et al. 2020).

4.3.1.1 Einteilung in *unklar III/II/I*

In dieser Studie wurden Patienten, bei denen keine abschließende genetische Diagnose gestellt werden konnte, weiter in die Subkategorien *unklar III* (2 %), *unklar II* (7 %) und *unklar I* (21 %) eingeteilt. In einer dänischen Studie wurden Patienten ohne vollständige Diagnose ebenfalls näher kategorisiert. Die dänische Arbeitsgruppe zeigte, dass bei 15 % der Patienten lediglich eine pathogene Variante identifiziert wurde, welches in dieser Arbeit den Subkategorien *unklar II* und *unklar III* entspräche, und bei 9 % der Patienten ausschließlich Varianten unklarer Signifikanz detektiert wurden, was in dieser Arbeit in der Subkategorie *unklar I* eingeordnet würde (Jespersgaard et al. 2019). In weiteren Studien wurde lediglich der Anteil von Patienten mit einer pathogenen Variante angegeben, welche in der Studie einer chinesischen Kohorte von Gao et al. 6 %, bei einer israelischen Studie von Sharon et al. ebenfalls 6 % und bei der spanischen Studie von Martin-Merida et al. 14 % betrug (Gao et al. 2019; Martin-Merida et al. 2019; Sharon et al. 2020). Insgesamt sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie konsistent mit neueren Kohortenstudien, insbesondere wenn berücksichtigt wird, dass die Subkategorien *unklar III* und *II*, die bei Jespersgaard et al., Gao et al., Sharon et al. und Martin-Merida et al. zusammengefasst wurden, hier insgesamt 9 % der Patienten ausmachen.

Eine deutsche Kohortenstudie aus Tübingen von Weisschuh et al. teilte 11,7 % ihrer 1030 RP-Patienten in die Gruppe wahrscheinlich gelöst (*possibly solved cases*) ein, die am ehesten mit der Gruppe *unklar II/III* dieser Arbeit übereinstimmen (Weisschuh et al. 2020). Im Vergleich dazu wurden in dieser Studie mehr Patienten in die Subkategorien *unklar I-III* (insgesamt 30 %) eingeteilt. In mehreren Arbeiten lässt sich ein ähnlicher Trend feststellen, dass neben den gelösten Fällen, bei einem Teil der Patienten Hinweise auf die molekulargenetische Ursache von RP gefunden werden kann, ohne dass nach Anwendung der ACMG-Kriterien die klinische Diagnose abschließend bestätigt wird und weitere Untersuchungen zur Bestätigung der Pathogenität der Varianten nötig wären (Jespersgaard et al. 2019; Weisschuh et al. 2020; Martin-Merida et al. 2019). Meiner Ansicht nach wäre es hilfreich, wenn bei Veröffentlichungen ein einheitliches Schema zur Meldung *unklarer* Fälle etabliert wird, um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erlangen.

4.3.1.2 Ungelöste Fälle

Die möglichen Gründe, warum bei 33 % aller in dieser Studie aufgenommenen Patienten trotz umfangreicher Untersuchungen mit unterschiedlichen Methoden: Genpanelanalysen (176 von 757 Patienten, 23,2 %), Microarray-Untersuchungen (155 von 260 Patienten, 59,6 %), gezielte Untersuchung einzelner Gene mit der Sequenzierungen nach Sanger (36 von 108 Patienten, 33,3 %) oder dem RetChip (8 von 27 Patienten, 29,6 %) keine klinisch relevanten Varianten nachgewiesen wurden, sind vielfältig.

Zunächst ist fraglich, ob die klinische Verdachtsdiagnose treffend gestellt wurde oder der Patient zum Ausschluss der Diagnose molekulargenetisch untersucht wurde, da sich ein Einsendelabor dabei auf die Informationen des betreuenden Ophthalmologen verlassen muss und keinen Patientenkontakt hat. Zudem können andere Erkrankungen und die Einnahme von Medikamenten eine Pseudo-Retinitis pigmentosa auslösen (Alexandridis und Krastel 1997).

Des Weiteren wurde nicht bei allen Patienten das aktuelle und umfangreichste RP-Panel RP96 zur Untersuchung verwendet. Methoden wie WES oder WGS könnten bei Fällen von ergebnislosen Untersuchungen mittels Microarray oder früher verwendeten Panels neue Erkenntnisse erzielen.

In anderen Studien wird angeführt, dass strukturelle Varianten, die mit NGS-Panelanalysen nicht sicher erfasst werden können, für einen Teil der ungelösten Fälle verantwortlich sind (Pieras et al. 2011; Bujakowska et al. 2017a). Neuere Untersuchungen schätzen, dass strukturelle Varianten 5-10 % der Mutation bei HND ausmachen (Zampaglione et al. 2020; Biswas et al. 2021; Bruijn et al. 2023). Eine niederländische Forschungsgruppe reevaluierte die Ergebnisse von NGS-Untersuchungen bei 427 HND-Patienten und konnte bei 6,8 % der Patienten klinisch relevanten CNVs feststellen (Bruijn et al. 2023). Außerdem wurde bei einem Patienten das Verfahren *Optical Genome Mapping* (Bionano Genomics) verwendet, womit eine größere Inversion im Chromosom 1, die vorher unerkannt blieb, erfasst wurde (Bruijn et al. 2023).

In der vorliegenden RP-Kohorte wurde bei 14 der 746 Patienten CNVs identifiziert und diese machten 3 % der Mutationen der *gelösten* Fälle aus. In der Studie von Bujakowska et al. 2017b wurde bei 5 der 28 Familien mit einer hereditären Netzhautdystrophie, bei denen eine WES-Untersuchung die genetische Ursache der

Erkrankung nicht vollständig aufklärte, eine Strukturvariante im Sinne einer größeren Deletion von 30.000 bp bis zu über 1.000.000 bp identifiziert. Es liegt nahe, dass in der vorliegenden Studie CNVs unterrepräsentiert sind und weitere Untersuchungen zur Aufklärung der unklaren und ungelösten Fälle beitragen könnten. Daher kommen insbesondere Patienten, bei denen nur eine monoallelische pathogene Variante in einem autosomal rezessiv-vererbten Gen (*unklar II*) identifiziert wurde und die Erstuntersuchung mit Sequenzierung nach Sanger, Microarray, Retchip oder einer Genpanelanalyse mit der IonTorrent-Plattform durchgeführt wurde, für eine weiterführende Analyse von größeren Deletionen/Duplikationen in Frage, um die fehlende zweite Variante zu identifizieren.

In NGS-Genpanelanalysen werden nur die exonischen Bereiche mit den flankierenden 10-20 Basenpaaren der Gene untersucht, ohne die intronischen und nicht-kodierenden DNA-Abschnitte abzudecken. In dieser Arbeit wurden einige bekannte, bereits beschriebene intronische Varianten den Zielregionen der Genpanelanalysen hinzugefügt. Ein prominentes Beispiel für eine tief intronische Mutation ist die Variante c.2991+1655A>G im Gen *CEP290*, die bei 29 LCA-Patienten in dieser Studie nachgewiesen wurde (den Hollander et al. 2006). Auch in anderen HND-Genen sind bereits intronische Varianten wie beispielsweise *USH2A* c.7595-2144A>G p.(Lys2532Thrfs*56), welche den Einschluss eines Pseudoexons und ein vorzeitiges Stoppcodon hervorruft, beschrieben worden (Vaché et al. 2012). Diese Variante wurde bei einem RP-Patienten, sowie zwei Patienten mit dem Usher-Syndrom in dieser Studie nachgewiesen. Das heißt, dass ein Teil der *ungelösten* oder *unklar II* -Fälle möglicherweise eine (tief) intronische Variante tragen, die nicht entdeckt werden konnte.

Es wurde auch gezeigt, dass Varianten in der regulatorischen 5'UTR Region eine Rolle für HNDs spielen (Dueñas Rey et al. 2024).

Neben intronische Varianten sind auch synonyme Varianten bekannt, die das Spleißen beeinflussen und so zum Einschluss eines Introns oder zum Überspringen von Exonen führen (Zelinger und Swaroop 2018). Zum Beispiel wurde in einer Studie mit WGS und anschließenden Minigene-Assays vier synonyme Varianten im Gen *CACNA1F* identifiziert, die das Spleißen beeinflussen, (Zeitzi et al. 2019). Allerdings ist es bei synonymen Varianten schwierig, die klinische Relevanz nur anhand der Vorhersageprogramme zu bestimmen, weshalb funktionelle Studien durchgeführt

werden sollten. Zusammenfassend lässt sich nur schwer einschätzen, welchen Anteil unterschätzte, synonyme oder intronische Varianten bei den unklaren und ungelösten Fällen ausmachen.

Außerdem kann angenommen werden, dass noch nicht alle HND-assoziierten Gene identifiziert wurden. Allerdings wird diese Wissenslücke durch die Identifikation von Kandidatengenen beim WES- und den WGS-Kohortenstudien mehr und mehr geschlossen (Castro-Miró et al. 2016; Abu-Safieh et al. 2013). Tatsächlich hat die Entdeckung neuer Gene nach einem steilen Anstieg von 2000 - 2015 nun eine Plateau-Phase erreicht und werden heute jedoch hauptsächlich Gene entdeckt, die bei einem sehr geringen Anteil von RP-Patienten, die meist aus konsanguinen Familien stammen, krankheitsverursachend sind (Biswas et al. 2021; Daiger et al.).

4.3.1.3 Familienanamnese

Ein wichtiger Faktor, der die diagnostische Aufklärungsquote beeinflusst, ist die Familienhistorie eines Patienten. Mehrfach wurde gezeigt, dass bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese häufiger eine genetische Diagnose gestellt werden konnte, als bei Simplex-Fällen (Birtel et al. 2018; Gao et al. 2019). Mittels Segregationsanalysen von mehreren Familienmitgliedern können Varianten unklarer Signifikanz präziser eingestuft werden (Richards et al. 2015).

Bei Kohorten, die ausschließlich aus Simplexfällen bestanden, wurden deshalb niedrigere diagnostische Erträge von 40% nachgewiesen (Neveling et al. 2012; Martin-Merida et al. 2019). In der vorliegenden Studie sind bei etwa 10 % der RP-Patienten weitere erkrankte Familienmitglieder bekannt und im Vergleich zur durchschnittlichen Aufklärungsquote der gesamten RP-Kohorte von 45 % konnten durchaus mehr Fälle (49 von 81; 60,5 %) mit positiver Familienanamnese aufgeklärt werden. Insgesamt machen die 10 % der Patienten mit positiver Familienanamnese einen vergleichsweise geringeren Anteil als bei anderen Studien aus. Damit könnte zumindest teilweise die niedrigere diagnostische Aufklärungsquote in der vorliegenden Studie erklärt werden.

4.3.1.4 Genpanelanalysen und WGS

Neben den bereits diskutierten Faktoren ist die diagnostische Aufklärungsquote außerdem von der Untersuchungsstrategie abhängig. In der vorliegenden Studie

wurden verschiedene Genpanels mit 16-124 Genen für die RP-Diagnostik verwendet. Untersuchungen mit RP96 erbrachten eine diagnostische Aufklärungsquote von 60 %, womit diese am erfolgreichsten waren und weit über der durchschnittlichen diagnostischen Aufklärungsquote von 45 % aller RP-Fälle lagen (Abbildung 9B). Im Panel RP91 wurden lediglich fünf Gene weniger untersucht als im Panel RP96, und trotzdem unterschied sich der relative Anteil der *gelösten* Fälle um fast 9 %. Von den 27 gelösten Fällen der insgesamt 45 Patienten, welche mit dem Genpanel RP96 untersucht wurden, wurde bei je einem Patienten eine pathogene Variante in den Genen *CEP78* und *FLVCR1*, welche beide nicht im Genpanel RP91 enthalten waren, homozygot nachgewiesen. Diese beiden Gene sind zusammengenommen für 7,4 % der *gelösten* Fälle im Panel RP96 verantwortlich. Dies zeigt, dass die Zusammensetzung der Genpanels wichtig für den diagnostische Aufklärungsquote sein kann, vor allem wenn die Fallzahlen gering sind.

Bei der Entscheidung, ob eine gezielte Genpanelanalyse oder eine WES/WGS-Untersuchung den richtigen Ansatz zur optimalen Diagnostik von hereditären Netzhauterkrankungen bietet, müssen verschiedene Aspekte beachtet werden.

Eine Genpanelanalyse hat den Vorteil, dass die Zielregionen oft mit einer hohen Coverage abgedeckt wird und damit gut zu diagnostischen Zwecken geeignet ist und es sich um eine zeiteffiziente, kostengünstige Methode handelt (Stone et al. 2017; Pulido et al. 2022; González-Duarte et al. 2019). Außerdem kann so je nach Erkrankung eine entsprechende Auswahl an Genen getroffen und zusätzlich ein Augenmerk auf die Abdeckung der Regionen von besonderem Interesse wie beispielsweise *RPGR* ORF 15 bei Patienten mit RP oder bekannten intronischen Varianten wie im Gen *CEP290* bei LCA gelegt werden (Consugar et al. 2016). Allerdings sollte abgewogen werden, dass die Komposition der Genpanels bei einem stetigen Wissenszuwachs im Bereich der HNDs laufend aktualisiert werden muss (Weisschuh et al. 2020).

Manche Forschungsgruppen favorisieren eine WES-Untersuchung und heben hervor, dass Patienten mit verschiedenen HNDs gemeinsam mit derselben Methode untersucht werden können (Haer-Wigman et al. 2017; Suga et al. 2022). Lediglich die Auswertung der Ergebnisse je nach Erkrankung beinhaltet eine unterschiedlich große Auswahl an Zielregionen und damit ist eine Reevaluierung von neuen Zielregionen bei neuem Wissensstand leichter möglich und erfordert keine neue

Laboruntersuchung (Haer-Wigman et al. 2017). Außerdem können neue Gene, die mit der entsprechenden Erkrankung korreliert sind mithilfe einer WES-Untersuchung entdeckt werden (Haer-Wigman et al. 2017). Allerdings haben manche Zielregionen beim WES keine ausreichende Abdeckung für diagnostische Zwecke und CNV-Varianten sind aufgrund größerer Schwankung der Abdeckung schwieriger zu erkennen (Carss et al. 2017). Zudem werden nach wie vor keine intronischen und nicht-kodierenden Bereiche untersucht.

Eine WGS-Untersuchung hat den Vorteil, dass es sich um die umfangreichste Untersuchung handelt, die auch die intronischen und nichtkodierenden Bereiche der DNA mit abdeckt. Außerdem können neue HND-assoziierte Gene entdeckt werden und durch eine gleichmäßige Coverage Strukturvarianten besser erkannt werden (Ellingford et al. 2016; Carss et al. 2017; Fadaie et al. 2021). Außerdem wird gemutmaßt, dass die diagnostische Aufklärungsquote bei HND-Patienten durch das WGS weiter gesteigert werden kann (Biswas et al. 2021; Ellingford et al. 2016).

Bisher wird das WGS vor allem zu Forschungszwecken bei Patienten mit ergebnislosen Genpanelanalysen oder anderen Voruntersuchungen eingesetzt und ist bisher noch nicht als Standardmethode zur Routinediagnostik etabliert, wobei es in einzelnen Studien bereits verwendet wurde (Reurink et al. 2023; Weisschuh et al. 2024). Nachteilig sind die höheren Kosten im Vergleich zu Untersuchungen mittels WES und Genpanelanalysen und das Ausmaß der generierten Datenmenge. Eine weitere Herausforderung stellt der Umgang mit Zusatzbefunden, die nicht im Zusammenhang mit dem Ziel der molekulargenetischen Sicherung der HND stehen, sondern auf andere Erkrankungen hinweisen (Kalia et al. 2017; van der Schoot et al. 2022; Miller et al. 2023).

In einer Veröffentlichung von Stone et al. 2017 wurde berechnet, bei wie vielen der 60.000 Probanden in der ExAC-Datenbank, von denen angenommen wird, dass sie gesund sind, ein Genotyp mit biallelischen autosomal rezessiven oder monoallelischen autosomal dominanten pathogenen Varianten in HND-assoziierten Genen identifiziert werden kann. Dieser relative Anteil wird von Stone et al. als FGR (*false genotype rate*) bezeichnet und es wird hervorgehoben, dass bei gesunden Probanden 1,28 pathogene Genotypen identifiziert werden könnten, wenn eine WES oder eine Panelanalyse von 301 HND-assoziierten Gene durchgeführt worden wäre,

was einer FGR von 128 % entspricht. Die einzige Möglichkeit die FGR zu reduzieren, sehen die Forschungsgruppe von Stone et al. in einer Spezifizierung der Untersuchung aufgrund der klinischen Merkmale der Patienten, um die Prätestwahrscheinlichkeit anzuheben. Weiter wird berechnet, dass die FGR bei einem klinischen Verdacht auf RP mit einer entsprechenden Untersuchung von 85 assoziierten Genen auf 38,5 % reduziert wird und bei Verdacht auf ein gewisses Vererbungsmuster wie beispielsweise X-chromosomale Vererbung mit lediglich drei assoziierten Genen die FGR auf 2,3 % fällt (Stone et al. 2017). Stone et al. empfehlen daher zunächst die Gene, die ganz spezifisch für das jeweilige klinische Erscheinungsbild beim jeweiligen Patienten zu untersuchen, um eine hohe Sensitivität und eine niedrige FGR zu erlangen. Falls dadurch der Fall nicht gelöst werden kann, sollte eine umfangreichere Untersuchung WES oder WGS angeschlossen werden (Stone et al. 2017).

Metaanalysen kamen ebenfalls zum Schluss, dass je nach genetischem Spektrum der Erkrankungsgruppen unterschiedliche Strategien für die molekulargenetische Diagnostik verfolgt werden sollen (Xue et al. 2015; Li et al. 2017; Shashi et al. 2014). Bei klinisch klar definierbaren Erkrankungen mit einem oder sehr wenigen assoziierten Genen, wie beispielsweise dem Morbus Best, kann die Sanger-Sequenzierung des Gens *BEST1* die Methode der Wahl sein. Im Falle von genetisch heterogeneren Erkrankungen, wozu auch RP und LCA zählen, sollte eine Genpanelanalyse angestrebt werden, wobei bei Genpanelanalyse-negativen Fällen WES oder WGS zur weiteren Analyse genutzt werden könnte (Xue et al. 2015; Shashi et al. 2014). Allerdings ist die Sensitivität der Erkennung eines einzelnen Basenaustausches beim WES gegenüber den Genpanelanalysen niedriger (Consugar et al. 2016).

Meiner Meinung nach ist aufgrund der Unklarheit bezüglich der Relevanz von Varianten, welche in derzeit noch nicht HND-assoziierten Genen identifiziert werden, WES zum jetzigen Zeitpunkt nicht anstelle von Genpanelanalysen für die klinische Routinediagnostik geeignet. Patienten mit positiver Familienanamnese, die in die Kategorie *ungelöst* fallen, stellen jedoch Kandidaten für weiterführendes WES/ WGS dar, um Strukturvarianten oder neue assoziierte Gene ausfindig zu machen.

4.3.2 Mutationsspektrum

In dieser Studie wurden 50 % aller gelösten Fälle von RP durch Varianten in den Genen *RPGR*, *RHO*, *USH2A*, *PRPF31* und *ABCA4* verursacht (Abbildung 10). In der Metaanalyse der niederländischen Forschungsgruppe von Verbakel et al. wurde auf Basis ihrer eigenen Forschungsergebnisse und einer Literaturrecherche geschätzt, dass Varianten in den Genen *USH2A*, *RPGR*, *EYS*, *RHO* und *RP1* am häufigsten vorkommen, wobei allerdings auf die sich je nach Bevölkerungsgruppe unterscheidende Mutationslandschaft hingewiesen wird (Verbakel et al. 2018). Mutationen in den Genen *USH2A* und *PRPF31* wurden bei den vier weiteren Kohortenstudien aus Deutschland übereinstimmend häufig identifiziert (Eisenberger et al. 2013; Birtel et al. 2018; Glöckle et al. 2014; Weisschuh et al. 2016).

Allerdings fällt der Anteil von *EYS*-assoziierte RP mit 4,5 % in der vorliegenden Studie geringer als in anderen Veröffentlichungen aus Deutschland aus. In der RP-Kohortenstudie von Birtel et al. 2018 macht *EYS*-assoziierte RP immerhin 12,3 % der gelösten RP-Fälle aus und ist damit das häufigste Gen mit krankheitsverursachenden Mutationen. Bei Eisenberger et al. 2013 wurden bei 9,4 % der Patienten mit autosomal rezessiv vererbter RP biallelische Mutationen im Gen *EYS* festgestellt. *EYS*-assoziierte RP ist die häufigste RP-Form in Japan und kommt auch in der restlichen asiatischen Bevölkerung deutlich häufiger vor als in Europa (Koyanagi et al. 2019; Gao et al. 2019). Möglicherweise spielt das Gen *EYS* in Europa eine kleinere Rolle als bisher angenommen, oder in der hier untersuchten Kohorte waren Patienten asiatischer Herkunft unterdurchschnittlich vertreten im Vergleich zu den anderen oben genannten Kohorten. Da die Kohorte der vorliegenden Studie jedoch eine der größten deutschlandweiten Studien darstellt, kann angenommen werden, dass das Mutationsspektrum in der deutschen Bevölkerung repräsentativ abgebildet ist.

Auffällig ist außerdem der hohe Anteil von *RPGR*-assoziierte RP (13,5 %), wofür es mehrere mögliche Erklärungen gibt. Die hochrepetitive Region ORF15 des Gens *RPGR* ist ein etablierter Mutationshotspot (Megaw et al. 2015). Zudem wurde von mehreren Forschungsgruppen in Übereinstimmung mit dieser Studie eine hohe Rate an *RPGR*-assoziierte RP festgestellt (Tsang und Sharma 2018a, S. 31–35; Breuer et al. 2002). In einer aktuellen deutschen Studie mit über 2000 HND-Patienten konnte bei insgesamt 5.6% der Patienten eine *RPGR*-assoziierte HND erkannt

werden (Weisschuh et al. 2020). Bezieht man die Fallzahlen jedoch nur auf die Subgruppe der 1030 untersuchten Patienten mit klinischem Verdacht auf RP, so wurde bei 112 von 1030 Patienten (11,8 %) und damit ein ähnlich hoher Anteil von *RPGR*-assoziierte RP wie in der vorliegenden Studie festgestellt (Weisschuh et al. 2020).

In dieser Arbeit wurde bei allen Patienten, die mit Verdacht auf RP an das Labor überwiesen wurden, sichergestellt, dass die Region *RPGR* ORF15 mit ausreichender Qualität sequenziert wurde. Dabei kamen sowohl die Sequenzierung nach Sanger als auch NGS-Verfahren zum Einsatz. Aus den Ergebnissen dieser Studie ergibt sich, dass *RPGR*-assoziierte RP bei in Deutschland lebenden Patienten eine häufige, wenn nicht sogar die häufigste Form von RP ist.

4.4 LCA

Von 175 Patienten, die mit Verdacht auf LCA molekulargenetisch untersucht wurden, konnte bei 34 % die genetische Ursache für ihre Erkrankung vollständig geklärt werden. Dabei führten Untersuchungen mit dem Microarray (Asper Ophthalmics) seltener zu einer Diagnose (25 %), während bei Untersuchungen mit einem NGS-Panel in 60% der Fälle eine Diagnose gestellt werden konnte.

In anderen LCA-Kohortenstudien, in denen das Microarray-Verfahren verwendet wurde, konnten diagnostische Erträge von 17- 23 % festgestellt werden (Vallespin et al. 2007; Henderson et al. 2007; Zernant et al. 2005). Damit fallen die diagnostischen Erträge in dieser Studie sogar etwas höher aus als in der Literatur beschrieben. Das Gen *CEP290*, in dem pathogene Varianten den häufigsten Grund für LCA darstellen (Kumaran et al. 2017), wurde allerdings erst nach der Etablierung des Microarrays im Jahr 2005 entdeckt und im September 2006 erstmals veröffentlicht. Es ist daher in den ersten Versionen nicht enthalten (den Hollander et al. 2006). In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden die LCA-Patienten hauptsächlich mit umfangreicheren Microarrays untersucht, während die drei bereits publizierten Studien mittels Microarray Analyse, die erste Version des Microarrays ohne *CEP290*-Mutationen, verwendeten (Vallespin et al. 2007; Henderson et al. 2007; Zernant et al. 2005). Das könnte die höhere diagnostische Aufklärungsquote in der vorliegenden Studie erklären.

Die diagnostische Aufklärungsquote der Paneluntersuchungen (60 %, siehe 3.5.1) deckt sich in etwa mit der Annahme, dass 70 % der LCA-Fälle mit den bis heute bekannten Genen gelöst werden können (Wang et al. 2015; Kumaran et al. 2017; Britten-Jones et al. 2023). Die Gründe für die hier etwas niedrigere diagnostische Aufklärungsquote wurden bereits in Kapitel 4.3.1 diskutiert. Mit 26 identifizierten Genen ist das Genspektrum von LCA überschaubarer als das von RP (Tabelle 1).

Die Metaanalyse von Kumaran et al. 2017 schätzt, dass Mutationen in den Genen CEP290, GUCY2D, RPE65, CRB1 und RDH12 am häufigsten krankheitsursächlich sind (Kumaran et al. 2017). Der Anteil von CEP290-assoziiierter LCA wird in der Metaanalyse mit 15 - 20 % angegeben, wohingegen diese in der vorliegenden Studie 44 % aller Fälle ausmacht (Kumaran et al. 2017). Im Vergleich der Untersuchungsmethoden ist ein erhöhter Anteil von CEP290-assoziiierter LCA (64%) bei Microarrayanalysen gegenüber 25 % bei NGS-Analysen feststellbar. Falls die *unklaren* und *ungelösten* LCA-Fälle aus Microarray-Analysen nun erneut mittels NGS untersucht würden, könnte es zu einer Verschiebung der Häufigkeit kommen.

Außerdem sollte beachtet werden, dass die Häufigkeit von Varianten populationsabhängig ist. So wurde in einer asiatischen Kohorte bei weniger als 10 % der Patienten CEP290-assoziierte LCA nachgewiesen, während in einer belgischen Studie eine höhere Rate von 30 % festgestellt wurde (Coppieters et al. 2010; Srikrupa et al. 2018). Überraschenderweise konnte bei einer weiteren Studie aus Deutschland bei nur einem von 27 Patienten die Diagnose CEP290-assoziierte LCA gestellt werden (Weisschuh et al. 2018). Allerdings war die Patientenzahl von Weisschuh et al. (n=27) viel geringer als in dieser Studie (n=175). Den aktuellen Ergebnissen der Genpaneluntersuchung von mindestens 25 LCA-Genen der vorliegenden Studie zufolge liegt der Anteil von CEP290-assoziiierter LCA in Deutschland bei mindestens 25 %.

4.5 Usher-Syndrom

Die Subgruppe der Patienten mit Usher-Syndrom schließt in dieser Studie 229 Patienten ein, deren Untersuchung in 30 % der Fälle (Microarray: 14 %; NGS-Panel: 60 %) in einer molekulargenetischen Sicherung der Diagnose resultierte, wobei am häufigsten ein USH2A-assoziiertes Usher-Syndrom Typ 2 diagnostiziert wurde. In

der vorliegenden Studie wird eine der größten Kohorten von Patienten mit dem Usher-Syndrom beschrieben.

Eine weitere große europäische Kohortenstudie mit 426 Patienten erreichte eine diagnostische Aufklärungsquote von 93 % unter Anwendung von Genpanelanalysen (Bonnet et al. 2016). In einer deutschen Kohortenstudie mit 138 Patienten mit klinischem Verdacht auf Usher-Syndrom wurde bei ebenfalls eine diagnostische Aufklärungsquote von über 90 % erreicht (Neuhaus et al. 2017). In einer Metaanalyse von Jouret et al. wurde zusammenfassend festgestellt, dass die diagnostische Aufklärungsquote beim Usher-Syndrom etwa 90 % beträgt und bei 50 % der Patienten pathogene Varianten im Gen *USH2A* identifiziert wurden (Jouret et al. 2019).

Im Gegensatz dazu wurde in dieser Studie eine niedrigere diagnostische Aufklärungsquote und eine höhere Rate von *USH2A*-assoziiertem Usher-Syndrom Typ 2 nachgewiesen (78 %). Mögliche Gründe wurden bereits im Rahmen von LCA im Abschnitt 4.4 und RP im Abschnitt 4.3.1 besprochen.

Das Usher-Syndrom ist je nach klinischem Subtyp auch molekulargenetisch unterschiedlich. So werden beim Usher-Syndrom Typ 1 unter anderem Mutationen in den Genen *MYO7A*, *CDH23* identifiziert, während das Usher-Syndrom Typ 2 vor allem durch Varianten im Gen *USH2A* verursacht wird, welches auch bei nicht syndromaler RP eine große Rolle spielt (Jouret et al. 2019). Für das Usher Syndrom Typ 3 konnte das Gen *CLRN1* identifiziert werden (Jouret et al. 2019). Mittels Microarray Analyse wurde bei Patienten mit Verdacht auf Usher-Syndrom Typ 1, 2 und 3 nur bekannte Varianten analysiert, was zu einer niedrigen diagnostischen Aufklärungsquote und zu einer Anreicherung häufiger *USH2A* Varianten führt (Cremers et al. 2007). Außerdem wurden bei Patienten mit Verdacht auf Usher-Syndrom Typ 2 bei Einzelgenanalysen mittels Sequenzierung nach Sanger beziehungsweise verschiedene Genpanelanalysen, die das Gen *USH2A* enthalten, durchgeführt, womit das genetische Spektrum weiter Richtung *USH2A* verschoben wird. Die Heterogenität der Kohorte von Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Usher-Syndrom im Hinblick auf den Typ der Erkrankung und daraufhin durchgeführte Untersuchung erschwert rückblickend die Erhebung relative Häufigkeiten der einzelnen assoziierten Gene spezifisch für den Subtyp. Künftig sollte bei der Überweisung des Patienten zur molekulargenetischen Diagnostik mitgeteilt und dokumentiert werden, ob der klinische Verdacht auf einen bestimmten Typ besteht.

4.6 *USH2A*

Pathogene Varianten im Gen *USH2A* können die beiden Phänotypen Usher-Syndrom und RP hervorrufen, wofür unterschiedliche Erklärungsmodelle entwickelt wurden (Seyedahmadi et al. 2004).

Zum einen wurden von Lenassi et al. eine Theorie der allelischen Hierarchie vorgestellt, bei der Varianten spezifisch für die Retinopathie keine Beeinträchtigung des Hörvermögens verursachen (Lenassi et al. 2015).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen jedoch nicht mit der Theorie von Lenassi et al. überein, da keine RP-spezifischen Varianten identifiziert wurden.

Pierrache et al. hingegen vergleichen sowohl klinische als auch genetische Merkmale von Patienten mit *USH2A*-assoziiierter Retinitis pigmentosa und *USH2A*-assoziiertem Usher-Syndrom und kommen dabei zu dem Schluss, dass das Usher-Syndrom durch Funktionsverlustmutationen (zwei Allele mit *Nonsense* Mutation oder Spleißmutation) bedingt ist, während bei RP häufiger auch *Missense* Mutationen krankheitsauslösend sind (Pierrache et al. 2016). Zu ähnlich Ergebnissen kann auch andere Forschungsgruppen (Zhu et al. 2021; Meng et al. 2021). In der vorliegenden Studie konnte die Hypothese von Pierrache et al. mit ähnlichem Trend bestätigt werden.

Bei vier RP-Patienten wurde allerdings ein Genotyp mit zwei Funktionsverlustmutationen identifiziert (Tabelle 13), ohne dass ein Hörverlust bekannt wäre. Allerdings war der Hörverlust möglicherweise subklinisch ausgeprägt. Die subklinische Ausprägung von Hörstörungen bei vermeintlich nicht-syndromalen RP-Patienten mit biallelischen *USH2A*-Mutationen wurde bereits im Jahr 2000 beschrieben (Rivolta et al. 2000).

Insgesamt bestärken die Ergebnisse der vorliegenden Studie die Hypothese von Pierrache et al. hinsichtlich einer Genotyp-Phänotyp Korrelation. In einer funktionellen Studie von Liu et al. 2007 wurde hervorgehoben, dass ohne ein funktionsfähiges Allel des Gens *USH2A* die normale Entwicklung der Sinneszellen in der Cochlea nicht gewährleistet ist, wohingegen die retinale Entwicklung trotzdem vonstattengeht und dort erst später Schäden auftreten (Liu et al. 2007).

4.7 Therapieoptionen bei hereditären Netzhautdystrophien

Wie bereits in der Einführung erwähnt, ist für Patienten mit *RPE65*-assoziierten Netzhautdystrophien eine kausale Gentherapie verfügbar, bei der das Gen *RPE65* über einen AAV-Vektor (Adeno-assoziiierter Virus) in die RPE-Zellen gelangt (Russell et al. 2017).

Derzeit werden intensiv neue Therapiemöglichkeiten erforscht, und es laufen viele präklinische und klinische Studien mit unterschiedlichen Therapiestrategien (zusammengefasst in Brar et al. 2024 und Bovi dos Santos et al. 2024).

Ein vielversprechender Ansatz ist die Gentherapie, die gerade für *MERTK*- und *RPGR*-assoziierte HNDs in multizentrischen klinischen Studien erprobt wird (Ghazi et al. 2016; Cehajic-Kapetanovic et al. 2020). Zur Korrektur von Spleißmutationen werden Hoffnungen in die Antisense-Oligonukleotid-Therapie gesetzt, welche beispielsweise für die Spleißmutation c.2991+1655A>G im Gen *CEP290* klinisch erprobt wird (Cideciyan et al. 2018). Die Antisense-Oligonuklotide sind kurze synthetisch hergestellte einsträngige Nukleinsäuren, die an komplementäre Ribonukleinsäuren (RNA) binden und so das Spleißen beeinflussen oder die Translation von fehlerhaften gespleißten Transkripten verhindern (Duijkers et al. 2018). Ein weiterer Forschungsansatz für die Variante *CEP290* c.2991+1655A>G ist eine CRISPR-basierten Therapieoption (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) (Maeder et al. 2019).

Andere Forschungsgruppen versuchen die zugrunde gegangenen Zellen der Retina durch pluripotente Stammzellen zu ersetzen oder retinaprotektive Substanzen zu identifizieren (Maeda et al. 2019; Berson et al. 2010; Tuekprakhon et al. 2021). Außerdem wurden in Europa und in den USA Retinaimplantate wie das *Argus II System*® (Second Sight Medical Products) zugelassen, die bei etwa 300 Patienten mit unterschiedlichen Erfolgsraten implantiert wurden (Schaffrath et al. 2019). Ein anderes mutationsunabhängiges Verfahren ist die Optogenetik. Dabei wird über einen AAV-Vektor ein lichtempfindliches Protein, genauer gesagt das Kanalrhodopsin ChrimsonR, in retinale Ganglienzellen eingeschleust. Mit einer speziellen Brille, die als Kamera Bilder aufnimmt und gleichzeitig entsprechende Lichtsignale einer Wellenlänge auf die Netzhaut aussendet, erlangte ein 58-jähriger erblindeter RP-Patient die Fähigkeit wieder rudimentär Gegenstände zu erkennen (Sahel et al. 2021).

Insgesamt bietet die molekulargenetische Diagnosesicherung inzwischen nicht nur die Möglichkeit eine genau definierte Diagnose zustellen und die Patienten hinsichtlich des Krankheitsverlaufs und Wiederholungsrisikos zu beraten, sondern auch die Möglichkeit an klinischen Studie mit neu entwickelten (Gen-) Therapiemöglichkeiten teilzunehmen (Britten-Jones et al. 2024; Nguyen et al. 2023).

4.8 Fazit und Ausblick

Seit molekulargenetische Genpaneldiagnostik mittels NGS Einzug in den klinischen Alltag gehalten hat, konnte bei vielen Patienten die molekulargenetische Ursache ihrer hereditären Netzhauterkrankung festgestellt werden. Aufgrund der großen retrospektiven Untersuchungskohorte der vorliegenden Studie wurde eine repräsentative Stichprobe des äußerst heterogenen genetischen Spektrums von in Deutschland lebenden Patienten mit RP, LCA und Usher-Syndrom erhoben. Allerdings konnte bei der Hälfte aller Patienten die klinische Verdachtsdiagnose nicht abschließend molekulargenetisch gesichert werden. In Zukunft wird sicher noch eine Vielzahl an krankheitsursächlichen Varianten in beschriebenen oder noch nicht entdeckten Genen erkannt werden und die Klassifikation der Erkrankungen nach Genotyp oder Phänotyp wird durch größere Kohorten verbessert werden können.

Die Variantenbewertung sollte durch zusätzliche Richtlinien und automatisierte Arbeitsabläufe objektiver gestaltet und mit weiterführenden funktionellen Studien sowie Segregationsanalysen die klinische Relevanz von Varianten unklarer Signifikanz ermittelt werden. In Zukunft werden wohl umfassendere Untersuchungen (WES, WGS) angestrebt, um bei möglichst vielen Patienten den genetischen Hintergrund ihrer Erkrankung aufzuklären. Nach wie vor ist eine exakte klinische Diagnose bei Zusendung zur Analyse ausschlaggebend, um eine genetische Diagnose zu erlangen. Während noch vor 30 Jahren die zugrundeliegenden Krankheitsmechanismen von HNDs ungeklärt waren, werden heute auf einzelne Gendefekte zugeschnittene Therapiestrategien entwickelt.

5 Zusammenfassung

In diese retrospektive Kohortenstudie wurden 1150 Patienten mit klinischem Verdacht auf Retinitis pigmentosa (n=746), Leberscher kongenitaler Amaurose (n=175) oder dem Usher-Syndrom (n=229) eingeschlossen, die von 2006 bis 2018 am Institut für Humangenetik der Universität Regensburg molekulargenetisch untersucht wurden. Damit repräsentiert diese Studie eine große HND-Kohorte in Deutschland.

Zur molekulargenetischen Diagnostik kamen zunächst Microarray Analysen und die Sequenzierung nach Sanger für Einzelgenanalysen zum Einsatz. Mit der Hochdurchsatzsequenzierung unter Verwendung der IonTorrent™ PGM oder der Illumina MiSeq Sequenzierplattform wurden bis zu 96 Genen gleichzeitig untersucht. Im Anschluss an die systematische Sammlung der in den humangenetischen Befunden aufgeführten Sequenzvarianten wurde eine Reevaluierung dieser Sequenzvarianten hinsichtlich der Pathogenität nach den ACMG-Empfehlungen von Richards et al. 2015 durchgeführt. Bei dieser Reevaluierung änderte sich bei einem Viertel der Sequenzvarianten die Einschätzung der Pathogenität zugunsten einer Kategorie mit niedrigerer Evidenz für die Krankheitsrelevanz.

Die diagnostische Aufklärungsquote lag in der Kohorte insgesamt bei 40 %, variierte jedoch je nach klinischer Verdachtsdiagnose. Bei RP-Patienten konnte die klinische Verdachtsdiagnose in 45 % der Fälle molekulargenetisch gesichert werden, während dies bei 34 % der LCA-Patienten und 30 % der Patienten mit Usher-Syndrom der Fall war. Bei 27 % der Patienten wurden zwar klinisch möglicherweise relevante Varianten identifiziert, doch die genetische Ursache der Erkrankung konnte nicht vollständig aufgeklärt werden. Schließlich gelten weitere 33 % der Fälle als ungelöst. Insgesamt wurden 1031 verschiedene Sequenzvarianten mit den Bewertungen pathogen, wahrscheinlich pathogen und Variante unklarer Signifikanz in 99 Genen identifiziert. Die häufigsten Gene bei Patienten mit molekulargenetisch gesicherter Diagnose waren *RPGR* bei Retinitis pigmentosa, *CEP290* bei Leberscher kongenitaler Amaurose und *USH2A* beim Usher-Syndrom.

Zusammenfassend bieten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit einen repräsentativen Einblick in die diagnostische Aufklärungsquote und das vielfältige Spektrum molekulargenetischer Ursachen von hereditären Netzhautdystrophien mit peripherem Beginn.

6 Abkürzungsverzeichnis

AAV	Adeno-assoziiertes Virus
ACMG.....	American College of Medical Genetics and Genomics
ad.....	autosomal dominant
APEX.....	arrayed primer extension
ar	autosomal rezessiv
arRP	autosomal rezessive Retinitis pigmentosa
BBS3	Bardet-Biedl-Syndrom 3
CES	clinical exome sequencing
CNV	Kopienzahlvarianten, copy number variation
ddNTP	Didesoxyribonukleosid-Triphosphate
dpt.....	Dioptrie
ERG.....	Elektroretinographie
FAF.....	Fundusautofluoreszenz
FGR.....	false genotype rate
gnomAD	genome aggregation database, genome aggregation database
GRCh38	Genome Reference Consortium human Build 38
HGMD	The human gene mutation database
HND.....	hereditäre Netzhautdystrophien
LCA	Lebersche kongenitale Amaurose
LM.....	Lebensmonat
MAF.....	Minor Allelfrequenz
mfERG.....	multifokales Elektroretinogramm
NGS.....	next generation sequencing, Hochdurchsatzsequenzierung
OCT	optische Kohärenztomographie
OMIM.....	Online mendelian inheritance in men
ORF	open reading frame, offenes Leseraster
Patienten-ID	Patientenidentifikationsnummer
PCR.....	Polymerasenkettenreaktion
PolyPhen2.....	Polymorphism Phenotyping version 2
RNA.....	Ribonukleinsäure
RP.....	Retinitis pigmentosa
RPE	Retinales Pigmentepithel

Abkürzungsverzeichnis

RT-PCR.....	reverse Trankriptase-Polymerasenkettenreaktion
SIFT	sorting intolerant from tolerant
SNHV	sensorineuraler Hörverlust
SQL	structured query language
URL	uniform resource locator; Internetadresse
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VCF-Datei	variant call format-Datei
VUS	Variante unklarer Signifikanz
WES	whole exome sequencing
WGS	whole genome sequencing
X-chrom.....	X-chromosomal
ZSD	Zapfen-Stäbchen-Dystrophie

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 identifizierte Gene bei LCA, RP und Usher-Syndrom (modifiziert nach RetNet - Retinal Information Network 2024)	19
Tabelle 2 verwendete Computerprogramme	24
Tabelle 3 verwendete Datenbanken	24
Tabelle 4 modifizierte ACMG-Kriterien (nach Richards et al. 2015)	29
Tabelle 5 Untersuchungsmethoden	32
Tabelle 6 Zusammenstellung von Exonen, die bei Untersuchungen mit IonTorrent™ PGM ungenügend abgedeckt waren.....	37
Tabelle 7 <i>neue</i> Mutation bei Retinitis pigmentosa.....	46
Tabelle 8 häufig mutierte Gene mit entsprechender Mutationsart bei Retinitis pigmentosa.....	52
Tabelle 9 <i>neue</i> Mutation bei LCA.....	56
Tabelle 10 Differenzierung der Untersuchungsmethoden nach klinischer Verdachtsdiagnose beim Usher-Syndrom	57
Tabelle 11 <i>neue</i> Mutationen beim Usher-Syndrom.....	62
Tabelle 12 häufige USH2A-Varianten.....	65
Tabelle 13 Schweregrad des Genotyps bei <i>USH2A</i> -assoziiierter RP oder Usher-Syndrom	65
Tabelle 14 Genotypen von Familie C.....	69
Tabelle 15 Klinischer Phänotyp zweier RP-Patienten mit <i>HK1</i> p.(Glu847Lys)	77
Tabelle 16 Patient N mit homozygoter <i>Missense</i> Mutation <i>CEP78</i> p.(Leu150Ser) ...	80

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Die menschliche Retina (modifiziert nach AMBOSS GmbH 2024 und Lang 2024)	8
Abbildung 2 Simulation des progressiven Gesichtsfeldverlustes bei RP (modifiziert nach Pro Retina eV 2019)	12
Abbildung 3 Progression der Fundusveränderungen bei RP (modifiziert nach Hamel 2006)	16
Abbildung 4 Verfahren zur DNA-Sequenzierung.....	20
Abbildung 5 genetische Diagnostik bei HNDs am Institut für Humangenetik der Universität Regensburg	31
Abbildung 6 Alter der Patienten bei Beginn der molekulargenetischen Diagnostik ...	33
Abbildung 7 Qualitätsdatenanalyse	34
Abbildung 8 Sankey Diagram zum Vergleich der Einstufung von Sequenzvarianten im ursprünglichen Befund mit der Neubewertung im Rahmen dieser Arbeit	39
Abbildung 9 Die diagnostische Aufklärungsquote molekulargenetischer Untersuchungen bei Verdachtsdiagnose Retinitis pigmentosa.....	41
Abbildung 10 Mutationsspektrum von RP-Patienten mit molekulargenetisch gesicherter Diagnose	43
Abbildung 11 Vererbungsmodi und Mutationstypen bei Retinitis pigmentosa	44
Abbildung 12 Diagnostische Aufklärungsquote der verschiedenen Untersuchungsmethoden bei LCA	53
Abbildung 13 Graphische Zusammenfassung der molekulargenetischen Analyse von Patienten mit LCA	55
Abbildung 14 Diagnostische Aufklärungsquote der verschiedenen Untersuchungsmethoden beim Usher-Syndrom	58
Abbildung 15 Graphische Zusammenfassung der molekulargenetischen Analyse von Patienten mit Usher-Syndrom	60
Abbildung 16 Überlappungen im genetischen Spektrum von LCA, RP und dem Usher-Syndrom	63
Abbildung 17 Aufnahmen von drei Patienten mit der pathogenen Varianten <i>PRPF31</i> c.528-41_528-9del	71
Abbildung 18 Auswirkung der intronischen <i>PRPF31</i> Deletion c.528-9_c.428-41del auf das Spleißverhalten	72

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 19 Stammbaum Patientin F	73
Abbildung 20 FAF- und OCT-Aufnahmen von Patient G mit <i>ARL6</i> -assoziierter RP	75
Abbildung 21 Spleißvorhersagen des Programms Alamut® zur synonymen Variante <i>IFT172</i> c.336G>A	82

9 Anhang

Anhangsverzeichnis

Anhang A ACMG-Kriterien (übernommen aus Richards et al. 2015)	113
Anhang B Gene mit verwendeter Referenzsequenz	115
Anhang C Komposition der Genpanels	119
Anhang D Patienten mit jeweils identifizierten Sequenzvarianten	124
Anhang E Identifizierte Sequenzvarianten.....	166

Anhang A ACMG-Kriterien (übernommen aus Richards et al. 2015)

Evidence of pathogenicity	Category
Very strong	PVS1 null variant (nonsense, frameshift, canonical ± 1 or 2 splice sites, initiation codon, single or multiexon deletion) in a gene where LOF is a known mechanism of disease Caveats: - Beware of genes where LOF is not a known disease mechanism (e.g., <i>GFAP</i>, <i>MYH7</i>) - Use caution interpreting LOF variants at the extreme 3' end of a gene - Use caution with splice variants that are predicted to lead to exon skipping but leave the remainder of the protein intact - Use caution in the presence of multiple transcripts
Strong	PS1 Same amino acid change as a previously established pathogenic variant regardless of nucleotide change Example: Val→Leu caused by either G>C or G>T in the same codon Caveat: Beware of changes that impact splicing rather than at the amino acid/protein level PS2 De novo (<u>both</u> maternity and paternity confirmed) in a patient with the disease and no family history Note: Confirmation of paternity only is insufficient. Egg donation, surrogate motherhood, errors in embryo transfer, and so on, can contribute to nonmaternity PS3 Well-established in vitro or in vivo functional studies supportive of a damaging effect on the gene or gene product Note: Functional studies that have been validated and shown to be reproducible and robust in a clinical diagnostic laboratory setting are considered the most well established. PS4 The prevalence of the variant in affected individuals is significantly increased compared with the prevalence in controls Note 1: Relative risk or OR, as obtained from case-control studies, is >5.0, and the confidence interval around the estimate of relative risk or OR does not include 1.0. See the article for detailed guidance. Note 2: In instances of very rare variants where case-control studies may not reach statistical significance, the prior observation of the variant in multiple unrelated patients with the same phenotype, and its absence in controls, may be used as moderate level of evidence.
Moderate	PM1 Located in a mutational hot spot and/or critical and well-established functional domain (e.g., active site of an enzyme) without benign variation PM2 Absent from controls (or at extremely low frequency if recessive) (Table 6) in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project, or Exome Aggregation Consortium Caveat: Population data for insertions/deletions may be poorly called by next-generation sequencing. PM3 For recessive disorders, detected in trans with a pathogenic variant Note: This requires testing of parents (or offspring) to determine phase. PM4 Protein length changes as a result of in-frame deletions/insertions in a nonrepeat region or stop-loss variants PM5 Novel missense change at an amino acid residue where a different missense change determined to be pathogenic has been seen before Example: Arg156His is pathogenic; now you observe Arg156Cys Caveat: Beware of changes that impact splicing rather than at the amino acid/protein level. PM6 Assumed de novo, but without confirmation of paternity and maternity
Supporting	PP1 Cosegregation with disease in multiple affected family members in a gene definitively known to cause the disease. Note: May be used as stronger evidence with increasing segregation data PP2 Missense variant in a gene that has a low rate of benign missense variation and in which missense variants are a common mechanism of disease PP3 Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.) Caveat: Because many in silico algorithms use the same or very similar input for their predictions, each algorithm should not be counted as an independent criterion. PP3 can be used only once in any evaluation of a variant. PP4 Patient's phenotype or family history is highly specific for a disease with a single genetic etiology PP5 Reputable source recently reports variant as pathogenic, but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation

Anhang

Evidence of benign impact	Category
Stand-alone	BA1 Allele frequency is >5% in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project, or Exome Aggregation Consortium
Strong	BS1 Allele frequency is greater than expected for disorder (see Table 6) BS2 Observed in a healthy adult individual for a recessive (homozygous), dominant (heterozygous), or X-linked (hemizygous) disorder, with full penetrance expected at an early age BS3 Well-established in vitro or in vivo functional studies show no damaging effect on protein function or splicing BS4 Lack of segregation in affected members of a family Caveat: The presence of phenocopies for common phenotypes (i.e., cancer, epilepsy) can mimic lack of segregation among affected individuals. Also, families may have more than one pathogenic variant contributing to an autosomal dominant disorder, further confounding an apparent lack of segregation.
Supporting	BP1 Missense variant in a gene for which primarily truncating variants are known to cause disease BP2 Observed in trans with a pathogenic variant for a fully penetrant dominant gene/disorder or observed in <i>cis</i> with a pathogenic variant in any inheritance pattern BP3 In-frame deletions/insertions in a repetitive region without a known function BP4 Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.) Caveat: Because many in silico algorithms use the same or very similar input for their predictions, each algorithm cannot be counted as an independent criterion. BP4 can be used only once in any evaluation of a variant. BP5 Variant found in a case with an alternate molecular basis for disease BP6 Reputable source recently reports variant as benign, but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation BP7 A synonymous (silent) variant for which splicing prediction algorithms predict no impact to the splice consensus sequence nor the creation of a new splice site AND the nucleotide is not highly conserved

Übernommen aus der Publikation von Richards et al. 2015 zum Vergleich mit den vorgenommenen Modifikationen in dieser Arbeit mit aufgeführt

Anhang

Anhang B Gene mit verwendeter Referenzsequenz

Gensymbol	Genbezeichnung	Referenzsequenz
ABCA4	ATP binding cassette subfamily A member 4	NM_000350
ABHD12	abhydrolase domain containing 12	NM_001042472
ADAM9	ADAM metallopeptidase domain 9	NM_003816
ADGRA3	adhesion G protein-coupled receptor A3	NM_145290
ADGRV1	adhesion G protein-coupled receptor V1	NM_032119
ADIPOR1	adiponectin receptor 1	NM_015999
AGBL5	ATP/GTP binding protein like 5	NM_021831
AHI1	Abelson helper integration site l1	NM_014336
AIPL1	aryl hydrocarbon receptor interacting protein like 1	NM_014336
ALMS1	ALMS1, centrosome and basal body associated protein	NM_015120
ARHGEF18	Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor 18	NM_001130955
ARL2BP	ADP ribosylation factor like GTPase 2 binding protein	NM_012106
ARL3	ADP ribosylation factor like GTPase 3	NM_004311
ARL6	ADP ribosylation factor like GTPase 6	NM_001278293
ASRGL1	asparaginase like 1	NM_001083926
ATF6	activating transcription factor 6	NM_007348
BBS1	Bardet-Biedl syndrome 1	NM_024649
BBS2	Bardet-Biedl syndrome 2	NM_031885
BEST1	bestrophin 1	NM_004183.3
C1QTNF5	C1q and TNF related 5	NM_001278431
C8orf37	chromosome 8 open reading frame 37	NM_177965
CA4	carbonic anhydrase 4	NM_000717
CABP4	calcium binding protein 4	NM_000180
CACNA1F	calcium voltage-gated channel subunit alpha1 F	NM_005183
CACNA2D4	calcium voltage-gated channel auxiliary subunit alpha2delta 4	NM_172364
CCT2	chaperonin containing TCP1 subunit 2	NM_006431
CDH16	cadherin 16	NM_004062
CDH23	cadherin related 23	NM_022124
CDHR1	cadherin related family member 1	NM_033100.3
CEP250	centrosomal protein 250	NM_007186
CEP290	centrosomal protein 290	NM_025114
CEP78	centrosomal protein 78	NM_001098802
CERKL	ceramide kinase like	NM_001030311
CFAP410	cilia and flagella associated protein 410	NM_004928.2
CFH	complement factor H	NM_000186
CIB2	calcium and integrin binding family member 2	NM_006383
CLN3	CLN3, battenin	NM_001042432
CLRN1	clarin 1	NM_174878.2
CLUAP1	clusterin associated protein 1	NM_015041
CNGA1	cyclic nucleotide gated channel alpha 1	NM_000087
CNGA3	cyclic nucleotide gated channel alpha 3	NM_001298
CNGB1	cyclic nucleotide gated channel beta 1	NM_001297

Anhang

Gensymbol	Genbezeichnung	Referenzsequenz
CNGB3	cyclic nucleotide gated channel beta 3	NM_019098
CNNM4	cyclin and CBS domain divalent metal cation transport mediator 4	NM_020184
CRB1	crumbs cell polarity complex component 1	NM_201253.2
CRX	cone-rod homeobox	NM_000554
CTNNA1	catenin alpha 1	NM_001903
CWC27	CWC27 spliceosome associated protein homolog	NM_005869
CYP4V2	cytochrome P450 family 4 subfamily V member 2	NM_207352
DHDDS	dehydrodolichyl diphosphate synthase subunit	NM_205861.2
DHX38	DEAH-box helicase 38	NM_014003
DRAM2	DNA damage regulated autophagy modulator 2	NM_178454
DTHD1	death domain containing 1	NM_001136536
EFEMP1	EGF containing fibulin extracellular matrix protein 1	NM_001039349
ELOVL4	ELOVL fatty acid elongase 4	NM_022726
EMC1	ER membrane protein complex subunit 1	NM_015047
EXOSC2	exosome component 2	NM_014285
EYS	eyes shut homolog	NM_001142800
FAM161A	FAM161A, centrosomal protein	NM_001201543
FLVCR1	feline leukemia virus subgroup C cellular receptor 1	NM_014053
FSCN2	fascin actin-bundling protein 2, retinal	NM_001077182
GDF6	growth differentiation factor 6	NM_001001557
GNAT1	G protein subunit alpha transducin 1	NM_000172.3
GNAT2	G protein subunit alpha transducin 2	NM_005272
GRK1	G protein-coupled receptor kinase 1	NM_002929
GUCA1A	guanylate cyclase activator 1A	NM_000409
GUCA1B	guanylate cyclase activator 1B	NM_002098.5
GUCY2D	guanylate cyclase 2D, retinal	NM_000180
HARS	histidyl-tRNA synthetase	NM_002109
HGSNAT	heparan-alpha-glucosaminideN-acetyltransferase	NM_152419
HK1	hexokinase 1	NM_000188
HMCN1	hemicentin 1	NM_031935
IDH3A	isocitrate dehydrogenase 3 (NAD(+)) alpha	NM_005530
IDH3B	isocitrate dehydrogenase 3 (NAD(+)) beta	NM_006899
IFT140	intraflagellar transport 140	NM_014714
IFT172	intraflagellar transport 172	NM_015662
IMPDH1	inosine monophosphate dehydrogenase 1	NM_000883
IMPG1	interphotoreceptor matrix proteoglycan 1	NM_001563
IMPG2	interphotoreceptor matrix proteoglycan 2	NM_016247.3
IQCB1	IQ motif containing B1	NM_001023570
KCNJ13	potassium voltage-gated channel subfamily J member 13	NM_002242
KCNV2	potassium voltage-gated channel modifier subfamily V member 2	NM_133497
KIAA1549	KIAA1549	NM_001164665
KIZ	kizuna centrosomal protein	NM_018474

Anhang

Gensymbol	Genbezeichnung	Referenzsequenz
KLHL7	kelch like family member 7	NM_001031710
LCA5	LCA5, lebercilin	NM_181714
LRAT	lecithin retinol acyltransferase	NM_004744
LRP5	LDL receptor related protein 5	NM_002335
MAK	male germ cell associated kinase	NM_001242957
MAPKAPK3	mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 3	NM_001243926
MERTK	MER proto-oncogene, tyrosine kinase	NM_006343
MVK	mevalonate kinase	NM_000431
MYO7A	myosin VIIA	NM_000260.3
NAALADL1	N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase like 1	NM_005468
NEK2	NIMA related kinase 2	NM_002497
NEUROD1	neuronal differentiation 1	NM_002500
NMNAT1	nicotinamide nucleotide adenylyltransferase 1	NM_022787.3
NR2E3	nuclear receptor subfamily 2 group E member 3	NM_014249
NRL	neural retina leucine zipper	NM_006177.3
OR2W3	olfactory receptor family 2 subfamily W member 3	NM_001001957
OTX2	orthodenticle homeobox 2	NM_021728
PCARE	photoreceptor cilium actin regulator	NM_001029883
PCDH15	protocadherin related 15	NM_033056
PDE6A	phosphodiesterase 6A	NM_000440
PDE6B	phosphodiesterase 6B	NM_000283
PDE6C	phosphodiesterase 6C	NM_006204
PDE6G	phosphodiesterase 6G	NM_002602
PDE6H	phosphodiesterase 6H	NM_006205
PEX26	peroxisomal biogenesis factor 26	NM_017929
PITPNM3	PITPNM family member 3	NM_031220
POC1B	POC1 centriolar protein B	NM_172240
POMGNT1	protein O-linked mannose N-acetylglucosaminyltransferase 1 (beta 1,2-)	NM_001243766
PRCD	photoreceptor disc component	NM_001077620
PROM1	prominin 1	NM_006017
PRPF3	pre-mRNA processing factor 3	NM_004698.2
PRPF31	pre-mRNA processing factor 31	NM_015629
PRPF4	pre-mRNA processing factor 4	NM_004697
PRPF6	pre-mRNA processing factor 6	NM_012469
PRPF8	pre-mRNA processing factor 8	NM_006445
PRPH2	peripherin 2	NM_000322
RAB28	RAB28, member RAS oncogene family	NM_004249
RAX2	retina and anterior neural fold homeobox 2	NM_032753
RBP3	retinol binding protein 3	NM_002900
RBP4	retinol binding protein 4	NM_006744
RCBTB1	RCC1 and BTB domain containing protein 1	NM_018191
RD3	retinal degeneration 3, GUCY2D regulator	NM_183059
RDH11	retinol dehydrogenase 11	NM_016026

Anhang

Gensymbol	Genbezeichnung	Referenzsequenz
RDH12	retinol dehydrogenase 12	NM_152443
RDH5	retinol dehydrogenase 5	NM_002905
REEP6	receptor accessory protein 6	NM_001329556.1
RGR	retinal G protein coupled receptor	NM_002921
RHO	rhodopsin	NM_000539
RIMS1	regulating synaptic membrane exocytosis 1	NM_014989
RLBP1	retinaldehyde binding protein 1	NM_000326
ROM1	retinal outer segment membrane protein 1	NM_000327
RP1	RP1, axonemal microtubule associated	NM_006269
RP1L1	RP1 like 1	NM_178857
RP2	RP2, ARL3 GTPase activating protein	NM_006915
RP9	RP9, pre-mRNA splicing factor	NM_203288
RPE65	RPE65, retinoid isomerohydrolase	NM_000329
RPGR	retinitis pigmentosa GTPase regulator	NM_001034853
RPGRIP1	RPGR interacting protein 1	NM_020366
SAG	S-antigen visual arrestin	NM_000541
SAMD11	sterile alpha motif domain containing 11	NM_152486
SCAPER	S-phase cyclin A associated protein in the ER	NM_020843
SEMA4A	semaphorin 4A	NM_022367
SLC7A14	solute carrier family 7 member 14	NM_020949
SNRNP200	small nuclear ribonucleoprotein U5 subunit 200	NM_014014
SPATA7	spermatogenesis associated 7	NM_018418
SPP2	secreted phosphoprotein 2	NM_006944
TIMP3	TIMP metalloproteinase inhibitor 3	NM_000362
TOPORS	TOP1 binding arginine/serine rich protein	NM_005802.4
TRNT1	tRNA nucleotidyl transferase 1	NM_182916
TTC8	tetratricopeptide repeat domain 8	NM_144596
TTLL5	tubulin tyrosine ligase like 5	NM_015072
TTPA	alpha tocopherol transfer protein	NM_000370
TULP1	tubby like protein 1	NM_003322
UNC119	unc-119 lipid binding chaperone	NM_005148
USH1C	USH1 protein network component harmonin	NM_153676
USH1G	USH1 protein network component sans	NM_173477
USH2A	usherin	NM_206933
WHRN	whirlin	NM_015404
ZNF408	zinc finger protein 408	NM_024741
ZNF513	zinc finger protein 513	NM_144631

In der ersten Spalte befinden sich die HGNC-Gensymbole und in der zweiten Spalte der vollständige Name gemäß HGNC (HGNC Database, HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC), Department of Haematology, Long Road, Cambridge CB2 0PT, United Kingdom www.genenames.org, zugegriffen 01/2019) Die Referenzsequenzen sind vom Institut für Humangenetik Regensburg festgelegt und werden regelmäßig aktualisiert, hier gemäß dem Stand 01/2019

Anhang

Anhang C Komposition der Genpanels

Panel und Kit	Zeitraum und Sequencer	Anzahl Gene	hinzugefügte Gene	entfernte Gene	vollständige Auflistung untersuchter Gene
<i>Retinitis pigmentosa</i>					
RetChip RP	2011-2012 Affymetrix Gene Chip Scanner 300	42			ABCA4, AIPL1, CA4, CEP290, CERKL, CNGA1, CNGB1, CRB1, CRX, FSCN2, GRK1, GUCA1B, GUCY2D, IMPDH1, LRAT, LRP5, MERTK, NR2E3, NRL, PDE6B, PRCD, PROM1, PRPF3, PRPF31, PRPF8, PRHP2, RDH12, RGR, RHO, RLBP1, ROM1, RP1, RP2, RPE65, RPGR, RPGRIP1, SAG, SEMA4A, TTC8, TTPA, TULP1, USH2A
RP43 Multiplexe	2012 IonTorrent™	43	PDE6A, RP9	LRP5	ABCA4, AIPL1, CA4, CEP290, CERKL, CNGA1, CNGB1, CRB1, CRX, FSCN2, GRK1, GUCA1B, GUCY2D, IMPDH1, LRAT, MERTK, NR2E3, NRL, PDE6A, PDE6B, PRCD, PROM1, PRPF3, PRPF31, PRPF8, PRHP2, RDH12, RGR, RHO, RLBP1, ROM1, RP1, RP2, RP9, RPE65, RPGR, RPGRIP1, SAG, SEMA4A, TTC8, TTPA, TULP1, USH2A
RP36 Multiplexe	2012-2013 IonTorrent™	36	Keine	AIPL1, CEP290, FSCN2, GRK1, GUCY2D, RPGRIP1, TTPA	ABCA4, CA4, CERKL, CNGA1, CNGB1, CRB1, CRX, GUCA1B, IMPDH1, LRAT, MERTK, NR2E3, NRL, PDE6A, PDE6B, PRCD, PROM1, PRPF3, PRPF31, PRPF8, PRHP2, RDH12, RGR, RHO, RLBP1, ROM1, RP1, RP2, RP9, RPE65, RPGR, SAG, SEMA4A, TTC8, TULP1, USH2A
RP16 Multiplexe	2013-2014 IonTorrent™	16	Keine	CA4, CERKL, CNGA1, CRB1, CRX, GUCA1B, LRAT, MERTK, NRL, PRCD, PROM1, RDH12, RGR, RLBP1, ROM1, RP9, RPE65, SAG, SEMA4A, TTC8	ABCA4, CNGB1, IMPDH1, NR2E3, PDE6A, PDE6B, PRPF3, PRPF31, PRPF8, PRPF2, RHO, RP1, RP2, RPGR, TULP1, USH2A
RP54 Multiplexe	2014-2015 IonTorrent™ 2015-2016 Illumina MiSeq	54	BEST1, C8orf37, CLRN1, DHDDS, EYS, FAM161A, IDH3B, IMPG2, KLHL7, MAK, PCARE, PDE6G, PRPF6, RBP3, SNRNP200,	AIPL1, CEP290, FSCN2, GRK1, GUCY2D, RPGRIP1, TTPA	ABCA4, BEST1, C8orf37, CA4, CERKL, CLRN1, CNGA1, CNGB1, CRB1, CRX, DHDDS, EYS, FAM161A, GUCA1B, IDH3B, IMPDH1, IMPG2, KLHL7, LRAT, MAK, MERTK, NR2E3, NRL, PCARE, PDE6A, PDE6B, PDE6G, PRCD, PROM1, PRPF3, PRPF31, PRPF6, PRPF8, PRHP2, RBP3, RDH12, RGR, RHO, RLBP1, ROM1, RP1, RP2, RP9, RPE65, RPGR, SAG, SEMA4A, SNRNP200, SPATA7, TOPORS, TTC8, TULP1, USH2A, ZNF513

Anhang

Panel und Kit	Zeitraum und Sequencer	Anzahl Gene	hinzugefügte Gene	entfernte Gene	vollständige Auflistung untersuchter Gene
			SPATA7, TOPORS, ZNF513		
RP82/84 Agilent SureSelect®	2016-2017 Illumina MiSeq	82	ADGRA3, AGBL5, ARL2BP, ARL3, BBS1, BBS2, CDH16, CTNNA1, CYP4V2, DHX38, EMC1, GNAT1, HGSNAT, HK1, IFT140, IFT172, KIAA1549, KIZ, MVK, NEK2, NEUROD1, POMGNT1, PRPF4, RP1L1, SLC7A14, SPP2, ZNF408		ABCA4, ADGRA3, AGBL5, ARL2BP, ARL3, ARL6, BBS1, BBS2, BEST1, C8orf37, CA4, CDH16, CERKL, CLRN1, CNGA1, CNGB1, CRB1, CRX, CTNNA1, CYP4V2, DHDDS, DHX38, EMC1, EYS, FAM161A, GNAT1, GUCA1B, HGSNAT, HK1, IDH3B, IFT140, IFT172, IMPDH1, IMPG2, KIAA1549, KIZ, KLHL7, LRAT, MAK, MERTK, MVK, NEK2, NEUROD1, NR2E3, NRL, PCARE, PDE6A, PDE6B, PDE6G, POMGNT1, PRCD, PROM1, PRPF3, PRPF31, PRPF4, PRPF6, PRPF8, PRPH2, RBP3, RDH12, RGR, RHO, RLBP1, ROM1, RP1, RP1L1, RP2, RP9, RPE65, RPGR, SAG, SEMA4A, SLC7A14, SNRNP200, SPATA7, SPP2, TOPORS, TTC8, TULP1, USH2A, ZNF408, ZNF513, <i>ADGRV1, CDHR1</i>
RP92 Agilent SureSelect®	2017-2018 Illumina MiSeq	92	ADIPO1, ARHGEF18, CWC27, NAALADL1, RCBTB1, REEP6, SAMD11, TRNT1	keine	ABCA4, ADGRA3, ADGRV1, ADIPOR1, AGBL5, ARHGEF18, ARL2BP, ARL3, ARL6, BBS1, BBS2, BEST1, C8orf37, CA4, CDH16, CDHR1, CERKL, CLRN1, CNGA1, CNGB1, CRB1, CRX, CTNNA1, CWC27, CYP4V2, DHDDS, DHX38, EMC1, EYS, FAM161A, GNAT1, GUCA1B, HGSNAT, HK1, IDH3B, IFT140, IFT172, IMPDH1, IMPG2, KIAA1549, KIZ, KLHL7, LRAT, MAK, MERTK, MVK, NAALADL1, NEK2, NEUROD1, NR2E3, NRL, PCARE, PDE6A, PDE6B, PDE6G, POMGNT1, PRCD, PROM1, PRPF3, PRPF31, PRPF4, PRPF6, PRPF8, PRPH2, RBP3, RCBTB1, RDH12, REEP6, RGR, RHO, RLBP1, ROM1, RP1, RP1L1, RP2, RP9, RPE65, RPGR, SAG, SAMD11, SEMA4A, SLC7A14, SNRNP200, SPATA7, SPP2, TOPORS, TRNT1, TTC8, TULP1, USH2A, ZNF408, ZNF513
RP96 Agilent SureSelect®	2018 Illumina MiSeq	96	AHI1, ASRGL1, CACNA1F, CEP78, CLN3, EXOSC2, FLVCR1, IDH3A, RBP4, RDH11, SCRAPER	ADGRA3, ADGRV1, ADIPORT1, CDH16, CTNNA1, KIAA1549, RP1L1	ABCA4, AGBL5, AHI1, ARHGEF18, ARL2BP, ARL3, ARL6, ASRGL1, BBS1, BBS2, BEST1, C8orf37, CA4, CACNA1F, CDHR1, CEP78, CERKL, CLN3, CLRN1, CNGA1, CNGB1, CRB1, CRX, CWC27, CYP4V2, DHDDS, DHX38, EMC1, EXOSC2, EYS, FAM161A, FLVCR1, GNAT1, GUCA1B, HGSNAT, HK1, IDH3A, IDH3B, IFT140, IFT172, IMPDH1, IMPG2, KIZ, KLHL7, LRAT, MAK, MERTK, MVK, NAALADL1, NEK2, NEUROD1, NR2E3, NRL, PCARE,

Anhang

Panel und Kit	Zeitraum und Sequencer	Anzahl Gene	hinzugefügte Gene	entfernte Gene	vollständige Auflistung untersuchter Gene
					PDE6A, PDE6B, PDE6G, POMGNT1, PRCD, PROM1, PRPF3, PRPF31, PRPF4, PRPF6, PRPF8, PRPH2, RBP3, RBP4, RCBTB1, RDH11, RDH12, REEP6, RGR, RHO, RLBP1, ROM1, RP1, RP2, RP9, RPE65, RPGR, SAG, SAMD11, SCAPER, SEMA4A, SLC7A14, SNRNP200, SPATA7, SPP2, TOPORS, TRNT1, TTC8, TULP1, USH2A, ZNF408, ZNF513
RD121/124 Agilent SureSelect®	Illumina MiSeq	120			ABCA4, ADAM9, ADGRA3, AGBL5, AIPL1, ARL2BP, ARL6, ATF6, BBS1, BBS2, BEST1, C1QTNF5, C21orf2, C8orf37, CA4, CABP4, CACNA1F, CACNA2D4, CDH16, CDHR1, CEP290, CERKL, CFH, CLRN1, CNGA1, CNGA3, CNGB1, CNGB3, CNNM4, CRB1, CRX, CYP4V2, DHDDS, DHX38, DRAM2, DTHD1, EFEMP1, ELOVL4, EMC1, EYS, FAM161A, GDF6, GNAT2, GUCA1A, GUCA1B, GUCY2D, HGSNAT, HK1, HMCN1, IDH3B, IFT140, IFT172, IMPDH1, IMPG1, IMPG2, IQCB1, KCNJ13, KCNV2, KIAA1549, KIZ, KLHL7, LCA5, LRAT, MAK, MERTK, MVK, NEK2, NEUROD1, NMNAT1, NR2E3, NRL, OR2W3, OTX2, PCARE, PDE6A, PDE6B, PDE6C, PDE6G, PDE6H, PITPNM3, POC1B, PRCD, PROM1, PRPF3, PRPF31, PRPF4, PRPF6, PRPF8, PRPH2, RAB28, RAX2, RBP3, RD3, RDH12, RDH5, RGR, RHO, RIMS1, RLBP1, ROM1, RP1, RP1L1, RP2, RP9, RPE65, RPGR, RPGRIP1, SAG, SEMA4A, SLC7A14, SNRNP200, SPATA7, TIMP3, TOPORS, TTC8, TTLL5, TULP1, UNC119, ZNF408, ZNF513, <i>ALMS1, MAPKAPK3, SPP2, USH2A</i>
<i>Lebersche kongenitale Amaurose</i>					
Microarray V3.0 (344 Varianten)	2006 versendet an Asper Ophthalmics	8			CRB1, AIPL1, GUCY2D, CRX, RPE65, RPGRIP1, MERTK, LRAT
Microarray V4.0 (417 Varianten)	2007	10	CEP290, RDH12	keine	AIPL1, CRB1, CRX, GUCY2D, LRAT, MERTK, CEP290, RDH12, RPGRIP1, RPE65
Microarray V5.0 (435 Varianten)	2007	10	Keine	keine	CRB1, AIPL1, GUCY2D, CRX, RPE65, RPGRIP1, MERTK, LRAT, CEP290, RDH12
Microarray V6.0 (451 Varianten)	2008	11	TULP1	keine	AIPL1, CEP290, CRB1, CRX, GUCY2D, LRAT, MERTK, RDH12, RPE65, RPGRIP1, TULP1

Anhang

Panel und Kit	Zeitraum und Sequencer	Anzahl Gene	hinzugefügte Gene	entfernte Gene	vollständige Auflistung untersuchter Gene
Microarray V7.0 (495 Varianten)	2008-2010	12	LCA5	keine	AIPL1, CEP290, CRB1, CRX, GUCY2D, LCA5, LRAT, MERTK, RDH12, RPE65, RPGRIP1, TULP1
Microarray V8.0 (641 Varianten)	2010-2011	13	SPATA7	keine	AIPL1, CEP290, CRB1, CRX, GUCY2D, LCA5, LRAT, MERTK, RDH12, RPE65, RPGRIP1, SPATA7, TULP1
Microarray V9.0 (779 Varianten)	2011-2012	15	IQCB1, RD3	keine	AIPL1, CEP290, CRB1, CRX, GUCY2D, IQCB1, LCA5, LRAT, MERTK, RD3, RDH12, RPE65, RPGRIP1, SPATA7, TULP1
LCA11 Multiplexe	2013 IonTorrent™	11	Keine	IQCB1, RD3, SPATA7, LCA5	AIPL1, CEP290, CRB1, CRX, GUCY2D, LRAT, MERTK, RDH12, RPE65, RPGRIP1, TULP1
LCA27 Agilent SureSelect®	2014-2018 Illumina MiSeq	27	AGBL5, ALMS1, CABP4, CDH16, CLUAP1, DTHD1, GDF6, IFT140, IMPDH1, IQCB1, KCNJ13, LCA5, NMNAT1, OTX2, PRPH2, RD3, SPATA7	MERTK	AGBL5, AIPL1, ALMS1, CABP4, CDH16, CEP290, CLUAP1, CRB1, CRX, DTHD1, GDF6, GUCY2D, IFT140, IMPDH1, IQCB1, KCNJ13, LCA5, LRAT, NMNAT1, OTX2, PRPH2, RD3, RDH12, RPE65, RPGRIP1, SPATA7, TULP1
LCA25 Agilent SureSelect®	2018-2019 Illumina MiSeq	25	CCT2	CDH16, DTHD1, IQCB1	AGBL5, AIPL1, ALMS1, CABP4, CCT2, CEP290, CLUAP1, CRB1, CRX, GDF6, GUCY2D, IFT140, IMPDH1, KCNJ13, LCA5, LRAT, NMNAT1, OTX2, PRPH2, RD3, RDH12, RPE65, RPGRIP1, SPATA7, TULP1
<i>Usher-Syndrom</i>					
Microarray V5.0 (429 Varianten)	2006-2009 versendet an Asper Ophthalmics	8			CDH23, MYO7A, PCDH15, USH1C, USH1G, USH2A, ADGRV1, CLRN1
Micoarra V5.1 (602 Varianten)	2009	8	Keine	keine	CDH23, MYO7A, PCDH15, USH1C, USH1G, USH2A, ADGRV1, CLRN1
Microarray V6.0 (612 Varianten)	2009-2012	8	Keine	keine	CDH23, MYO7A, PCDH15, USH1C, USH1G, USH2A, ADGRV1, CLRN1
Microarray V6.1 (631 Varianten)	2012-2013	9	WHRN1	keine	CDH23, MYO7A, PCDH15, USH1C, USH1G, USH2A, ADGRV1, CLRN3, WHRN
Micorarray V7.0 (808 Varianten)	2013	9	Keine	keine	CDH23, MYO7A, PCDH15, USH1C, USH1G, USH2A, ADGRV1, CLRN3, WHRN
Usher13 Agilent SureSelect®	2017-2018 Illumina MiSeq	13	ABDH12, CDH23, CIP23, HARS	keine	ABHD12, ADGRV1, CDH23, CEP250, CIB2, CLRN1, HARS, MYO7A, PCDH15, USH1C, USH1G, USH2A, WHRN

Anhang

Panel und Kit	Zeitraum und Sequencer	Anzahl Gene	hinzugefügte Gene	entfernte Gene	vollständige Auflistung untersuchter Gene
Usher14 Agilent SureSelect®	2018 Illumina MiSeq	14	PEX26	keine	ABHD12, ADGRV1, CDH23, CEP250, CIB2, CLRN1, HARS, MYO7A, PCDH15, PEX26, USH1C, USH1G, USH2A, WHRN

In dieser Tabelle werden alle Genpanels und die entsprechend untersuchten Gene dargestellt. Die neu hinzugefügten/ entfernten Gene beziehen sich jeweils auf das vorhergegangene Panel. Das Panel RD120 ist nicht als Nachfolger der RP96 zu werten, sondern eigenständig zu betrachten. Es wurde hauptsächlich für HNDs unklarer Genese verwendet. RD, Retinale Dystrophien; aus Platzgründen wurden bei Panel „RP54 Multiplicom“ im Feld „neu hinzugefügte Gene“ lediglich die Gene genannt, die im Vergleich zum Panel „RP 43“ hinzugefügt wurden. Bei den Microarrays sollte beachtet werden, dass nicht die vollständigen Gene, sondern nur einige Varianten, deren exakte Zahl in Spalte 1 zu finden ist, analysiert wurde. Bei den Panels RP82/84, sowie 121/124 gab es zwei verschiedene Versionen, die jeweils noch zusätzlich analysierten Gene im größeren Panel wurden in der letzten Spalte in kursiv angefügt.

Anhang

Anhang D Patienten mit jeweils identifizierten Sequenzvarianten

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
Lebersche kongenitale Amaurose																	
7847	m	4	u.	2	2	1		MA	n								
8132	m	14	u.	1	1	0		MA	n								
8331	f	0	D	1	1	0		MA	n								
8882	m	9	u.	1	1	0		MA	N								
8980	f	16	u.	2	2	1	Y	MA	s	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5	c.5668G>T	p.(Gly1890*)	5	GUCY2D: p.(Leu41Phe), het (4)
9068	m	55	D	1	1	0		MA	n								
9476	m	3	u.	1	1	0		MA	n								
9940	f	22	u.	1	1	0	Y	MA	p-II	RPGRIP1	c.3835delGAG	p.(Gly1279del)	4				
10005	f	14	D	2	2	1		MA	p-II	CEP290	c.5587-1G>C	splice	5				
10041	f	6	u.	1	1	0		MA	n								
10285	m	1	D	1	1	0		MA	n								
10370	f	0	D	1	1	0		MA	n								
10562	m	33	D	1	1	0		MA	p-II	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5				
10746	f	15	u.	1	1	0		MA	n								
10807	f	22	u.	1	1	0	Y	MA	s	GUCY2D	c.2291delC	p.(Pro764Leufs*20)	4	c.2649delT	p.(Phe883Leufs*13)	4	
10854	m	2	u.	2	2	1	Y	MA	s	AIPL1	c.871_872insA	p.(Leu291Hisfs*117)	4	c.871_872insA	p.(Leu291Hisfs*117)	4	
10895	f	10	u.	1	1	0		MA	s	CEP290	c.5668G>T	p.(Gly1890*)	5	c.5668G>T	p.(Gly1890*)	5	
11041	f	24	u.	2	2	1		MA	s	RPE65	c.1102T>C	p.(Tyr368His)	5	c.1102T>C	p.(Tyr368His)	5	
11330	f	5	u.	1	1	0		MA	n								
11366	m	3	u.	1	1	0		MA	n								
11410	f	0	D	1	1	0		MA	n								
11554	f	6	D	2	2	1		MA	n								
11555	m	6	u.	1	1	0		MA	n								
11725	m	0	u.	1	1	0		MA	p-II	GUCY2D	c.2302C>T	p.(Arg768Trp)	4				
11862	f	26	D	1	1	0		MA	p-II	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5				
11956	m	4	u.	1	1	0	Y	MA	s	RDH12	c.464C>T	p.(Thr155Ile)	4	c.464C>T	p.(Thr155Ile)	4	
12121	f	21	u.	1	1	0		MA	p-II	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5				
12174	f	0	D	1	1	0		MA	s	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5	c.2991+1655A>G	p.(?)	5	
12186	m	7	u.	1	1	0		MA	n								
12232	m	0	D	1	1	0		MA	n								
12383	m	46	u.	1	1	0		MA	n								
12397	m	2	u.	1	1	0	Y	MA	s	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5	c.2991+1655A>G	p.(?)	5	
12471	m	21	D	1	1	0		MA	n								

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
12583	f	30	u.	1	1	0		MA	n								
12603	m	2	D	2	2	0		MA	n								
12617	f	9	u.	1	1	0	Y	MA	s	GUCY2D	c.1343C>A	p.(Ser448*)	5	c.1343C>A	p.(Ser448*)	5	
12733	m	7	D	2	2	0		MA	n								
12900	f	5	D	1	1	0		MA	n								
12916	f	11	D	1	1	0		MA	n								
13389	f	7	u.	1	1	0		MA	n								
13478	m	2	u.	1	1	0		MA	n								
13669	m	8	u.	1	1	0		MA	n								
13711	f	2	D	1	1	0		MA	n								
13875	f	5	u.	1	1	0		MA	n								
14014	m	9	D	2	2	0		MA	n								
14022	m	0	u.	1	1	0		MA	n								
14128	m	0	D	1	1	0		MA	n								
14184	m	0	D	1	1	0	Y	MA	s	CEP290	c.2119_2123dupC AGCT	p.(Thr709Sfs)	5	c.2991+1655A>G	p.(?)	5	
14185	f	30	u.	1	1	0		MA	n								
14446	f	33	D	1	1	0	Y	MA	p-III	RPE65	c.304G>T	p.(Glu102*)	5	c.1244-8T>G	splice	3	
14525	m	0	D	1	1	0		MA	p-II	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5				
14823	m	18	u.	1	1	0		S:RPE65	n								
14958	m	0	D	1	1	0		MA	n								
15368	f	0	D	1	1	0		MA	s	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5	c.3310-1_3310delGCinsAA	p.(?)	5	
15371	f	47	D	1	1	0		S:RPE65	s	RPE65	c.11+5G>A	splice	4	c.304G>T	p.(Glu102*)	5	
15615	m	30	D	1	1	0		MA	n								
15618	m	5	D	1	1	0		MA	n								
15747	f	0	u.	1	1	0		MA	n								
15846	f	10	u.	1	1	0		MA	n								
15950	m	25	u.	2	2	0		MA	n								
16010	f	2	D	1	1	0		MA	s	LCA5	c.103C>T	p.(Arg35*)	5	c.103C>T	p.(Arg35*)	5	
16057	f	45	u.	1	1	0		MA	n								
16279	f	48	D	1	1	0		MA	s	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5	c.2991+1655A>G	p.(?)	5	
16288	f	5	u.	1	1	0		MA	n								
16411	m	2	D	1	1	0		MA	n								
16457	m	5	u.	1	1	0		MA	n								
16571	f	24	D	1	1	0		MA	n								
16828	f	2	u.	1	1	0		MA	n								

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
16998	m	10	D	1	1	0	Y	S:RPE65	s	RPE65	c.11+5G>A	splice	4	c.1102T>C	p.(Tyr368His)	5	
17104	m	11	u.	1	1	0		MA	n								
17147	f	0	D	1	1	0		MA	s	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5	c.4962_4963delA A	p.(Arg1655fs*3)	5	
17271	m	2	u.	1	1	0		MA	p-II	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5				
17313	m	18	D	1	1	0		MA	s	RPE65	c.1102T>C	p.(Tyr368His)	5	c.1102T>C	p.(Tyr368His)	5	
17410	m	45	D	1	1	0		MA	n								
17435	m	53	D	1	1	0		MA	n								
17538	m	0	D	1	1	0		MA	n								
17581	m	0	D	1	1	0	Y	MA	s	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5	c.3811C>T	p.(Arg1271*)	5	
17582	m	0	D	1	1	0		MA	n								
17928	m	1	D	1	1	0		MA	n								
20037	m	0	Ind.	1	1	0		IT:10	p-I								GUCY2D: p.(Leu881Pro), hom (3)
20068	m	0	D	1	1	0	Y	MA	s	CEP290	c.4723A>T	p.(Lys1575*)	5	c.4962_4963delA A	p.(Arg1655fs*3)	5	
20095	m	8	D	2	2	0		IT:ZSD	n								
20117	f	22	D	2	2	1		IT:36	s	CRB1	c.3713_3716dupG CCT	p.(Cys1240Profs*24)	5	c.3713_3716dupG CCT	p.(Cys1240Profs*24)	5	CRB1: p.(Asn341Lys), het (3)
20182	f	17	D	1	1	0		MA	n								
20200	f	3	D	1	1	0		MA	p-II	RPGRIP1	c.2554C>T	p.(Arg852*)	5				
20207	f	8	D	1	1	0		MA	n								
20216	m	1	D	1	1	0		MA	s	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5	c.2991+1655A>G	p.(?)	5	
20253	m	0	D	1	1	0		MA	p-II	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5				
20301	f	5	D	1	1	0		MA	n								
20350	f	37	u.	1	1	0		MA	n								
20384	m	13	u.	1	1	0		MA	n								
20412	f	10	u.	2	2	0		MA	n								
20461	m	6	D	1	1	0	Y	RC: ZSD- Modul	s	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5	c.6135+2T>A	p.(?)	5	
20491	f	0	u.	1	1	0		MA	n								
20568	m	15	Kuw.	3	3	0		IT:11	n								
20573	m	30	D	1	1	0		MA	n								
20590	f	0	D	1	1	0		MA	s	SPATA7	Deletion Exon 8		5	Deletion Exon 8		5	
20632	m	7	u.	1	1	0		MA	p-II	GUCY2D	c.2291delC	p.(Pro764Leufs*20)	4				
20641	m	2	D	1	1	0		MA	n								
20694	m	1	D	1	1	0		MA	n								
20794	f	0	u.	1	1	0	Y	MA	p-II	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5	c.3310- 1_3310delGCinsA	splice	5	

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
A																	
20797	f	0	Alb.	1	1	0		IT:43	p-I								CEP290: p.(Thr1940Ala), het (3)
20859	m	0	u.	1	1	0		MA	s	CEP290	c.2958delT	p.(Val987Phe*17)	5	c.2991+1655A>G	p.(?)	5	
20914	m	2	u.	1	1	0		MA	n								
20924	m	13	D	1	1	0		MA	n								
20930	f	15	Tür.	1	1	0	Y	MiS:27	s	GUCY2D	c.770_773dupGC TA	p.(Try258Ter)	4	c.770_773dupGC TA	p.(Try258Ter)	4	CABP4: p.(Pro242Leu), het (3)
20951	m	4	u.	2	2	1		MA	n								
20992	f	2	D	2	2	0		RC: CEP290	p-II	CEP290	c.4723A>T	p.(Lys1575*)	5				
21096	m	1	u.	1	1	0		MA	n								
21257	m	15	u.	1	1	0		MA	n								
21262	f	25	Ita.	1	1	0		IT:11	n								
21265	m	23	u.	1	1	0		S:RPE65	n								
21275	m	0	D	1	1	0	Y	MA	s	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5	c.2991+1655A>G	p.(?)	5	
21309	m	0	D	3	3	2		MiS:124	p-I								BBS1: p.(Pro30Thr), het (3)
21394	f	0	u.	1	1	0		MA	s	GUCY2D	c.2944+1G>T	splice	5	c.2944+1G>T	p.(?)	5	
21454	m	19	u.	1	1	0		MA	n								
21479	f	21	D	1	1	0		IT:CEP29 0	p-II	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5				
21485	m	47	D	1	1	0		MA	n								
21595	f	4	Ukr.	1	1	0		MA	n								
21596	f	16	D	1	1	0		IT:11	s	RPE65	c.304G>T	p.(Glu102*)	5	c.304G>T	p.(Glu102*)	5	
21692	m	2	D	1	1	0		MiS:124	p-I								NRL: p.(Arg210Gly), hom (3)
21695	m	6	u.	1	1	0		MA	n								
21736	m	13	D	1	1	0	Y	IT:CEP29 0	s	CEP290	c.2119_2123dupC AGCT	p.(Thr709Serfs*9)	5	c.2991+1655A>G	p.(?)	5	
21978	m	0	Tür.	1	1	0		IT:11	n								
22043	f	0	Tür.	1	1	0		MA	n								
22063	f	8	u.	1	1	0		MA	n								
22146	f	31	D	1	1	0		IT:11	s	CRB1	c.1904_1911del8 N	p.(Ser635Phefs*10)	5	c.2249G>A	p.(Gly750Asp)	4	
22206	f	8	D	2	2	1	Y	S:LCA_2	p-II	GUCY2D	c.2944+1delG	splice	5				
22590	m	0	D	1	1	0		S:CEP290	s	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5	c.3175dupA	p.(Ile1059Asnfs*11)	5	
22816	f	30	D	1	1	0		MA	s	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5	c.4962_4963delA A	p.(Arg1655fs*3)	5	
22959	m	13	A.	1	1	0		IT:11	p-I								CEP290: p.(Ala76Thr), het (3)
23134	f	15	Kos.	1	1	0		S:CEP290	n								
23236	m	11	D	1	1	0		IT:11	n								

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
23240	m	3	D	1	1	0	Y	IT:11	s	AIPL1	c.834G>A	p.(Trp278*)	5	c.834G>A	p.(Trp278*)	5	
23290	m	0	D	1	1	0		S:LCA_1	n								
23595	m	23	D	1	1	0		MiS:27	s	CEP290	c.1219_1220delA T	p.(Met407GluFs*14)	5	c.2991+1655A>G	p.(?)	5	
23817	m	11	Alg.	1	1	0		MiS:27	n								
23867	f	19	D	2	2	1		S:RPE65	p-III	RPE65	c.95-6T>G	splice	3	c.1102T>C	p.(Tyr368His)	5	
24001	m	1	D	1	1	0	Y	S:CEP290	s	CEP290	c.1709C>G	p.(Ser570*)	5	c.4723A>T	p.(Lys1575*)	5	
24151	f	1	D	1	1	0	Y	MiS:27	p-II	CEP290	c.4882C>T	p.(Gln1628*)	5				
24506	f	0	D	1	1	0	Y	MA	s	CEP290	c.2119_2123dupC AGCT	p.(Thr711SerFs*9)	5	c.5587-1G>C	p.(?)	5	
24542	m	0	N.	2	2	1		MiS:27	s	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5	c.2991+1655A>G	p.(?)	5	USH2A: p.(Tyr276*), het (5) CDHR1: p.(Thr565Pro), het (3) AIPL1: p.(Glu276Asp), het (3)
24782	f	67	D	1	1	0		MiS:27	s	CRB1	c.2843G>A	p.(Cys948Tyr)	4	c.2843G>A	p.(Cys948Tyr)	4	
25027	f	2	D	1	1	0	Y	MiS:27	s	ALMS1	c.4156dupA	p.(Thr1386ArgFs*15)	5	c.12207C>A	p.(Ser3735*)	4	CDH16: p.(Leu422Pro), het (3)
25088	m	6	Spa.	1	1	0		MiS:27	p-I								CRB1: p.(Val1325dup), het (3)
25182	f	3	B/S	1	1	0	Y	MiS:27	s	RPGRIP1	c.2021C>A	p.(Pro674His)	4	c.2021C>A	p.(Pro674His)	4	CEP290: p.(Leu1457Val), het (3)
25306	m	0	Maz.	1	1	0		MiS:27	p-I								AIPL1: p.(Pro343Leu), het (3)
25318	m	75	D	2	2	1		S:GUCY2 D	n								
25320	m	14	D	1	1	0		MiS:124	s	CRB1	c.2498G>A	p.(Gly833Asp)	4	c.3442T>C	p.(Cys1148Arg)	4	
25342	m	2	D	1	1	0		MiS:27	n								
25470	f	55	D	1	1	0		MA	n								
25805	m	0	D	1	1	0		MiS:27	s	IQCB1	c.1465C>T	p.(Arg489*)	5	c.1518_1519delC A	p.(His506GlnFs*13)	5	
25854	m	1	D	1	1	0		MiS:27	s	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5	c.3175dupA	p.(Ile1059AsnFs*11)	5	
25885	f	34	D	1	1	0		MiS:27	s	NMNAT1	c.716T>C	p.(Leu239Ser)	4	c.769G>A	p.(Glu257Lys)	5	
26100	f	1	D	1	1	0	Y	MiS:27	s	CEP290	c.254delA	p.(Asn851IleFs*3)	5	c.2991+1655A>G	p.(?)	5	
26159	f	0	Gri.	1	1	0		MiS:27	s	CRB1	c.2230C>T	p.(Arg744*)	5	c.2230C>T	p.(Arg744*)	5	RPGRIP1: p.(Pro585Ser), het (3)
26178	m	1	Rum	1	1	0	Y	MiS:27	s	CEP290	c.2991+1655A>G	splice	5	c.5493delA	p.(Ala1832ProFs*19)	5	
26274	m	26	D	1	1	0	Y	MiS:27	s	SPATA7	c.253C>T	p.(Arg85*)	5	c.253C>T	p.(Arg85*)	5	
26309	f	0	Bul.	1	1	0	Y	MiS:27	s	AIPL1	c.276+5G>C	p.(?)	4	c.834G>A	p.(Trp278*)	5	
26411	m	0	SaA.	1	1	0		MiS:25	s	GUCY2D	c.2944delG	p.(Gly982ValFs*39)	5	c.2944delG	p.(Gly982ValFs*39)	5	
26731	f	11	Pak.	1	1	0		MiS:27	s	AIPL1	c.664T>C	p.(Trp222Arg)	4	c.664T>C	p.(Trp222Arg)	4	
26732	m	4	Maz.	2	2	1		MiS:27	p-II	ALMS1	c.3198dupA	p.(Asp1067ArgFs*6)	5				IQCB1: p.(Glu481Lys), het (3)
26756	m	7	Pak.	2	2	1		MiS:27	s	GUCY2D	c.1009delinsTCT GCAGCAGCT	p.(Asp337SerFs*62)	5	c.1561C>T	p.(Arg521*)	5	

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
27077	m	5	Ind.	1	3	0	Y	MiS:27	s	GUCY2D	c.314G>A	p.(Cys105Tyr)	5	c.314G>A	p.(Cys105Tyr)	5	
27361	m	0	D	1	1	0		MiS:27	s	CRX	c.561delC	p.(Ser188Profs*6)	5				AGBL5: p.(Lys89Glu), het (3)
27578	m	6	Tür.	1	3	0	Y	MiS:27	s	CRB1	c.4005+1G>A	Spleißen	5	c.4005+1G>A	p.(?)	5	
27589	f	5	u.	1	1	0		MA	n								
27671	m	43	Tür.	1	1	0		MiS:27	p-l								GUCY2D: p.(Gly1075=), het (3)
27731	f	0	Äth.	2	4	1	Y	MiS:27	s	SPATA7	c.332C>T	p.(Arg108*)	5	c.332C>T	p.(Arg108*)	5	
27927	m	2	Ita.	1	1	0		MiS:27	n								
28283	m	5	D	1	1	0		MiS:27	n								
28392	f	2	Rus.	1	3	0	Y	MiS:27	s	CEP290	c.1666delA	p.(Ile556Phefs*17)	5	c.4159dupA	p.(Ser1387Lysfs*4)	5	SPATA7: p.(Tyr199Profs*31), het (5)
28791	m	1	D	1	1	0		MiS:25	s	CRB1	c.2555T>C	p.(Ile852Thr)	4	c.2842+5G>A	p.(?)	4	
28828	f	0	D	1	1	0		MiS:25	s	CEP290	c.1219_1220delA T	p.(Met407Glu fs*14)	5	c.2991+1655A>G	p.(?)	5	
28942	f	28	Tür.	1	1	0		MiS:25	s	GUCY2D	c.2363G>A	p.(Trp788*)	5	c.2363G>A	p.(Trp788*)	5	
Retinitis pigmentosa																	
13668	f	59	D	2	1	0	-	S:adRP_5	n								
16079	m	70	D	1	1	0	-	S:RPE65	n								
20025	f	27	D	1	1	0	-	IT:43	p-l								RP1: p.(Ala669Thr), het (3)
20076	m	17	D	1	1	0	-	MiS:91	n								
20085	m	46	D	1	1	0	-	RC	p-l								USH2A: p.(Asp408Glu), het (3)
20110	f	38	D	1	1	0	-	MiS:54	n								
20121	f	26	D	1	3	0		IT:54	p-l								GUCA1B: p.(Arg185Gln), het (3)
20129	m	43	D	1	1	0	-	IT:43	p-III	USH2A	c.13570A>G	p.(Lys4524Glu)	3	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	
20130	f	43	D	1	1	0	-	IT:54	n								
20146	f	29	u.	1	1	0	-	MiS:91	n								
20155	m	37	D	1	1	0	-	RC	n								
20180	m	31	D	1	1	0	-	IT:16	s	ABCA4	c.[1622T>C(:)311 3C>T]	p.[Leu541Pro(:)Ala1 038Val]	5	c.4234C>T	p.(Gln1412*)	5	USH2A: p.(His308Glnfs*16), het (5) POMGNT1: p.(Glu70Lys), het (3)
20208	f	36	D	1	1	0	-	MiS:82	p-l								
20214	f	42	D	1	1	0	-	IT:43	s	PRPF8	c.6942C>A	p.(Phe2314Leu)	4				
20242	m	17	D	1	1	0	-	MiS:91	s	RPGR	c.2236_2237delG A	p.(Glu746Argfs*23)	5				
20275	f	54	D	1	1	0	-	MiS:91	s	USH2A	c.2276G>T	p.(Cys759Phe)	4	c.7950dupC	p.(Asn2651Glnfs*10)	5	AGBL5: c.2490-2A>G, p.(?), het (5)
20282	m	32	D	1	1	0	-	IT:43	n								
20283	m	29	u.	3	1	0	-	IT:43	p-l								PROM1: c.1632G>T, p.(=), hom (3) PROM1: p.(Ser649Leu), hom

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
																	(3) USH2A: p.(Arg3689Gln), het (3)
20287	m	15	u.	1	1	0	-	IT:16	p-II	ABCA4	c.6320G>A	p.(Arg2107His)	4				IMPDH1: p.(Gly12Arg), het (3)
20297	m	52	D	1	1	0	-	IT:43	s	PRPH2	c.424C>T	p.(Arg142Trp)	4				
20298	f	25	D	1	1	0	-	IT:43	n								
20315	f	16	D	1	1	0	-	IT:43	n								
20321	m	41	D	1	3	0	Y	IT:43	s	USH2A	c.2276G>T	p.(Cys759Phe)	4	c.13010C>T	p.(Thr4337Met)	5	USH2A: p.(Val2904Ile), het (3)
20346	m	40	D	1	1	0	-	IT:43	s	ABCA4	c.[1622T>C(;);3113C>T]	p.[Leu541Pro(;);Ala1038Val]	5	c.1822T>A	p.(Phe608Ile)	4	CNGA1: p.(Arg424*), het (5)
20349	f	38	u.	13	1	0	-	IT:43	s	PDE6A	c.998+1G>A	p.(?), splice	5	c.998+1G>A	p.(?), splice	5	ABCA4: p.(Arg511His), hom (3) RDH12: p.(Cys131Arg), het (3)
20374	f	50	D	1	1	0	-	MIS:96	s	PRPF31	c.1231_1232delC A	p.(Gln411Glyfs*63)	5				
20388	m	35	D	1	1	0	-	IT:16	n								
20399	m	27	u.	1	1	0	-	RC	s	PDE6B	c.299G>A	p.(Arg100His)	4	c.299G>A	p.(Arg100His)	4	
20415	f	30	u.	1	1	0	-	RC	p-I								RHO: p.(Phe220Leu), het (3) RPGRI1: p.(Pro585Ser), het (3)
20424	f	17	u.	1	1	0	-	IT:43	p-I								AIPL1: p.(Pro370Ser), hom (3) MERTK: p.(Pro976Ser), het (3) RPGRI1: p.(Lys369Glu), het (3)
20449	f	59	D	1	1	0	-	RC	p-I								CNGB3: p.(Asn27Ser), het (3)
20465	m	0	D	1	1	0	-	IT:43	p-I								ABCA4: c.571-7C>G, p.(?), het (3) RLBP1: p.(Phe182Cys), het (3)
20471	f	52	D	1	1	0	-	RC	n								
20474	f	29	u.	1	1	0	-	IT:43	n								
20485	f	39	u.	1	1	0	-	IT:54	n								
20511	m	56	D	1	1	0	-	RC	p-I								PDE6A: p.(Pro293Leu), het (3)
20512	f	43	u.	1	1	0	-	RC	n								
20533	f	19	D	1	1	0	-	RC	s	RP1	c.3689delA	p.(Gly1231Glufs*24)	4	c.3689delA	p.(Gly1231Glufs*24)	4	ABCA4: p.(Ala1038Val), het (5) USH2A: p.(Asp558Asn), het (3)
20537	f	51	D	1	1	0	-	IT:43	p-III	USH2A	c.2276G>T	p.(Cys759Phe)	5	c.11342T>C	p.(Ile3781Thr)	3	
20549	m	15	D	1	1	0	-	RC	n								
20553	f	60	D	2	1	0	-	RC	n								
20561	f	36	D	1	1	0	-	IT:43	p-I								USH2A: p.(Thr2086Asn), het (3)
20566	f	40	D	1	1	0	-	RC	p-II	RPE65	c.74C>T	p.(Pro25Leu)	4				SAG: p.(Ala352Ser), het (3)
20576	m	62	u.	1	1	0	-	RC	s	ABCA4	c.5461-10T>C	p.(Thr1821Valfs*13)/ p.(Thr1821Aspfs*6)	5	c.5461-10T>C	[p.(Thr1821Valfs*13)]/p.(Thr1821Aspfs*6)]	5	CEP290: p.(Thr1658Asn), het (3) GUCY2D: c.2172G>A, p.(=), het (3)

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
20586	f	31	D	1	1	0	-	RC	p-l								PRPF31: p.(Glu382Asp), het (3)
20588	f	18	D	1	1	0	-	MIS:54	n								
20591	m	19	D	1	1	0	-	RC	s	RPGR	c.469G>T	p.(Glu157*)	5				
20598	m	25	D	1	1	0	-	IT:43	n								
20600	f	31	D	1	1	0	-	RC	p-l								RGR: p.(Arg84His), het (3)
20605	f	20	D	1	1	0	-	RC	p-II	GUCY2D	c.2302C>T	p.(Arg768Trp)	4				
20608	f	37	D	1	1	0	-	IT:43	s	PDE6A	c.63_68delACAGTA,	p.(Lys21_Tyr23delin sAsn)	5	c.1926+1G>A	p.(?), splice	5	
20630	f	57	D	1	1	0	-	IT:43	n								
20633	f	54	D	1	1	0	-	RC	s	ABCA4	c.1903C>T	p.(Gln635*)	5	c.5461-10T>C	p.(Thr1821Valfs*13)/p.(Thr1821Aspfs*6)	5	
20648	m	67	D	1	1	0	-	IT:36	n								
20667	f	29	D	1	1	0	-	IT:43	n								
20674	m	25	u.	1	1	0	-	IT:43	n								
20675	f	52	u.	1	1	0	-	IT:43	p-l								CEP290: p.(Gln175Lys), het (3)
20676	f	45	u.	1	1	0	-	IT:43	s	NR2E3	c.364C>T	p.(Arg122Cys)	4	c.373C>T	p.(Arg125*)	5	
20680	m	42	D	1	1	0	-	RC	n								
20699	m	63	D	1	1	0	-	IT:43	s	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	c.14453C>T	p.(Pro4818Leu)	4	
20706	m	40	Pole n	1	3	0	Y	IT:43	s	RPGR	c.2236_2237delGA	p.(Glu746Argfs*23)	5				CA4: p.(Arg279Cys), het (3)
20707	m	17	u.	1	1	0	-	IT:43	n								
20713	f	6	u.	1	1	0	-	IT:43	s	CRB1	c.2843G>A	p.(Cys948Tyr)	4	c.3121A>G	p.(Met1041Val)	4	
20715	m	50	u.	1	1	0	-	RC	p-l								PDE6A: p.(Asp123Tyr), het (3)
20724	m	32	D	1	1	0	-	RC	n								
20735	m	25	u.	1	1	0	-	IT:43	n								
20737	f	36	u.	1	1	0	-	IT:43	s	RHO	c.755G>C	p.(Arg252Pro)	4				
20745	m	37	D	1	1	0	-	IT:16	s	PRPF31	c.455_462del8N	p.(Asn152Thrfs*124)	4				
20752	m	11	D	1	1	0	-	IT:43	s	RHO	c.533A>G	p.(Tyr178Cys)	5				
20760	f	22	D	1	1	0	-	IT:36	p-l								ABCA4: p.(Ile1562Thr), het (3)
20772	m	17	u.	1	1	0	-	IT:43	p-l								GUCY2D: p.(Ile573Val), het (3)
20776	f	68	D	1	1	0	-	IT:43	s	NR2E3	c.166G>A	p.(Gly56Arg)	5				ABCA4: p.(Ile156Val), het (3) PROM1: p.(Val449Met), het (3) SEMA4A: p.(Ser165Leu), het (3)
20784	f	26	D	1	1	0	-	RC	n								
20787	f	53	D	1	1	0	-	IT:43	s	PRPF31	c.527+1G>T	p.(?), splice	5				
20808	f	46	D	1	1	0	-	IT:43	p-l								USH2A: p.(Arg189Ser), het (3)
20809	m	62	D	1	1	0	-	IT:43	s	IMPDH1	c.942_944delGAA	p.(Lys314del)	4				CRX: p.(Ser49Arg), het (3)
20814	f	46	D	1	1	0	-	IT:43	p-II	ABCA4	c.5882G>A	p.(Gly1961Glu)	5				

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
20816	f	38	D	1	1	0	-	IT:43	s	RHO	c.541G>A	p.(Glu181Lys)	5				NR2E3: p.(Pro152Leu), het (3)
20821	m	47	D	2	3	2	Y	IT:43	s	FAM161A	c.1309A>T	p.(Arg437*)	5	c.1309A>T	p.(Arg437*)	5	
20826	m	15	u.	2	4	1	Y	IT:43	s	TULP1	c.349+2T>C	p.(?), splice	5	c.1102G>T	p.(Gly368Trp)	4	
20840	m	28	u.	1	1	0	-	IT:43	p-l								USH2A: p.(Leu555Val), het (3)
20842	m	15	u.	1	1	0	-	IT:43	s	PDE6A	c.84C>A	p.(Tyr28*)	5	c.304C>A	p.(Arg102Ser)	4	
20844	f	36	D	1	1	0	-	IT:43	s	TULP1	c.1010T>C	p.(Leu227Ser)	4	c.1256G>A	p.(Arg419Gln)	4	
20858	f	51	u.	1	1	0	-	IT:43	p-l								ABCA4: p.(Gln623Arg), het (3)
20865	f	37	D	1	1	0	-	IT:16	p-l								USH2A: p.(Val480Ala), het (3)
20869	m	1	u.	1	1	0	-	IT:43	n								
20872	f	45	D	1	1	0	-	IT:43	s	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	c.12575G>A	p.(Arg4192His)	3	TPPA: p.(Arg134*), het (5)
20890	f	6	u.	1	1	0	-	IT:43	p-III	RP1	c.269delA	p.(His90Profs*26)	5	c.2386G>A	p.(Gly796Ser)	3	ABCA4: p.(Tyr106Phe), het (3) USH2A: p.(Gly361Ser), het (3)
20899	m	33	u.	1	1	0	-	IT:43	n								
20916	f	27	D	1	1	0	-	IT:43	s	PDE6B	c.469-1G>A	p.(?), splice	5	c.2429T>C	p.(Leu810Pro)	5	CNGB1: p.(Val882Ala), het (3) MERTK: p.(Gln698Lys), het (3) PDE6A: p.(Val752Met), het (3) RPE65: p.(Thr385Met), het (3)
20918	f	45	D	1	1	0	-	MTS:124	p-l								RPE65: p.(Thr385Met), het (3)
20963	f	60	D	1	1	0	-	IT:43	p-l								SEMA4A: p.(Met198Val), het (3)
20964	m	54	D	1	1	0	-	IT:43	n								
20971	m	36	u.	1	1	0	-	IT:43	n								
20995	m	28	D	1	1	0	-	IT:43	s	USH2A	c.792_795delGCA G	p.(Glu264Aspfs*71)	5	c.6670G>T	p.(Gly2224Cys)	4	USH2A: p.(Glu3448Lys), het (4)
21000	f	33	u.	3	3	2	-	IT:43	s	IMPG2	c.2143delT	p.(Tyr715Thrfs*10)	5	c.2143delT	p.(Tyr715Thrfs*10)	5	IMPDH1: p.(Arg344Cys), het (3)
21003	m	39	u.	1	1	0	-	IT:43	n								
21010	f	15	u.	1	1	0	-	IT:43	s	PRPF31	c.698-1G>A	p.(?), splice	5				
21011	f	24	u.	1	1	0	-	IT:43	p-l								TULP1: p.(Gly266Val), het (3)
21019	m	9	D	3	4	?		IT:16	s	PRPF3	c.1481C>T	p.(Thr494Met)	5				
21020	f	51	D	1	1	0	-	IT:16	s	PRPF31	c.180delT	p.(Phe60Leufs*5)	5				USH2A: p.(Lys1435Thr), het (3)
21026	f	9	u.	1	1	0	-	IT:16	n								
21076	f	46	D	1	1	0	-	IT:36	n								
21102	f	55	D	1	1	0	-	IT:43	p-l								LRAT: p.(Ser27Leu), het (3)
21104	f	36	u.	1	1	0	-	IT:43	s	PRPF31	c.1374+1G>C	p.(?), splice	5				
21107	f	35	D	1	1	0	-	IT:43	p-II	USH2A	c.9258+1G>A	p.(?), splice	5				ABCA4: c.4353-4T>C, p.(?), het (3) PDE6A: p.(Val711Ile), het (3) ABCA4: p.(Pro940Arg), het (3) RPGRIP1: c.2216-3A>G, p.(?), het (3)
21127	m	38	D	1	1	0	-	IT:43	s	PDE6A	c.304C>A	p.(Arg102Ser)	4	c.1689C>A	p.(His563Gln)	4	
21135	f	11	D	1	1	0	-	IT:16	s	IMPDH1	c.942_944dupGA A	p.(Asn315delinsLys Lys)	4				

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
21138	f	47	D	1	1	0	-	MIS:91	s	PCARE	c.3002G>A	p.(Trp1001*)	5	c.3002G>A	p.(Trp1001*)	5	
21146	m	62	D	1	1	0	-	IT:43	s	PRPH2	c.441delT	p.(Gly147Alafs*5)	5				
21154	m	13	D	1	1	0	-	IT:43	s	RPGR	c.2321_2334dup14	p.(Glu779Argfs*41)	5				CNGA1: p.(Ser320Phe), het (3)
21172	f	40	u.	1	1	0	-	IT:43	s	RPE65	c.1022T>C	p.(Leu341Ser)	5	c.1022T>C	p.(Leu341Ser)	5	
21173	m	46	D	1	1	0	-	IT:43	s	RP2	c.409_411delATT	p.(Ile137del)	5				ABCA4: p.(Cys1488Arg), het (4) ABCA4: c.2588-12C>G, p.(?), het (3)
21179	m	13	D	1	1	0	-	IT:43	s	PROM1	c.1645_1648delA AAT	p.(Lys549Glnfs*3)	5	c.2484C>A	p.(Tyr828*)	5	
21186	m	12	D	1	1	0	-	IT:43	p-l								TULP1: p.(Glu433Lys), het (3)
21192	m	38	u.	1	1	0	-	IT:36	s	TULP1	c.718+2T>C	p.(?), splice	5	c.718+2T>C	p.(?), splice	5	
21195	m	27	D	1	1	0	-	IT:43	p-ll	USH2A	c.10073G>A	p.(Cys3358Tyr)	4				
21200	m	21	D	1	1	0	-	IT:43	p-l								CNGB1: p.(Leu568Arg), het (3) ABCA4: p.(Gly1591Arg), het (3)
21202	f	39	D	1	1	0	-	IT:36	n								
21204	f	47	D	1	1	0	-	IT:16	s	PRPF31	c.908C>A	p.(Ala303Asp)	4				ABCA4: p.(Ala1827Thr), het (3)
21208	f	49	D	1	1	0	-	IT:16	n								
21224	f	52	D	1	1	0	-	IT:16	n								
21239	f	23	D	1	1	0	-	IT:36	p-l								RP1: p.(Pro1276Ser), het (3)
21243	f	52	D	1	1	0	-	IT:36	s	RPGR	c.613delG	p.(Val205*)	4				
21246	f	11	D	1	1	0	-	IT:16	n								
21247	m	55	D	1	1	0	-	IT:16	p-l								ABCA4: p.(Met1777Leu), het (3) ABCA4: p.(Asn1868Ile), het (hypom.)
21251	f	57	D	1	1	0	-	MIS:82	p-l								CNGB1: p.(Ala616Thr), het (3) EYS: p.(Gly3089Ser), het (3) PRPH2: p.(Pro313Leu), het (3)
21286	m	73	D	1	1	0	-	IT:36	p-l								IMPDH1: c.1368A>G, p.(=), het (3) PDE6A: p.(Val166Ala), het (3)
21304	f	33	D	1	1	0	-	IT:16	s	RHO	c.644C>T	p.(Pro215Leu)	4				
21305	f	78	D	1	1	0	-	IT:16	s	RHO	c.568G>A	p.(Asp190Asn)	5				
21312	f	22	D	1	1	0	-	IT:16	s	RPGR	c.284G>A	p.(Gly95Glu)	4				ABCA4: p.(Thr901Ala), het (3)
21321	f	63	u.	1	1	0	-	IT:16	s	USH2A	c.8835G>A	p.(Trp2945*)	5	c.14219C>A	p.(Ala4740Asp)	4	
21344	f	5	u.	1	1	0	-	IT:16	n								
21349	f	15	u.	1	1	0	-	IT:16	p-l								PRPF3: p.(Leu370Phe), het (3)
21350	f	26	u.	2	2	0		IT:16	p-l								ABCA4: p.(Gly1591Arg), het (3) ABCA4: p.(Asn1868Ile), het (1)
21364	f	48	D	1	1	0	-	IT:16	p-l								PRPF31: c.1140C>T, p.(=), het (3)
21373	m	31	D	1	1	0	-	IT:16	n								

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
21379	f	37	D	1	1	0	-	IT:16	s	RPGR	c.2167delA	p.(Arg723Glufs*92)	5				
21382	f	46	D	1	1	0	-	IT:16	s	USH2A	c.2276G>T	p.(Cys759Phe)	4	c.10561T>C	p.(Trp3521Arg)	4	PDE6A: p.(Gly850Val), het (3)
21384	f	35	D	1	1	0	-	MIS:82	n								
21403	m	39	D	1	1	0	-	IT:43	p-l								IMPG2: p.(Thr884Arg), het (3) ABCA4: p.(Asn1318Ser), het (3)
21405	f	53	D	1	1	0	-	IT:16	s	PDE6B	c.1654C>T	p.(Arg552Trp)	4	c.2419T>C	p.(Trp807Arg)	4	
21416	f	33	A	1	1	0	-	IT:16	p-l								RPGR: p.(Glu940Ala), het (3) TULP1: p.(Gln301Glu), het (3)
21421	f	31	u.	1	1	0	-	IT:16	n								
21446	f	61	D	1	1	0	-	IT:16	n								
21447	m	41	D	1	1	0	-	IT:16	p-l								RPGR: p.(Ala48Val), hem (3) RP1: p.(Leu1417Pro), het (3)
21449	f	41	u.	1	1	0	-	IT:16	n								
21458	m	43	D	1	1	0	-	IT:16	n								
21460	f	33	D	1	1	0	-	IT:16	n								
21461	m	15	u.	1	1	0	-	IT:16	p-l								USH2A: p.(Pro4660Gln), het (3)
21465	f	27	u.	1	1	0	-	IT:16	n								
21472	m	14	D	1	1	0	-	IT:16	s	RP2	c.838delG	p.(Val280Phefs*13)	5				
21473	m	25	u.	1	1	0	-	IT:16	p-III	USH2A	c.13335_13347del 13insCTTG	p.(Glu4445_Ser4449delinsAspLeu)	4	c.14753C>T	p.(Thr4918Met)	3	
21480	m	20	u.	1	1	0	-	IT:16	p-l								TULP1: p.(Arg306His), hom (3)
21483	m	12	D	1	1	0	-	IT:16	n								
21486	f	51	D	1	1	0	-	IT:16	s	PRPF31	c.877delC	p.(Arg293fs*28)	5				TULP1: p.(Arg30Cys), het (3) USH2A: p.(Thr4918Met), het (3)
21489	f	34	D	1	1	0	-	IT:16	s	RHO	c.1033G>A	p.(Val345Met)	4				
21492	f	58	D	4	1	0	-	IT:16	s	RHO	c.269G>A	p.(Gly90Asp)	5				ABCA4: p.(Thr897Ile), het (3)
21501	m	48	D	1	1	0	-	IT:16	s	RPGR	c.2501_2502delA G	p.(Glu834Glyfs*244)	5				
21518	m	30	u.	1	1	0	-	IT:16	s	USH2A	c.10342G>C	p.(Glu3448Gln)	4	c.10342G>C	p.(Glu3448Gln)	4	
21520	m	7	D	1	1	0	-	IT:16	p-l								USH2A: p.(Leu555Val), het (3)
21550	m	55	D	1	1	0	-	IT:16	n								
21561	m	16	D	1	1	0	-	IT:16	s	RHO	c.403C>T	p.(Arg135Trp)	5				NR2E3: p.(Arg77Gln), het (3) USH2A: p.(Thr3976Met), het (3)
21565	m	53	D	1	1	0	-	IT:16	n								
21579	f	52	u.	1	1	0	-	IT:16	s	NR2E3	c.227G>A	p.(Arg76Gln)	4	c.227G>A	p.(Arg76Gln)	4	PRPF31: p.(Gly381Arg), het (3) USH2A: p.(Ser4111Phe), het (3)
21606	m	46	D	1	1	0	-	IT:16	n								
21611	f	45	D	1	1	0	-	IT:16	n								
21624	f	47	D	1	1	0	-	IT:16	p-l								PRPF8: p.(Ser1343Cys), het (3)
21640	m	45	D	1	1	0	-	MIS:82	n								

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
21645	m	19	D	1	1	0	-	IT:16	s	PRPF3	c.1481C>T	p.(Thr494Met)	5				RHO: p.(Ala173Thr), het (3)
21664	f	12	D	1	1	0	-	IT:16	p-l								ABCA4: p.(Gly1591Arg), het (3)
21674	f	33	u.	1	1	0	-	IT:16	n								
21698	f	59	D	1	1	0	-	IT:16	n								
21708	m	38	D	1	1	0	-	IT:16	s	PDE6A	c.1957C>T	p.(Arg653*)	5	c.2332_2335delT GAC	p.(Asp778Leufs*42)	5	
21714	f	27	D	1	1	0	-	IT:16	s	RP1	c.4218_4221delA GAA	p.(Glu1407Glnfs*10)	5	c.4218_4221delA GAA	p.(Glu1407Glnfs*10)	5	ABCA4: p.(Pro302Leu), het (3)
21719	m	63	u.	1	1	0	-	S:RPGR	s	RPGR	c.2257_2260delG GAG	p.(Gly753Lysfs*61)	5				
21730	m	71	D	1	1	0	-	IT:16	n								
21732	m	17	D	1	1	0	-	IT:16	p-l								ABCA4: p.(Arg1898His), het (3) RGR: p.(Met203Val), het (3)
21733	m	66	D	1	1	0	-	IT:16	p-ll	USH2A	c.2276G>T	p.(Cys759Phe)	4				
21737	m	58	D	1	1	0	-	IT:16	s	RHO	c.1030C>T	p.(Gln344*)	5				USH2A: p.(His1041Gln), het (3) USH2A: p.(Ala2929Thr), het (3)
21757	m	29	u.	1	1	0	-	IT:16	p-l								TULP1: p.(Ala496Thr), het (3)
21763	f	48	u.	1	1	0	-	MiS:124	p-ll	CLRN1	c.434-2A>T	p.(?), splice	4				KCNV2: p.(Gly396Arg), het (3)
21781	m	39	D	1	1	0	-	IT:16	n								
21783	m	44	u.	1	1	0	-	IT:16	p-ll	PDE6B	c.700C>T	p.(Arg234Cys)	4				
21785	m	14	u.	1	1	0	-	IT:16	n								
21797	m	53	D	1	1	0	-	IT:16	s	RHO	c.647T>A	p.(Met216Lys)	4				
21802	f	48	D	1	1	0	-	IT:16	p-l								TULP1: p.(Gly266Val), het (3)
21811	f	73	D	1	1	0	-	IT:16	p-III	USH2A	c.176G>A	p.(Gly59Glu)	4	c.3026C>A	p.(Ala1009Asp)	3	USH2A: p.(Gly3756Ser), het (3)
21820	m	29	D	1	1	0	-	IT:16	s	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	c.6670G>T	p.(Gly2224Cys)	4	USH2A: p.(Glu3448Lys), het (4)
21821	m	35	D	1	1	0	-	MiS:96	p-III	CRB1	c.2843G>A	p.(Cys948Tyr)	4	c.2404C>A	p.(Pro802Thr)	3	
21831	f	42	D	1	1	0	-	MiS:82	p-l								KIAA1549: p.(Thr1760Met), het (3) PRPF6: p.(His465Arg), het (3)
21837	f	12	u.	1	1	0	-	IT:16	n								
21852	m	36	u.	1	1	0	-	IT:16	s	PRPF31	c.1210delA	p.(Ser404Valfs*9)	5				
21869	f	55	D	1	1	0	-	MiS:124	p-l								PDE6C: p.(Val128Ala), het (3) RP1L1: p.(Cys1269Ser), het (3)
21883	f	45	u.	1	1	0	-	IT:16	n								
21898	f	35	D	2	3	0		IT:54	p-l								EYS: p.(Cys975Ser), het (3) CDHR1: p.(Phe452Val), het (3) HGSNAT: p.(Asp341Gly), het (3) RP1: p.(Ala1631Pro), het (3)
21914	m	59	D	1	1	0	-	MiS:124	p-l								
21951	m	58	D	1	1	0	-	IT:16	n								
21955	m	16	D	1	1	0	-	MiS:124	n								

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
21981	m	28	D	1	1	0	-	MI:82	p-I								CLRN1: p.(Gln73Arg), het (3)
22017	m	48	D	1	1	0	-	IT:43	s	EYS	c.8648_8655delC ATGCAGA	p.(Thr2883Lysfs*4)	5	c.8834G>A	p.(Gly2945Glu)	4	ABCA4: p.(Gly1591Arg), het (3) PDE6A: p.(His536Arg), het (3) RLBP1: p.(Glu164Asp), het (3) CNGB1: p.(Arg916His), het (3)
22032	m	32	u.	1	1	0	-	IT:54	p-I								CNGB1: p.(Arg916His), het (3)
22062	f	47	u.	1	1	0	-	S:adRP_2	n								
22065	f	64	D	1	1	0	-	IT:16	s	PDE6B	c.1107+3A>G	p.(?), splice	4	c.1107+3A>G	p.(?), splice	4	USH2A: p.(Glu1314Gly), hom (3)
22066	f	32	D	1	1	0	-	S:adRP_2	n								
22093	f	50	u.	1	1	0	-	S:PRPF31	s	PRPF31	c.1299_1300delC G	p.(Val434Ilefs*40)	4				
22181	f	27	D	1	1	0	-	IT:54	p-I								USH2A: p.(Asp2155Tyr), het (3) ABCA4: p.(Pro1780Ala), het (3)
22222	m	10	D	1	1	0	-	S:RPGR	s	RPGR	c.2442_2445delA GAG	p.(Gly817Lysfs*2)	5				
22231	f	48	D	1	1	0	-	IT:16	s	RHO	c.541G>A	p.(Glu181Lys)	5				
22252	m	64	D	1	1	0	-	S:adRP_4	s	RHO	c.44A>G	p.(Asn15Ser)	4				
22259	m	7	D	1	1	0	-	IT:54	s	CRB1	c.2171A>G	p.(Tyr724Cys)	4	c.2290C>T	p.(Arg764Cys)	4	
22272	f	43	u.	1	1	0	-	IT:54	n								
22281	m	50	D	1	1	0	-	S:RPGR	s	RPGR	c.2480_2520dup4 1N	p.(Glu841Lysfs*262)	4				
22284	f	24	u.	1	1	0	-	S:adRP_2	n								
22296	f	12	D	2	2	0	-	S:adRP_2	n								
22298	f	37	u.	1	1	0	-	S:adRP_4	s	RHO	c.1030_1031delC A	p.(Gln344Glyfs*9)	4				
22423	f	25	D	1	1	0	-	MI:54	p-II	USH2A	c.10190_10191del	p.(Lys2297Argfs*20)	5				
22442	m	35	D	1	1	0	-	IT:54	s	CRB1	c.2234C>T	p.(Thr745Met)	4	c.2234C>T	p.(Thr745Met)	4	BEST1: p.(Pro468Gln), het (3) ABCA4: p.(Gly1591Arg), het (3)
22447	f	51	D	1	1	0	-	S:adRP_3	n								
22475	m	18	u.	1	1	0	-	S:xRP	s	RPGR	c.29-1G>T	p.(?), splice	4				
22485	f	47	D	1	1	0	-	S:xRP	n								
22500	m	8	D	1	1	0	-	IT:54	n								
22521	m	36	D	1	1	0	-	S:RPGR	s	RPGR	DeletionEx11-15	p.(?)	5				
22526	f	31	D	1	1	0	-	IT:43	p-I								CNGB1: p.(Arg712Cys), het (3)
22566	f	55	D	1	1	0	-	S:adRP_2	s	RHO	c.1040C>T	p.(Pro347Leu)	5				
22583	m	19	D	1	1	0	-	MI:124	s	FAM161A	c.1309A>T	p.(Arg437*)	5	c.1309A>T	p.(Arg437*)	5	TULP1: p.(Arg361*), het (5) RP1: p.(Val54Met), het (3)
22614	f	65	D	1	1	0	-	IT:54	p-II	CRB1	c.2087G>C	p.(Cys696Ser)	4				
22619	m	44	D	1	1	0	-	S:xRP&U	n								
22636	m	8	D	1	1	0	-	MI:91	p-I								POMGNT1: p.(Pro614Thr), het (3)

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
22655	f	48	D	1	1	0	-	S:RPGR	s	RPGR	c.2442_2445delA GAG	p.(Gly817Lysfs*2)	5				
22734	f	53	D	1	1	0	-	IT:54	p-II	ABCA4	c.1817G>A	p.(Gly606Asp)	4				
22735	f	59	D	1	1	0	-	S:USH2A	s	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	c.12284G>A	p.(Gly4095Asp)	5	
22736	m	25	u.	1	1	0	-	S:adRP_3	s	RP1	c.2029C>T	p.(Arg677*)	5				
22747	m	29	D	1	1	0	-	IT:54	p-II	NRL	c.148T>C	p.(Ser50Pro)	4				
22753	m	14	u.	1	1	0	-	MiS:54	n								
22754	f	27	D	1	1	0	-	IT:54	p-I								EYS: p.(Ile2837Thr), het (3) ABCA4: p.(Arg152Gln), het (3)
22757	m	27	D	1	2	0	Y	S:prätT1	s	USH2A	c.14384T>G	p.(Leu4795Arg)	4	c.1878C>T	p.(Arg626*)	5	
22778	m	36	u.	1	1	0	-	S:xRP	n								
22781	f	37	D	2	1	0	-	IT:54	n								
22795	m	11	D	1	1	0	-	S:RPGR	n								
22808	m	75	D	1	1	0	-	IT:54	p-II	EYS	c.6714delT	p.(Ile2239Serfs*17)	5				USH2A: p.(Glu3939Lys), het (3)
22810	m	39	D	1	1	0	-	IT:54	n								
22811	f	32	D	1	1	0	-	IT:54	n								
22834	m	58	D	1	1	0	-	IT:54	s	PRPH2	c.658C>T	p.(Arg220Trp)	4				USH2A: c.7595-2144A>G, p.(?), het (5)
22836	m	73	D	1	1	0	-	IT:54	p-II	CNGB1	c.413-1G>A	p.(?), splice	5				ABCA4: p.(Val2050Leu), het (3)
22839	f	32	u.	1	1	0	-	IT:54	s	FAM161A	c.730delA	p.(Met244*)	4	c.730delA	p.(Met244*)	4	
22841	f	67	D	1	1	0	-	S:RPGR	n								
22845	f	34	D	1	1	0	-	S:adRP_2	s	PRPF31	c.845_855+1del	p.(?)	4				
22854	f	48	D	2	2	1	Y	S:PRPH2	s	PRPH2	c.715C>T	p.(Gln239*)	5				
22861	m	21	u.	1	1	0	-	IT:54	p-I								CRB1: p.(Ser43Pro), het (3) RBP3: p.(Arg833His), het (3)
22888	f	46	u.	1	1	0	-	IT:54	n								
22905	m	55	D	1	1	0	-	S:USH2A	s	USH2A	c.2276G>T	p.(Cys759Phe)	4	c.10561T>C	p.(Trp3521Arg)	4	
22934	m	46	D	1	1	0	-	IT:54	p-I								ABCA4: p.(Pro1780Ala), het (3) ABCA4: p.(Asn1868Ile), het (hypom.)
22942	f	66	D	1	1	0	-	S:PRPH2	p-I								PRPH2: p.(Cys250Tyr), het (3)
22947	f	29	D	1	1	0	-	MiS:124	p-I								RGR: p.(Arg117Cys), het (3) USH2A: p.(Tyr4002Cys), het (3)
22952	f	52	D	1	1	0	-	S:adRP_2	s	PRPF31	c.1067_1073+8del	p.(Arg357Thrfs*4)	5				
22960	f	22	u.	1	1	0	-	IT:54	n								
22970	f	47	D	1	1	0	-	IT:54	s	ABCA4	c.2588G>C	p.(Gly863Ala)	5	c.5603A>T	p.(Asn1868Ile)	5	
22989	m	49	D	1	1	0	-	S:USH2A	p-III	USH2A	c.9424G>T	p.(Gly3142*)	5	c.11659T>G	p.(Trp3887Gly)	3	
22990	f	31	u.	3	2	0	-	IT:54	s	IMPG2	c.1578_1581del	p.(Ser527Leufs*28)	5	c.1578_1581del	p.(Ser527Leufs*28)	5	CRX: p.(Tyr142Cys), het (3) RPGR: p.(Ala365Val), het (3) USH2A: p.(Ile1621Val), het (3)

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
22997	f	64	D	1	1	0	-	IT:54	p-I								USH2A: p.(His1041Gln), het (3)
22998	f	73	D	1	1	0	-	IT:54	s	RHO	c.1040C>T	p.(Pro347Leu)	5				
23001	m	25	D	1	1	0	-	S:xRP	s	RPGR	c.593G>A	p.(Gly198Glu)	4				
23022	m	39	Türk ei	2	1	0	-	IT:54	n								
23040	f	34	D	1	1	0	-	MiS:54	s	PDE6B	c.299G>A	p.(Arg100His)	4	c.1927_1967delin SGG	p.(Asn643Aspfs*29)	5	PDE6B: p.(Ile657Val), het (3)
23057	f	20	D	1	1	0	-	S:adRP_2	n								
23071	f	15	u.	1	1	0	-	IT:54	p-I								ABCA4: p.(Gly1591Arg), het (3)
23095	f	71	D	3	2	0	-	MiS:82	p-I								RPE65: p.(Ser511Arg), het (3) ABCA4: p.(Gly863Ala), het (3)
23098	f	32	D	2	1	0	-	MiS:91	s	PRPF3	c.1481C>T	p.(Thr494Met)	5				
23143	m	37	u.	1	1	0	-	IT:54	p-I								BEST1: p.(Glu342Lys), het (3) SNRNP200: p.(Thr1666Ser), het (3)
23152	m	57	D	1	1	0	-	IT:54	n								
23153	f	40	D	1	1	0	-	IT:54	n								
23154	f	22	D	1	3	0	Y	IT:54	s	IMPG2	c.1817_1818del	p.(Gly606Alafs*12)	5	c.3714-2A>T	p.(?), splice	5	USH2A: p.(Tyr4031Cys), het (3)
23163	f	39	D	1	1	0	-	IT:54	p-II	PROM1	c.1117C>T	p.(Arg373Cys)	4				
23164	f	55	D	4	1	0	-	S:adRP_1	p-I								PRPH2: p.(Lys153Arg), het (3)
23205	m	52	u.	2	1	0	-	IT:54	s	EYS	c.1299+3A>C	p.(?), splice	4	c.1299+3A>C	p.(?), splice	4	ABCA4: p.(Leu2241Val), het (3)
23239	m	39	D	1	3	0	Y	MiS:54	s	ABCA4	c.[1622T>C(;):311 3C>T]	p.[Leu541Pro(;):Ala1 038Val]	5	c.2300T>A	p.(Val767Asp)	5	
23271	f	34	D	1	1	0	-	IT:54	p-I								EYS: p.(Asn566Thr), het (3)
23273	m	49	D	1	1	0	-	MiS:54	s	CRB1	c.2168G>A	p.(Gly723Asp)	4	c.2168G>A	p.(Gly723Asp)	4	EYS: p.(Cys1001Tyr), het (3)
23278	f	66	u.	1	1	0	-	IT:54	n								
23279	m	30	u.	2	1	0	-	IT:54	n								
23303	f	51	D	1	1	0	-	MiS:54	s	ABCA4	c.[1622T>C(;):311 3C>T]	p.[Leu541Pro(;):Ala1 038Val]	5	c.[1622T>C(;):311 3C>T]	p.[Leu541Pro(;):Ala1 038Val]	5	
23368	f	27	D	1	1	0	-	MiS:54	s	MERTK	c.1951C>T	p.(Arg651*)	5	c.2164C>T	p.(Arg722*)	5	RBP3: p.(Ala325Thr), het (3) TULP1: p.(Pro285Ala), het (3)
23374	m	23	D	1	1	0	-	IT:54	n								
23392	m	23	D	1	1	0	-	S:xRP	s	RPGR	c.2405_2406delA G	p.(Glu802Glyfs*32)	5				
23395	f	31	u.	1	1	0	-	MiS:54	p-III	USH2A	c.6159delA	p.(Glu2054Lysfs*10)	5	c.4106C>T	p.(Ser1369Leu)	3	TULP1: p.(Gln301Glu), het (3)
23406	f	66	D	1	1	0	-	MiS:54	s	NR2E3	c.119-2A>C	p.(?), splice	5	c.481delA	p.(Thr161Hisfs*18)	5	
23407	m	8	D	1	1	0	-	MiS:54	p-I								TOPORS: p.(Arg186Gly), het (3)
23409	f	22	D	1	1	0	-	MiS:82	n								
23429	m	21	D	1	1	0	-	MiS:54	n								
23453	m	18	D	1	1	0	-	MiS:54	s	NR2E3	c.119-2A>C	p.(?), splice	5	c.1171_1172delT	p.(Phe391Profs*15)	5	EYS: p.(Trp588*), het (5)

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
														T			
23499	m	29	u.	1	1	0	-	MiS:54	s	PCARE	c.1525delA	p.(Thr509Leufs*32)	5	c.1525delA	p.(Thr509Leufs*32)	5	
23500	m	67	D	1	1	0	-	MiS:54	n								
23504	m	54	D	1	1	0	-	MiS:124	s	IFT172	c.336G>A	p.(?), splice	4	c.5008T>C	p.(Tyr1670His)	4	IFT140: p.(Gly176Ser), het (3)
23533	m	28	D	1	1	0	-	MiS:54	n								
23541	f	61	D	2	1	0	-	MiS:54	p-l								NR2E3: p.(Ala153Val), het (3)
23542	m	30	D	1	1	0	-	MiS:54	s	EYS	c.3243+1G>A	p.(?), splice	5	c.5413C>T	p.(Gln1805*)	5	
23546	m	34	D	1	1	0	-	S:adRP_1	n								
23559	m	54	D	1	1	0	-	MiS:54	s	PRPF3	c.1481C>T	p.(Thr494Met)	5				
23575	m	49	u.	1	1	0	-	MiS:54	p-l								IMPG2: p.(Ala686Thr), het (3)
23577	f	42	D	2	2	1	-	MiS:54	s	MAK	c.37G>A	p.(Gly13Ser)	4	c.1465+2dupT	p.(?), splice	4	
23579	f	54	D	1	1	0	-	MiS:54	p-l								TULP1: p.(Ala397Val), het (3)
23584	f	58	D	1	1	0	-	MiS:54	s	EYS	c.2854del	p.(Cys952Valfs*16)	4	c.9053T>G	p.(Leu3018Trp)	4	
23610	f	38	D	3	1	0	-	MiS:82	n								
23637	f	34	D	1	1	0	-	S:adRP_1	s	RHO	c.625G>A	p.(Val209Met)	4				
23654	f	58	D	1	1	0	-	S:adRP_3	n								
23657	m	11	D	4	1	0	-	MiS:54	n								
23675	m	64	D	2	1	0	-	S:präT2	s	USH2A	c.2276G>T	p.(Cys759Phe)	4	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	
23727	f	52	u.	1	1	0	-	MiS:121	n								
23737	f	25	u.	1	1	0	-	S:xRP	s	RPGR	c.154G>A	p.(Gly52Arg)	4				
23750	m	25	D	1	1	0	-	MiS:54	n								
23755	m	30	D	1	1	0	-	S:präT1	s	USH2A	c.920_923dupGC CA	p.(His308Glnfs*16)	5	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	
23778	f	52	u.	1	1	0	-	S:xRP	n								
23781	m	68	u.	1	1	0	-	MiS:54	p-l								PRPF8: p.(Pro408Leu), het (3)
23797	f	46	D	1	1	0	-	MiS:54	n								
23815	f	24	D	1	1	0	-	S:adRP_1	s	RHO	c.1040C>T	p.(Pro347Leu)	5				
23816	m	61	D	1	1	0	-	MiS:54	n								
23823	f	60	u.	1	1	0	-	MiS:82	n								
23841	m	54	D	1	1	0	-	S:präT2	n								
23862	m	75	D	1	1	0	-	MiS:54	n								
23870	f	64	u.	1	1	0	-	MiS:54	p-l								PRPF6: p.(Gly935Ser), het (3)
23874	m	26	u.	1	1	0	-	MiS:54	n								
23882	m	47	D	2	2	1	-	MiS:121	s	MVK	c.59A>C	p.(His20Pro)	4	c.1000G>A	p.(Ala334Thr)	4	
23903	m	20	u.	1	1	0	-	MiS:54	s	ABCA4	c.1574T>C	p.(Phe525Ser)	4	c.5704dupC	p.(Leu1902Profs*10)	4	IMPG2: p.(Leu842Met), het (3)

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
23929	m	19	D	1	1	0	-	MiS:54	n								
23938	m	67	D	1	1	0	-	S:adRP_2	n								
24010	f	46	u.	1	1	0	-	MiS:121	s	RHO	c.10A>C	p.(Thr4Pro)	4				
24013	f	50	D	1	1	0	-	S:adRP_1	s	RHO	c.538C>G	p.(Pro180Ala)	4				
24035	f	51	D	1	1	0	-	MiS:124	p-l								CEP290: p.(Arg1622His), het (3) MERTK: c.564C>T, p.(=), het (3)
24061	m	57	D	1	1	0	-	MiS:54	p-l								ABCA4: p.(Val2050Leu), het (3)
24066	m	20	D	1	1	0	-	S:xRP	s	RPGR	c.2753_2826dup74	p.(Asp943Lysfs*171)	4				
24096	f	53	D	2	1	0	-	MiS:54	s	LRAT	c.12delC	p.(Met5Cysfs*54)	5	c.571G>T	p.(Asp191Tyr)	4	
24143	m	63	D	1	1	0	-	MiS:54	n								
24144	f	37	u.	1	1	0	-	S:RP1	n								
24145	f	69	D	1	1	0	-	MiS:121	p-l								AIPL1: p.(Ala128Val), het (3) PRPF6: p.(Glu381Gln), het (3) RBP3: p.(Leu1223Phe), het (3)
24149	m	49	D	2	1	0	-	MiS:54	n								
24150	m	35	u.	1	1	0	-	S:prät1	n								
24165	f	49	D	1	1	0	-	MiS:121	p-ll	RDH12	c.144C>A	p.(Asn48Lys)	4				
24167	f	27	u.	2	1	0	-	MiS:54	s	CNGB1	c.2957A>T	p.(Asn986Ile)	4	c.2957A>T	p.(Asn986Ile)	4	IMPDH1: p.(Thr278Met), het (3)
24186	m	49	u.	1	1	0	-	MiS:54	n								
24226	m	23	u.	1	1	0	-	MiS:124	s	TULP1	c.790C>T	p.(Gln264*)	5	c.790C>T	p.(Gln264*)	5	
24227	m	31	D	1	1	0	-	S:xRP	n								
24288	f	36	u.	1	1	0	-	MiS:121	n								
24289	m	18	D	1	1	0	-	MiS:121	p-l								IQCB1: p.(Glu481Lys), het (3)
24298	m	55	D	1	1	0	-	MiS:121	p-l								PDE6A: p.(Val166Ala), het (3) ABCA4: p.(Leu1970Phe), het (3)
24324	f	50	D	1	1	0	-	MiS:54	n								
24330	m	65	D	1	1	0	-	S:RPGR	n								
24346	f	28	D	1	1	0	-	S:RP1	n								
24348	m	48	u.	1	1	0	-	S:xRP	n								
24363	m	29	u.	1	1	0	-	MiS:54	n								
24421	m	23	u.	1	1	0	-	S:xRP	s	RPGR	c.2384delA	p.(Glu795Glyfs*20)	5				
24428	m	40	u.	1	2	0	Y	MiS:82	s	USH2A	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	c.13335_13347del13insCTTG	p.(Glu4445_Ser4449delinsAspLeu)	5	ABCA4: p.(Gly1961Glu), het (4)
24431	f	48	D	1	1	0	-	MiS:54	n								

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
24459	m	13	D	1	1	0	-	MiS:82	s	IFT172	c.470C>T	p.(Ser157Phe)	4	c.4988C>T	p.(Pro1663Leu)	4	IMPG2: p.(Gly1008Asp), het (4)
24462	f	21	D	2	5	1		MiS:54	p-l								IMPDH1: c.580-5C>G, p.(?), het (3)
24467	f	34	D	1	1	0	-	S:präT1	p-III	USH2A	c.920_923dupGC CA	p.(His308Glnfs*16)	5	c.13709G>C	p.(Arg4570Pro)	3	
24488	f	39	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-l								BEST1: c.867+3G>A, p.(?), het (3)
24528	m	28	D	1	1	0	-	S:xRP	s	RPGR	c.284G>A	p.(Gly95Glu)	4				
24543	f	53	D	1	1	0	-	MiS:82	n								
24549	m	75	D	1	1	0	-	MiS:54	n								
24555	m	9	D	1	1	0	-	S:xRP	s	RP2	c.968delAinsTCC	p.(Lys323Ilefs*16)	5				
24559	f	16	u.	1	1	0	-	MiS:54	s	PRPF3	c.1481C>T	p.(Thr494Met)	5				
24583	f	64	D	1	1	0	-	S:adRP_1	s	RP1	c.2161delC	p.(Gly723Glnfs*15)	4				
24586	f	42	u.	1	1	0	-	MiS:54	p-l								MERTK: p.(Thr795Met), het (3)
24599	m	20	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-l								CYP4V2: p.(Glu79Asp), het (3) CYP4V2: p.(Met123Val), het (3)
24601	f	24	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	PCARE	c.1541delC	p.(Pro514Hisfs*27)	5	c.1541delC	p.(Pro514Hisfs*27)	5	
24613	m	12	D	1	1	0	-	MiS:82	s	PROM1	c.1354_1355dupT	p.(Tyr452Leufs*13)	5	c.1557C>A	p.(Tyr519*)	5	PDE6B: p.(Glu828del), het (3) ABCA4: p.(Ile1562Thr), het (3)
24623	f	34	D	1	1	0	-	S:USH2A	s	USH2A	c.2276G>T	p.(Cys759Phe)	4	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	
24624	m	37	D	3	1	0	-	MiS:82	p-II	CYP4V2	c.130T>A	p.(Trp44Arg)	4				IFT140: p.(Ile1269Val), het (3)
24625	m	30	u.	1	1	0	-	S:xRP	s	RPGR	c.1921_1925dupG CAAA	p.(Ser643Glnfs*56)	5				
24660	f	48	D	1	1	0	-	S:adRP_1	s	RP1	c.2332A>T	p.(Lys778*)	5				
24671	f	27	D	1	1	0	-	MiS:54	n								
24693	f	19	D	1	1	0	-	MiS:54	n								
24713	m	39	u.	1	1	0	-	MiS:54	p-l								PDE6A: p.(Ser625Phe), het (3) USH2A: p.(Arg3258Gln), het (3)
24725	m	19	u.	1	1	0	-	MiS:54	p-l								IMPDH1: p.(Gln34Glu), het (3) USH2A: p.(Phe3420Ser), het (3)
24751	m	29	u.	1	1	0	-	S:xRP	p-l								RPGR: p.(Gly269Arg), hem (3)
24756	m	52	D	2	2	0	-	MiS:82	n								
24790	f	80	D	1	1	0	-	MiS:54	p-II	RBP3	c.3640delC	p.(His1214Metfs*22)	4				
24839	f	50	u.	1	1	0	-	MiS:54	n								
24871	f	36	D	1	1	0	-	MiS:54	s	PRPF8	c.6446_6462delins14	p.(Pro2149_His2154delinsHisHisHisThr Met)	4				
24877	m	67	D	1	1	0	-	MiS:54	s	USH2A	c.2276G>T	p.(Cys759Phe)	4	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
24958	m	10	D	1	1	0	-	S:xRP	s	RPGR	c.778+5G>A	p.(?), splice	4				
24983	m	66	D	1	1	0	-	MiS:54	p-l								CRB1: p.(Leu10Pro), het (3) USH2A: p.(Arg3205Cys), het (3)
25016	m	31	D	1	1	0	-	MiS:54	s	RHO	c.491C>A	p.(Ala164Glu)	4				
25017	f	19	D	1	1	0	-	MiS:54	s	PROM1	c.642T>A	p.(Tyr214*)	5	c.642T>A	p.(Tyr214*)	5	
25019	f	45	u.	1	1	0	-	MiS:54	p-l								CRX: p.(Pro197Leu), het (3) RP1: p.(Ala547Ser), het (3)
25038	m	39	D	1	1	0	-	MiS:54	s	RHO	c.568G>C	p.(Asp190His)	4				
25046	f	62	u.	1	1	0	-	MiS:54	s	CNGB1	c.2088C>G	p.(Tyr696*)	5	c.3131_3149dupC CAACGTGGTGG CGCACGG	p.(Phe1051Glnfs*15)	5	
25052	m	53	D	1	1	0	-	MiS:54	s	USH2A	c.2276G>T	p.(Cys759Phe)	4	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	
25055	f	78	D	1	1	0	-	MiS:54	s	USH2A	c.2296T>C	p.(Cys766Arg)	4	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	
25069	f	18	D	1	1	0	-	MiS:54	n								
25087	m	77	D	1	1	0	-	MiS:54	n								
25103	m	31	D	1	1	0	-	MiS:54	n								
25121	m	31	D	1	1	0	-	MiS:54	p-l								ABCA4: p.(Pro1720Thr), het (3) ABCA4: p.(Asn1868Ile), het (hypom.) TULP1: p.(Gly266Val), het (3)
25129	f	53	D	1	1	0	-	MiS:54	n								
25153	f	28	D	2	1	0	-	MiS:124	p-l								LCA5: p.(Leu88Phe), het (3) USH2A: c.6618A>G, p.(=), het (3)
25159	m	52	u.	1	1	0	-	MiS:54	n								
25174	f	43	u.	1	1	0	-	MiS:54	p-l								KLHL7: p.(Ala2Thr), het (3) TTC8: p.(Thr473Ala), het (3)
25181	f	36	u.	1	1	0	-	MiS:54	s	USH2A	c.4251G>T	p.(Gln1417His)	4	c.5438_5443delC AGCAA	p.(Ser1813_Ser181 5delinsCys)	4	
25183	f	29	D	1	1	0	-	MiS:124	p-ll	USH2A	c.2276G>T	p.(Cys759Phe)	4				AGBL5: p.(Lys613Arg), het (3) CNGA3: p.(Glu650Ala), het (3) SNRNP200: p.(Arg1648Gln), het (3)
25217	f	33	u.	1	1	0	-	MiS:54	n								
25225	m	30	u.	1	1	0	-	MiS:82	s	RP1	c.662delC	p.(Ala221Glyfs* 43)	5	c.662delC	p.(Ala221Glyfs* 43)	5	CRX: p.(Tyr142Cys), het (3)
25254	f	45	u.	1	1	0	-	MiS:54	n								
25269	f	24	D	1	1	0	-	MiS:54	n								
25279	m	52	D	1	1	0	-	MiS:82	n								
25282	m	27	D	1	1	0	-	MiS:54	s	EYS	c.5319_5342delT	p.(Asn1773_Val178	4	c.6714delT	p.(Ile2239Serfs*17)	5	

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
											CTGCCACCATTT GACAGGCTCAG T	1delinsLys)					
25287	f	23	u.	1	1	0	-	MiS:54	s	PDE6A	c.769C<T	p.(Arg257*)	5	c.769C<T	p.(Arg257*)	5	
25292	f	17	u.	2	2	1	-	MiS:54	s	BBS1	c.46A>T	p.(Ser16Cys)	4	c.1169T>G	p.(Met390Arg)	5	
25295	m	77	D	1	1	0	-	MiS:54	s	PRPF31	c.1200delC	p.(Lys401Serfs*12)	4				
25296	f	38	D	2	2	1		MiS:82	s	PRPF31	c.528-41_528-9del	p.(?)	4				PRPF31: c.528-11C>A, p.(?), het (3)
25308	m	41	D	1	1	0	-	MiS:82	s	RHO	c.217_219delAAC	p.(Asn73del)	4				
25313	m	28	u.	1	1	0	-	MiS:54	s	PRPH2	c.633C>G	p.(Phe211Leu)	4				
25352	m	12	u.	1	1	0	-	MiS:124	s	TULP1	c.999+1G>T	p.(?), splice	5	c.999+1G>T	p.(?), splice	5	IQCB1: p.(Gln424Arg), het (3)
25353	f	53	u.	1	1	0	-	MiS:82	p-l								MAK: p.(Glu263Lys), het (3)
25367	f	38	D	1	1	0	-	MiS:124	s	CRB1	c.2843G>A	p.(Cys948Tyr)	4	c.2843G>A	p.(Cys948Tyr)	4	USH2A: p.(Pro3778Ser), het (3)
25393	m	50	D	1	1	0	-	MiS:82	s	USH2A	c.10073G>A	p.(Cys3358Tyr)	4	c.13257_13263del	p.(Phe4419Leufs*2)	5	
25394	m	25	u.	1	1	0	-	MiS:54	s	CDHR1	c.2522_2528delTCTCTGA	p.(Ile841Serfs*119)	5	c.2522_2528delTCTCTGA	p.(Ile841Serfs*119)	5	RGR: p.(Ser66Arg), hom (3)
25397	m	69	D	1	1	0	-	MiS:82	n								
25400	f	66	u.	1	1	0	-	MiS:82	p-ll	ABCA4	c.3113C>T	p.(Ala1038Val)	5				
25403	m	47	u.	1	1	0	-	MiS:82	p-l								TULP1: p.(Gly266Val), het (3)
25405	f	16	D	1	1	0	-	MiS:82	s	USH2A	c.9884G>A	p.(Cys3295Tyr)	4	Deletion Ex22-24		5	
25407	m	75	D	1	1	0	-	MiS:82	p-lll	CRB1	c.2308G>C	p.(Gly770Arg)	4	c.2287A>T	p.(Ile763Phe)	3	IFT140: p.(Gly1276Ala), het (3) JMPDH1: p.(Gly226Val), het (3)
25447	f	48	D	1	1	0	-	MiS:82	n								
25464	m	32	u.	2	1	0	-	MiS:82	s	RHO	c.403C>T	p.(Arg135Trp)	5				PCARE: p.(Trp1001*), het (5) PDE6B: p.(Arg761Trp), het (3) PRPH2: p.(Thr240Lys), het (3)
25484	f	56	u.	1	1	0	-	MiS:82	s	ABCA4	c.[1622T>C(;);3113C>T]	p.[Leu541Pro(;);Ala1038Val]	5	c.658C>T	p.(Arg220Cys)	4	ABCA4: p.(Asn1868Ile), het (3)
25489	f	22	D	1	1	0	-	MiS:82	p-l								SAG: p.(Asp52His), het (3)
25512	f	71	D	1	1	0	-	MiS:82	s	PRPF8	c.6911T>G	p.(Phe2304Cys)	4				
25519	f	34	D	1	1	0	-	MiS:82	p-l								HGSNAT: p.(Ile200Thr), het (3) PDE6B: c.93T>C, p.(=), het (3)
25524	m	26	u.	1	1	0	-	MiS:82	s	RHO	c.520G>A	p.(Gly174Ser)	4				ABCA4: p.(Asn380Lys), het (4)
25531	m	66	D	1	2	0		MiS:82	s	PRPF3	c.1481C>T	p.(Thr494Met)	5				
25544	m	16	u.	1	1	0	-	MiS:82	n								
25551	f	47	D	1	1	0	-	MiS:82	s	HGSNAT	c.1622C>T	p.(Ser541Leu)	4	c.1843G>A	p.(Ala615Thr)	4	PDE6B: p.(Leu527Leu), het (3)

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
25579	m	45	D	1	1	0	-	MiS:82	p-II	PROM1	c.252T>A	p.(Tyr84*)	4				
25608	f	32	u.	1	1	0	-	MiS:82	s	PRPF31	DeletionEx2-14	p.(?)	5				RPE65: p.(Try204Cys), het (3)
25618	m	30	u.	1	1	0	-	MiS:82	p-II	IMPG2	c.1087C>T	p.(Gln363*)	4				RP1L1: p.(Gly77Glu), het (3)
25630	f	69	D	1	1	0	-	MiS:96	p-I								ARHGEF18: p.(Gly1141Alafs*47), het (3)
25636	m	35	D	1	1	0	-	MiS:82	p-I								ABCA4: p.(Val1433Ile), het (3) RHO: p.(Asn200del), het (3)
25643	f	42	u.	1	1	0	-	MiS:82	n								
25663	f	24	D	1	1	0	-	MiS:82	s	RP2	c.352C>T	p.(Arg118Cys)	4				
25669	m	46	D	1	1	0	-	MiS:82	s	EYS	c.3954delC	p.(Leu1319Trpfs*9)	5	c.4350_4356del	p.(Ile1451Profs*3)	5	
25678	f	58	D	1	1	0	-	MiS:82	n								
25699	m	39	D	1	1	0	-	MiS:82	s	TULP1	c.1198C>T	p.(Arg400Trp)	4	c.1198C>T	p.(Arg400Trp)	4	
25702	m	25	D	1	2	0	Y	MiS:82	s	RPE65	c.2T>C	p.(?)	4	c.20A>G	p.(His7Arg)	4	
25705	f	65	D	1	1	0	-	MiS:82	s	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	DuplikationEx4-31	p.(?)	5	
25706	f	52	D	1	1	0	-	MiS:82	p-I								EYS: p.(Cys1056Phe), het (3)
25709	m	22	u.	1	4	0	Y	MiS:82	s	CRB1	c.2842+2T>A	p.(?), splice	5	c.2842+2T>A	p.(?), splice	5	ABCA4: p.(Gly1961Glu), het (5) ABCA4: p.(Arg152Gln), het (3)
25717	m	32	u.	2	2	1		MiS:82	s	IMPDH1	c.942G>T	p.(Lys314Asn)	4				
25726	f	22	D	1	1	0	-	MiS:82	p-I								CNGB1: p.(Arg916His), het (3) RP1: p.(Asp2066Asn), het (3)
25742	m	41	u.	1	1	0	-	MiS:82	s	EYS	DeletionEx12	p.(?)	5	DeletionEx12	p.(?)	5	
25744	m	11	D	1	1	0	-	MiS:82	s	MERTK	c.2360G>A	p.(Gly787Asp)	4	c.2360G>A	p.(Gly787Asp)	4	
25761	m	54	D	1	1	0	-	MiS:82	p-II	USH2A	c.10561T>C	p.(Trp3521Arg)	4				
25762	f	75	D	1	1	0	-	MiS:82	n								
25771	f	12	u.	1	1	0	-	MiS:82	s	NR2E3	c.1049A>G	p.(Gln350Arg)	4	c.1049A>G	p.(Gln350Arg)	4	
25772	m	53	D	1	1	0	-	MiS:82	s	RP1	c.2199_2200delA A	p.(Ser734*)	5				NR2E3: p.(Arg77Gln), het (3)
25788	m	59	D	1	1	0	-	MiS:82	s	RHO	c.768_770delCAT	p.(Ile256_Met257del insMet)	4				ABCA4: p.(Ala1038Val), het (5)
25800	m	62	D	1	1	0	-	MiS:91	n								
25804	m	57	u.	1	1	0	-	MiS:82	p-II	USH2A	c.9424G>T	p.(Gly3142*)	5				
25899	m	7	D	1	1	0	-	MiS:82	s	RPGR	c.2253_2260dup	p.(Glu754Glyfs*64)	5				PDE6A: c.1408-11G>A, p.(?), het (3)
25914	f	37	D	1	1	0	-	MiS:82	n								
25939	m	62	u.	1	1	0	-	MiS:82	p-II	USH2A	c.4027A>C	p.(Asn1343His)	4				PRPF8: p.(Lys623Asn), het (3)

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
25940	f	41	u.	1	1	0	-	MiS:82	n								
25969	f	34	D	1	1	0	-	MiS:82	p-II	IFT140	c.2483delG	p.(Gly828Alafs*18)	5				IFT172: p.(Gly476Ser), het (3)
25971	f	33	u.	1	1	0	-	MiS:82	s	RP1	c.606C>A	p.(Asp202Glu)	4				RHO: p.(Gln244Arg), het (3)
25972	m	50	u.	2	1	0	-	MiS:82	p-I								SNRNP200: p.(Asn1060Ser), het (3)
25986	f	42	u.	1	1	0	-	MiS:82	n								
25992	m	65	D	1	1	0	-	MiS:82	s	CNGB1	c.2527dupC	p.(Leu843Profs*9)	5	c.3242+1G>C	p.(?), splice	5	PDE6A: p.(Pro333Leu), het (3)
25998	f	31	u.	1	1	0	-	MiS:82	s	RHO	c.50C>T	p.(Thr17Met)	5				NR2E3: p.(Arg76Gln), het (5)
26003	m	46	u.	2	3	0	N	MiS:82	p-II	IMPG2	c.676G>T	p.(Glu226*)	4				CDHR1: p.(Asp127Asn), het (3) CDHR1: p.(Pro402His), het (3)
26006	f	53	u.	1	1	0	-	MiS:82	p-II	USH2A	c.10586-2A>G	p.(?), splice	5				ABCA4: p.(Arg152Gln), het (3)
26007	f	35	D	1	1	0	-	MiS:82	n								
26012	f	40	D	1	1	0	-	MiS:82	n								
26043	m	14	u.	1	3	0	Y	MiS:82	s	RPGR	c.379A>G	p.(Arg127Gly)	4				
26051	m	52	D	1	1	0	-	MiS:82	s	USH2A	c.2276G>T	p.(Cys759Phe)	4	c.4033_4051del	p.(Ala1345Profs*15)	5	
26053	m	47	D	1	1	0	-	MiS:82	s	RPGR	c.2384delA	p.(Glu795Glyfs*20)	5				
26056	m	13	D	1	2	0		MiS:82	p-I								EYS: p.(Val2212Leu), het (3) IMPG2: p.(Phe1060Cys), het (3) PRPF8: p.(Arg1935Cys), het (3)
26084	f	26	u.	1	1	0	-	MiS:82	s	ARL6	c.186-2A>C	p.(?), splice	5	c.294T>G	p.(Asp98Glu)	4	ABCA4: p.(Gly172Ser), het (3) IMPG2: c.-1A>G, p.(?), splice, het (3)
26086	m	65	D	1	1	0	-	MiS:82	p-I								CLRN1: p.(Gln73Arg), het (3) CRB1: p.(Pro895Leu), het (3)
26087	f	21	D	2	2	0		MiS:82	s	PRPF31	c.1126_1129dup	p.(Arg377Glnfs*99)	5				MAK: p.(Ile540Val), het (3)
26088	f	42	D	1	1	0	-	MiS:82	p-I								RPGR: c.29-6T>A, p.(?), het (3)
26089	f	52	D	1	1	0	-	MiS:82	p-I								CDHR1: p.(Arg726Cys), het (3)
26090	f	20	u.	2	2	1		MiS:82	s	CRB1	c.3074G>A	p.(Ser1025Asn)	4	c.3074G>A	p.(Ser1025Asn)	4	ABCA4: p.(Gly863Ala), het (3)
26096	m	9	D	1	1	0	-	MiS:82	p-I								USH2A: p.(Cys849Tyr), het (3) USH2A: p.(Glu3731Gln), het (3)
26099	f	31	u.	1	1	0	-	MiS:82	s	USH2A	c.908G>A	p.(Arg303His)	4	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	
26112	f	61	D	1	1	0	-	MiS:82	p-I								IFT172: p.(Glu277Asp), het (3)
26150	f	39	D	1	1	0	-	MiS:82	s	RHO	c.1021_1028del	p.(Glu341Profs*10)	5				TOPORS: p.(Asp997Asn), het (3)
26168	f	31	D	1	1	0	-	MiS:82	s	BBS1	c.1169T>G	p.(Met390Arg)	5	c.1169T>G	p.(Met390Arg)	5	IFT140: p.(Pro714Ser), het (3) PDE6B: p.(Met758Ile), het (3)

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
26220	m	65	u.	1	1	0	-	MiS:82	p-l								CNGB1: p.(Arg1102Gln), het (3) TULP1: p.(Gly266Val), het (3)
26223	f	24	u.	1	1	0	-	MiS:82	n								
26250	f	35	D	1	1	0	-	MiS:82	s	TOPORS	c.2558_2559insT	p.(His855Thrfs*18)	5				
26255	f	35	u.	1	1	0	-	MiS:82	n								
26275	f	57	D	1	1	0	-	MiS:82	s	HK1	c.2539G>A	p.(Glu847Lys)	4				
26276	f	36	D	1	1	0	-	MiS:82	p-l								PRPF31: p.(Glu382Asp), het (3)
26289	f	24	D	1	1	0	-	MiS:82	p-ll	RLBP1	c.684+1delG	p.(?), splice	5				NR2E3: p.(Arg77Gln), het (3)
26296	f	27	D	1	1	0	-	MiS:91	p-l								USH2A: p.(Asp656Asn), het (3)
26301	m	15	u.	1	1	0	-	MiS:49	n								
26303	m	14	D	1	1	0	-	MiS:82	s	PDE6B	c.739T>A	p.(Phe247Ile)	4	c.739T>A	p.(Phe247Ile)	4	GNAT1: p.(Arg172Gly), het (3) TULP1: p.(Arg10Cys), het (3)
26314	f	16	u.	1	1	0	-	MiS:82	p-ll	ABCA4	c.3808G>T	p.(Glu1270*)	5				SAG: p.(Pro127Ser), het (3)
26324	m	38	D	1	3	0		MiS:82	p-l								TOPORS: p.(Arg33Trp), het (3)
26334	f	30	u.	1	1	0	-	MiS:82	n								
26348	m	40	u.	1	1	0	-	MiS:82	s	RPGR	c.2997_2998delG G	p.(Glu1000Glyfs*78)	5				SNRNP200: splice, het (3)
26359	f	58	D	1	2	0	N	MiS:82	p-l								RPGR: p.(Glu107del), het (2)
26361	m	54	D	1	1	0	-	S:xRP	n								
26369	f	44	D	2	2	1		MiS:82	s	RPGR	c.2405_2406delA G	p.(Glu802Glyfs*32)	5				
26371	m	58	u.	1	1	0	-	MiS:82	p-l								HK1: p.(Glu110Lys), het (3) SEMA4A: p.(Arg129His), het (3)
26385	m	7	u.	2	2	0		MiS:82	p-l								USH2A: p.(Trp3955Arg), het (3)
26423	m	48	D	1	1	0	-	MiS:82	p-l								ADGRA3: p.(Leu798Ile), het (3) EMC1: p.(Ala21Thr), het (3) IMPG2: p.(His1091Pro), het (3)
26444	f	62	D	1	1	0	-	MiS:91	s	PRPH2	c.676C>T	p.(Gln226*)	5				
26445	f	47	u.	1	1	0	-	MiS:82	s	NR2E3	c.227G>A	p.(Arg76Gln)	5	c.227G>A	p.(Arg76Gln)	5	USH2A: p.(Ile3620Thr), het (4)
26447	f	28	D	1	1	0	-	MiS:82	s	IMPDH1	c.967A>G	p.(Iys323Glu)	4				PRPF31: p.(Arg211Gln), het (3)
26451	m	51	u.	1	1	0	-	MiS:82	s	CRB1	c.2401A>T	p.(Lys801*)	5	c.3541T>C	p.(Cys1181Arg)	4	
26453	f	36	D	1	1	0	-	MiS:82	n								
26463	m	28	u.	2	2	0	-	MiS:82	p-l								PCARE: p.(Lys770Arg), het (3) RP2: p.(Tyr198Cys), hem (3)
26475	m	64	D	1	1	0	-	MiS:91	p-l								ABCA4: p.(Val2050Leu), het (3)

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
																	PDE6B: p.(Arg602Cys), het (3)
26484	f	81	D	1	1	0	-	MiS:82	p-III	ABCA4	c.1928T>G	p.(Val643Gly)	4	c.3857T>C	p.(Phe1287Ser)	3	
26485	m	45	D	1	1	0	-	MiS:82	p-I								ZNF408: p.(Arg475Gln), het (3)
26493	f	31	u.	1	1	0	-	MiS:82	n								
26503	m	29	u.	1	1	0	-	MiS:82	s	PRPF31	c.7_8delCT	p.(Leu3Glyfs*3)	5				
26514	m	39	D	1	1	0	-	S:RPGR	s	RPGR	c.2167delA	p.(Arg723Glufs*92)	5				
26528	f	35	D	1	1	0	-	MiS:82	n								
26536	f	27	D	1	1	0	-	MiS:82	p-I								AGBL5: p.(Pro422Arg), het (3)
26564	f	17	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-I								PRPF8: p.(Pro6Leu), het (3) RPE65: p.(Leu487Pro), het (3) RPE65: p.(Ala145Thr), het (3) IFT140: p.(Arg831Cys), het (3)
26565	m	21	u.	1	1	0	-	MiS:82	p-I								
26566	f	38	u.	1	3	0	Y	MiS:82	s	USH2A	c.11156G>A	p.(Arg3719His)	4	c.11156G>A	p.(Arg3719His)	4	
26587	f	37	u.	1	1	0	-	MiS:82	p-I								CNGA1: p.(Met516Thr), het (3)
26588	m	51	D	1	1	0	-	MiS:82	s	RHO	c.541G>A	p.(Glu181Lys)	5				
26594	m	31	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	IMPG2	c.3262C>T	p.(Arg1088*)	5	c.3262C>T	p.(Arg1088*)	5	ABCA4: p.(Arg1898His), het (3)
26596	f	42	u.	2	2	1		MiS:82	s	RPGR	c.1245+1G>A	p.(?), splice	5				
26608	m	22	D	1	1	0	-	MiS:82	p-I								ABCA4: p.(Pro940Arg), het (3)
26627	f	49	D	1	1	0	-	MiS:91	p-I								CLRN1: p.(Lys7Ile), het (3)
26638	f	53	D	1	1	0	-	S:RPGR	s	RPGR	c.2405_2406delA G	p.(Glu802Glyfs*32)	5				
26647	f	40	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	USH2A	c.4732C>T	p.(Arg1578Cys)	4	DuplikationEx42-44	p.(?)	5	
26649	f	31	D	1	1	0	-	MiS:91	p-I								CDHR1: p.(Val619Met), het (3)
26661	m	36	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	TTC8	c.909G>C	p.(Glu303Asp)	4	c.909G>C	p.(Glu303Asp)	4	
26663	f	68	D	1	1	0	-	MiS:91	n								
26664	f	42	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-II	CYP4V2	c.802-8_810delinsGC	p.(?), splice	5				PROM1: p.(Asn580His), het (3)
26665	f	39	D	1	1	0	-	MiS:91	p-I								ABCA4: p.(Tyr106Phe), het (3) ABCA4: p.(Val1433Ile), het (3) PDE6A: p.(Leu748Met), heteroygot (3) PRPF8: p.(Lys623Asn), het (3)
26679	m	67	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-I								
26680	f	33	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	c.9433C>T	p.(Leu3145Phe)	4	ABCA4: p.(Val1433Ile), het (3) ADGRV1: p.(Glu2623Lys), het (3)

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
26700	m	60	D	1	1	0	-	MiS:91	s	EYS	c.5129delC	p.(Thr1710Ilefs*8)	5	c.9163_9166delT ATA	p.(Tyr3055Thrfs*13)	5	BEST1: p.(Arg141His), het (5)
26716	m	13	u.	2	3	2	Y	MiS:91	s	BBS1	c.46A>T	p.(Ser16Cys)	4	c.1169T>G	p.(Met390Arg)	5	
26725	m	17	u.	2	1	0	-	MiS:91	s	PRPF31	c.7_8delCT	p.(Leu3Glyfs*3)	5				ABCA4: p.(Arg2106Cys), het (4)
26730	f	71	D	3	1	0	-	MiS:91	s	PRPH2	c.715C>T	p.(Gln239*)	5				ABCA4: p.(Gly863Ala), het (5)
26751	m	45	u.	1	1	0	-	MiS:91	n								
26780	f	59	D	1	1	0	-	MiS:91	n								
26782	m	55	D	1	1	0	-	MiS:91	s	USH2A	c.55delA	p.(Met19Cysfs*2)	5	c.11007C>A	p.(Ser3669Arg)	4	SPATA7: p.(Asp82Gly), het (3)
26793	f	47	D	1	1	0	-	MiS:91	s	USH2A	c.2776G>T	p.(Cys759Phe)	4	c.9386_9389delA TTG	p.(Asp3129Glyfs*30)	5	ADGRV1: c.2898+1G>T, p.(?), het (5)
26794	f	55	D	1	1	0	-	MiS:91	p-III	EYS	c.4613_4616delT CAC	p.(Leu1538Glnfs*11)	5	c.7811G>A	p.(Arg2604His)	3	CRX: p.(Pro7Leu), het (3)
26795	m	10	D	1	1	0	-	MiS:91	p-II	ABCA4	c.3113C>T	p.(Ala1038Val)	5				
26799	m	8	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	ABCA4	c.2875A>G	p.(Thr959Ala)	4	c.3113C>T	p.(Ala1038Val)	5	
26803	m	34	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-I								CNGB1: p.(Pro852Leu), hom (3) POMGNT1: p.(Lys521Glu), het (3) SNRNP200: p.(Arg483Gln), het (3)
26817	f	36	D	1	1	0	-	MiS:91	p-I								CLRN1: p.(Gln73Arg), het (3)
26823	m	24	D	2	1	0	-	MiS:91	s	RPGR	c.2872G>T	p.(Glu958*)	5				
26826	m	61	D	1	1	0	-	MiS:91	s	RHO	c.269G>A	p.(Gly90Asp)	5				ABCA4: p.(Gly863Ala), het (5)
26854	f	31	D	1	1	0	-	MiS:91	p-I								PROM1: p.(Val357Leu), het (3)
26857	m	38	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	CNGA1	c.830G>A	p.(Arg277Gln)	4	c.830G>A	p.(Arg277Gln)	4	
26860	m	35	D	1	1	0	-	MiS:91	s	PRPH2	c.658C>T	p.(Arg220Trp)	4				RHO: p.(Pro285Arg), het (3)
26866	m	68	D	2	2	1		MiS:91	s	PRPF8	c.6446_6462delin s14	p.(Pro2149_His2154 delinsHisHisHisThr Met)	4				
26881	f	59	D	1	1	0	-	MiS:91	s	PRPF4	c.944C>T	p.(Pro315Leu)	5				
26882	m	27	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	PRPF31	c.698-1G>A	p.(?), splice	5				
26902	f	27	D	1	1	0	-	MiS:91	s	USH2A	c.11549-1G>A	p.(?), splice	5	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	
26903	f	57	u.	1	1	0	-	MiS:91	n								
26905	f	30	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	PRPF31	c.421-2A>G	p.(?), splice	5				
26912	m	45	u.	2	1	0	-	MiS:91	s	CYP4V2	c.802- 8_810del17insGC	p.(Val268_Glu329de l)	5	c.802- 8_810del17insGC	p.(Val268_Glu329de l)	5	NAALADL1: p.(Arg735Thrfs*6), het (3)
26932	m	23	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-II	BEST1	c.400C>G	p.(Leu134Val)	4				

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
26945	m	35	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-I								BEST1: p.(Glu423*), het (3)
26976	m	40	D	1	1	0	-	MiS:91	s	MERTK	c.1050_1058del	p.(Gln350_Ala353del insHis)	4	c.1787-2A>C	p.(?), splice	5	
26986	m	55	D	1	1	0	-	MiS:91	p-II	CRB1	c.135C>G	p.(Cys45Trp)	4				IMPG2: p.(Gly1008Asp), het (4) CERKL: p.(Leu140Pro), het (3)
26990	m	8	D	1	1	0	-	MiS:91	s	RPGR	DuplikationEx5-11	p.(?)	4				CNGB1: p.(Lys60Profs*37), het (5)
26998	m	8	u.	1	2	1	Y	MiS:91	s	RPGR	c.353A>G	p.(Gln118Arg)	4				
27005	f	44	D	1	1	0	-	MiS:91	n								
27007	m	50	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-I								ABCA4: p.(Leu1970Phe), het (3)
27019	f	44	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	RHO	c.50C>T	p.(Thr17Met)	5				CA4: p.(Ile54Serfs*37), het (3) RP2: p.(Asn169Ser), het (3)
27033	f	44	D	1	1	0	-	MiS:91	s	ABCA4	c.5169C>G	p.(Tyr1723*)	5	c.6449G>A	p.(Cys2150Tyr)	4	
27041	m	27	D	1	1	0	-	MiS:91	s	CRB1	c.1760G>A	p.(Cys587Tyr)	4	c.2234C>T	p.(Thr745Met)	4	GNAT1: p.(Gly41Arg), het (3)
27051	m	35	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	PRPF31	c.1225C>T	p.(Gln409*)	5				USH2A: p.(Cys934Trp), het (4) ZNF408: p.(Gln460Argfs*28), het (4)
27089	m	48	D	1	1	0	-	MiS:91	p-I								RP1L1: p.(Arg71Cys), het (3)
27091	m	39	D	1	1	0	-	MiS:91	p-III	USH2A	c.10421A>G	p.(Tyr3474Cys)	4	c.11389+2dupT	p.(?), splice	3	
27092	f	36	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-II	TTC8	c.874_877dup	p.(Ala293Aspfs*12)	5				
27109	f	21	u.	1	1	0	-	MiS:91	n								
27110	f	58	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	PRPF3	c.1481C>T	p.(Thr494Met)	5				
27113	f	73	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-I								IFT172: p.(Ala1377Val), het (3)
27114	m	36	u.	1	1	0	-	MiS:91	n								
27117	f	11	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-II	FAM161A	c.493C>T	p.(Gln165*)	5				PDE6B: c.1468-2A>G, p.(?), het (5) PROM1: c.2490-2A>G, p.(?), splice, het (4)
27132	f	57	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	EYS	c.5054C>G	p.(Ser1685*)	5	c.5054C>G	p.(Ser1685*)	5	
27143	f	75	D	1	1	0	-	MiS:91	p-I								PRPF31: c.1140C>T, p.(=), het (3)
27149	f	29	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	EYS	c.490C>T	p.(Arg164*)	5	c.490C>T	p.(Arg164*)	5	
27151	m	37	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	PRPF31	DeletionEx1-14	p.(?)	5				
27157	f	74	D	2	1	0	-	MiS:91	p-II	EYS	c.2259+1G>A	p.(?), splice	5				
27158	f	43	D	1	1	0	-	MiS:91	n								
27197	f	15	D	1	1	0	-	MiS:91	s	PDE6B	c.1699C>T	p.(Gln567*)	5	c.1699C>T	p.(Gln567*)	5	

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
27203	m	31	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-I								RPGR: c.1754-2dupA, p.(?), hem (3)
27204	f	54	D	2	2	0		MiS:91	p-I								PRPF8: c.5727C>T, p.(?), het (3)
27211	f	60	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	RHO	c.541G>A	p.(Glu181Lys)	5				USH2A: p.(Pro4090Thr), het (4) PCARE: p.(Lys733Gln), het (3) ABCA4: p.(Thr901Ala), het (3)
27236	m	45	D	1	2	0	-	MiS:91	s	RPGR	c.2992_2993delG A	p.(Glu998Argfs*80)	5				ABCA4: p.(Val643Gly), het (3)
27271	m	55	D	1	1	0	-	MiS:91	n								
27274	m	19	D	1	1	0	-	MiS:91	n								
27276	f	29	D	1	1	0	-	MiS:91	p-II	CDHR1	c.863-2A>G	p.(?), splice	5				
27277	m	29	u.	1	2	0	-	MiS:91	s	PDE6A	c.706C>T	p.(Arg136*)	5	c.706C>T	p.(Arg136*)	5	PDE6B: p.(His557Arg), het (4) PDE6B: p.(Leu268Pro), het (3)
27279	f	29	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	NR2E3	c.931C>T	p.(Arg311Trp)	4	c.931C>T	p.(Arg311Trp)	4	USH2A: p.(Arg3719His), het (4)
27287	f	42	D	1	1	0	-	S:RPGR	s	RPGR	c.2442_2445delA GAG	p.(Gly817Lysfs*2)	5				
27295	m	46	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	EYS	c.1442G>A	p.(Trp481*)	5	c.1442G>A	p.(Trp481*)	5	TTC8: p.(Glu319Asp), het (3)
27311	f	61	u.	1	1	0	-	MiS:91	n								
27313	f	39	D	1	1	0	Y	MiS:91	p-I								TTC8: c.910-8G>T, p.(?), hom (3) NR2E3: p.(Pro188Arg), het (3)
27336	m	25	D	1	1	0	-	MiS:91	s	ABCA4	c.4234C>T	p.(Gln1412*)	5	c.6089G>A	p.(Arg2030Gln)	4	
27340	m	28	D	1	1	0	-	MiS:91	n								
27349	f	76	u.	1	1	0	-	MiS:91	n								
27350	f	47	D	1	1	0	-	MiS:91	p-II	ABCA4	c.5882G>A	p.(Gly1961Glu)	4				PRPF31: c.1248C>T, p.(=), het (3)
27373	f	17	D	1	3	0	Y	MiS:91	s	USH2A	c.[2299delG(;);c.47 14C>T]	p.[(Glu767Serfs*21)(;)(Leu1572Phe)]	5	c.10480A>G	p.(Thr3494Ala)	4	
27382	f	49	D	1	1	0	-	MiS:91	p-II	RPE65	c.271C>T	p.(Arg91Trp)	5				ADIPOR1: p.(Val146Met), het (3)
27383	m	59	D	1	1	0	-	MiS:91	n								
27397	m	3	D	1	3	0	Y	MiS:91	s	TULP1	c.1318C>T	p.(Arg440*)	5	c.1496-6C>A	p.(?), splice	4	
27398	m	56	D	1	1	0	-	MiS:91	s	USH2A	c.2276G>T	p.(Cys759Phe)	4	c.9056-2A>G	p.(?), splice	5	
27462	m	30	D	1	1	0	-	MiS:91	s	BBS1	c.1169T>G	p.(Met390Arg)	5	c.670G>A	p.(Glu224Lys)	4	
27466	m	39	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-I								DHX38: p.(Arg1184*), het (3)
27476	f	45	D	1	1	0	-	MiS:91	p-II	ARHGEF1	c.2341-1G>T	p.(?), splice	5				FAM161A: p.(Asp371Tyr), het (3) USH2A: p.(Gly3291Ser), het (3)

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
27478	m	27	D	1	1	0	-	MiS:91	s	IMPG2	c.3320C>A	p.(Ala1107Asp)	4	DeletionEx9	p.(?)	5	
27481	f	34	D	1	1	0	-	MiS:91	p-II	HGSNAT	c.1843G>A	p.(Ala615Thr)	4				
27484	f	38	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-I								MERTK: p.(Pro481Ser), het (3)
27485	f	54	D	1	1	0	-	MiS:91	n								
27489	f	71	D	1	1	0	-	MiS:91	p-II	ABCA4	c.6089G>C	p.(Arg2030Gln)	4				
27518	f	51	D	2	1	0	-	MiS:91	s	RPGR	c.2287G>T	p.(Glu763*)	5				
27540	m	71	D	1	2	1	-	MiS:91	p-I								RPE65: p.(Ser511Arg), het (3)
27544	f	44	D	1	1	0	-	MiS:96	n								
27599	f	57	D	4	1	0	-	MiS:91	s	PRPF31	DeletionEx 4-8	p.(?)	5				
27603	m	52	D	1	1	0	-	MiS:91	s	PRPF8	c.5804G>A	p.(Arg1935His)	4				ABCA4: p.(Val2050Leu), het (3)
27606	m	52	D	1	1	0	-	MiS:91	p-II	MVK	c.1129G>A	p.(Val377Ile)	5				ABCA4: p.(Gly1961Glu), het (4)
27617	m	34	D	1	1	0	-	MiS:91	s	RPGR	c.905G>A	p.(Cys302Tyr)	5				
27643	m	26	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	MERTK	c.2350-2A>C	p.(?), splice	5	c.2350-2A>C	p.(?), splice	5	
27655	f	47	D	1	1	0	-	MiS:91	n								
27656	f	60	D	1	1	0	-	MiS:91	s	RHO	c.647T>A	p.(Met216Lys)	4				NR2E3: c.119-2A>C, p.(?), het (5) GUCA1B: p.(Leu180Pro), het (3)
27657	f	17	D	1	1	0	-	MiS:91	p-I								SEMA4A: p.(Tyr680His), het (3)
27678	f	26	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-I								POMGNT1: p.(Arg107His), het (3)
27698	f	53	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-II	EYS	DeletionEx13-19	p.(?)	5				
27714	f	43	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	c.10073G>A	p.(Cys3358Tyr)	4	
27721	f	22	D	1	1	0	-	MiS:91	n								
27722	m	62	D	1	1	0	-	MiS:91	s	RHO	c.337G>A	p.(Glu113Lys)	5				
27729	m	54	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	NR2E3	c.119-2A>C	p.(?), splice	5	c.1095C>G	p.(=)	4	
27730	m	47	D	1	1	0	-	MiS:91	s	RPGR	c.3092_3093delA G	p.(Glu1031Glyfs*47)	5				
27738	m	25	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-II	TULP1	c.1495+2dupT	p.(?), splice	5				
27765	m	42	D	1	1	0	-	MiS:91	s	RPGR	c.154G>A	p.(Gly52Arg)	5				NR2E3: p.(Arg77Gln), het (3)
27766	m	43	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-III	CERKL	c.645dupG	p.(Leu216Alafs*2)	5	c.1642T>G	p.(Tyr548Asp)	3	BEST1: p.(Arg200*), het (5)
27770	f	53	u.	2	1	0	-	MiS:96	s	EYS	c.8185T>C	p.(Ser2729Pro)	4	c.8269G>C	p.(Ala2757Pro)	4	
27772	m	26	D	1	1	0	-	MiS:91	s	RPGR	DeletionEx8-9	p.(?)	5				

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
27803	m	41	D	1	1	0	-	MiS:91	n								
27805	f	43	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-II	MAK	c.552G>C	p.(Trp184Cys)	4				FAM161A: p.(Arg306Trp), het (3) CRX: p.(Ala112Val), het (3) CRB1: p.(Glu22Lys), het (3)
27807	m	10	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-I								IFT140: p.(Glu309Lys), het (3) IFT140: p.(Asp787Gly), het (3)
27815	f	19	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-I								NAALADL1: p.(Arg198Cys), het (3)
27822	f	49	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	NR2E3	c.166G>A	p.(Gly56Arg)	5				CLRN1: p.(Pro134Arg), het (3)
27823	f	68	u.	4	2	0	-	MiS:91	s	USH2A	c.11156G>A	p.(Arg3719His)	4	c.11156G>A	p.(Arg3719His)	4	
27825	f	24	u.	2	1	0	-	MiS:91	s	EYS	c.3562C>T	p.(Gln1188*)	5	c.5666delA	p.(Tyr1889Leufs*6)	5	USH2A: p.(Gly2313Cys), het (4)
27835	m	24	D	1	1	0	-	MiS:91	p-I								ABCA4: p.(Arg537His), het (3) PRPF4: p.(Thr444Ile), het (3) TULP1: p.(Ile459Thr), het (3)
27841	f	25	D	3	2	1	-	MiS:91	p-I								SNRNP200: c.5489-10T>C, p.(?), het (3)
27896	f	43	u.	1	1	0	-	MiS:96	n								
27914	m	9	D	1	1	0	-	MiS:91	s	RP2	DeletionEx2-3	p.(?)	5				MVK: p.(Val377Ile), het (5)
27916	m	16	D	1	1	0	-	MiS:91	p-I								RPGR: p.(Gly357Val), hem (3)
27921	f	46	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-I								CYP4V2: p.(Gly410Val), het (3)
27925	f	57	D	2	2	0	N	MiS:91	s	BBS1	c.1169T>G	p.(Met390Arg)	5	c.1169T>G	p.(Met390Arg)	5	USH2A: p.(Glu767Serfs*21), het (5) NR2E3: p.(Gly69Ser), het (3)
27926	f	19	u.	1	1	0	-	MiS:91	n								
27929	m	26	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	PDE6G	c.146+1G>T	p.(?), splice	5	c.146+1G>T	p.(?), splice	5	
27933	f	45	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	RPGR	c.2601_2602delG G	p.(Glu868Glyfs*210)	5				NRL: p.(Arg154Alafs*10), het (5) ABCA4: p.(Gly1961Glu), het (4) USH2A: p.(Ser2450Arg), het (3)
27934	m	27	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	RHO	c.71T>C	p.(Phe24Ser)	5				
27935	f	84	D	1	1	0	-	MiS:91	s	EYS	c.2259+1G>A	p.(?), splice	5	c.6191+2T>C	p.(?), splice	5	
27936	m	56	D	1	1	0	-	MiS:91	s	TOPORS	c.2556_2557delG A	p.(Glu852Aspfs*20)	5				ABCA4: p.(Ala1038Val), het (5) ADGRA3: p.(Arg691His), het (3)
27945	m	41	D	1	1	0	-	MiS:91	n								
27952	f	12	u.	3	2	0		MiS:91	p-II	IMPG2	c.1578_1581del	p.(Ser527Leufs*28)	5				CRX: p.(Tyr142Cys), het (3) CYP4V2: p.(Arg233Thr), het (3) RPGR: p.(Ala365Val), het (3)
27961	f	30	D	1	2	0	-	MiS:91	s	CDHR1	c.2522_2528delT CTCTGA	p.(Ile841Serfs*119)	5	c.2522_2528delT CTCTGA	p.(Ile841Serfs*119)	5	RGR: p.(Ser66Arg), hom (3)

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
27968	m	74	D	1	3	0	-	MiS:91	s	PRPH2	c.62G>A	p.(Trp21*)	5				
27979	m	17	D	2	1	0	-	MiS:91	s	PRPF31	c.523C>T	p.(Gln175*)	5				RBP3: p.(Ala546Val), het (3)
27988	f	21	D	1	1	0	-	MiS:91	s	FAM161A	c.1309A>T	p.(Arg437*)	5	c.1309A>T	p.(Arg437*)	5	IMPG2: p.(Pro116Leu), het (3)
28007	f	57	D	1	1	0	-	MiS:91	p-II	PCARE	c.1709_1728delG GAGGACAGTGG TCCCCCA	p.(Gly570Glufs*3)	5				
28031	f	64	D	1	1	0	-	MiS:91	s	EYS	c.607C>T	p.(Gln203*)	5	c.607C>T	p.(Gln203*)	5	
28056	f	51	D	2	2	0	-	MiS:91	p-I								ABCA4: p.(Leu1970Phe), het (3) ABCA4: p.(Asn1868Ile), het (hypom.)
28068	f	42	D	2	1	0	-	MiS:91	n								
28080	f	8	u.	1	1	0	-	MiS:91	p-I								CNGA1: p.(Val627Phe), het (3)
28086	f	32	D	1	1	0	-	MiS:91	p-I								BBS1: p.(Pro531Leu), het (3)
28093	m	6	D	1	3	0	Y	MiS:91	s	RPGR	c.2993_2997delA AGGG	p.(Glyu998Glyfs*79)	5				
28097	m	41	D	1	1	0	-	MiS:91	s	RHO	c.44A>C	p.(Asn15Ser)	5				CDHR1: p.(Arg726Cys), het (3)
28155	f	43	D	1	1	0	-	MiS:91	s	SNRNP20	c.3260C>T	p.(Ser1087Leu)	4				
28164	m	62	D	1	2	0	Y	MiS:91	s	RP2	c.884-1G>C	p.(?), splice	5				PDE6A: p.(Arg102Ser), het (4)
28166	m	52	D	1	1	0	-	MiS:91	n								
28167	f	43	u.	2	1	0	-	MiS:91	s	PRPH2	c.646C>T	p.(Pro216Ser)	5				
28184	m	23	D	1	1	0	-	MiS:91	n								
28198	m	40	u.	1	1	0	-	MiS:91	n								
28204	m	60	D	1	1	0	-	MiS:91	s	NR2E3	c.166G>A	p.(Gly56Arg)	5				
28207	m	59	D	1	1	0	-	MiS:91	s	RHO	c.1040C>T	p.(Pro347Leu)	5				
28214	f	14	D	1	1	0	-	MiS:96	n								
28248	f	40	D	2	1	0	-	MiS:91	p-II	MVK	c.1129G>A	p.(Val377Ile)	5				
28251	f	40	D	1	1	0	-	MiS:96	s	PRPH2	c.646C>T	p.(Pro216Ser)	5				
28257	m	74	D	2	1	0	-	MiS:96	s	RHO	c.1040C>T	p.(Pro347Leu)	5				ARHGEF18: p.(Arg1006Cys), het (3)
28260	f	40	D	1	1	0	-	MiS:96	n								
28271	m	32	D	1	1	0	-	S:xRP	s	RP2	c.392delG	p.(Cys131Leufs*25)	5				
28272	f	51	D	2	1	0	-	MiS:91	s	PRPF31	c.156_160delCAA	p.(Lys53Metfs*3)	5				

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
GC																	
28275	f	42	D	1	1	0	-	MiS:91	n								
28276	m	43	D	2	1	0	-	MiS:96	n								
28280	f	20	u.	3	3	0		MiS:91	p-I								PCARE: p.(Lys733Gln), het (3)
28294	f	32	D	2	1	0	-	MiS:91	s	NR2E3	c.166G>A	p.(Gly56Arg)	5				
28298	m	47	D	1	1	0	-	MiS:91	s	RHO	c.485T>A	p.(Val162Asp)	4				
28333	f	54	D	2	1	0	-	MiS:91	s	NR2E3	c.119-2A>C	p.(?), splice	5	c.932G>A	p.(Arg311Gln)	5	
28334	m	5	u.	2	3	1		MiS:91	s	PCARE	c.1541delC	p.(Pro514Hisfs*27)	5	c.1541delC	p.(Pro514Hisfs*27)	5	
28338	f	65	D	1	1	0	-	MiS:91	s	RP1	c.3157delT	p.(Tyr1053Thrfs*4)	5				
28379	f	15	u.	4	1	0	-	MiS:91	s	RHO	c.568G>T	p.(Asp190Tyr)	5				USH2A: c.5776+1G>A, p.(?), het (5) ABCA4: p.(Val643Gly), het (3)
28393	m	46	D	1	1	0	-	MiS:96	s	RPGR	c.2971G>T	p.(Glu9911*)	5				
28398	f	45	u.	2	1	0	-	MiS:91	s	PCARE	c.1541delC	p.(Pro514Hisfs*27)	5	c.1541delC	p.(Pro514Hisfs*27)	5	ABCA4: p.(Gly1961Glu), het (4)
28400	f	58	D	1	1	0	-	MiS:91	s	KLHL7	c.433A>G	p.(Asn145Asp)	4				ABCA4: p.(Gly863Ala), het (3) RCBTB1: p.(Asp483del), het (3)
28406	m	61	D	1	1	0	-	MiS:91	p-II	ABCA4	c.6326T>C	p.(Leu2109Pro)	4				RPE65: p.(Ala145Thr), het (3)
28411	f	42	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	RHO	c.316G>A	p.(Gly106Arg)	5				
28412	f	37	D	1	1	0	-	MiS:96	p-III	USH2A	c.6835G>C	p.(Asp2279His)	3	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	NR2E3: p.(Pro399Thr), het (3)
28414	m	75	D	1	1	0	-	MiS:91	p-I								CRB1: c.4006-10A>G, p.(?), het (3)
28419	m	29	u.	1	1	0	-	MiS:91	n								
28443	f	46	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	RBP3	c.3341G>A	p.(Arg1114Gln)	4	c.3341G>A	p.(Arg1114Gln)	4	RPE65: p.(Asn205Ser), het (3) SEMA4A: p.(Leu531Ile), het (3)
28449	f	59	u.	1	1	0	-	MiS:96	p-II	EYS	c.9099delT	p.(Leu3034Serfs*6)	5				CNGA1: p.(Ser320Phe), het (4)
28460	f	50	D	1	1	0	-	MiS:96	p-III	MVK	c.1000G>A	p.(Ala334Thr)	5	c.508G>A	p.(Asp170Asn)	3	
28462	m	9	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	RP2	c.891delT	p.(Ile298Leufs*11)	5				
28467	f	32	u.	1	1	0	-	MiS:91	s	NR2E3	c.119-2A>C	p.(?), splice	5	c.119-2A>C	p.(?), splice	5	
28474	m	35	D	2	1	0	-	MiS:91	s	IMPDH1	c.962C>T	p.(Ala321Val)	4				CNGA1: p.(Arg514*), het (5) CDHR1: p.(Thr48Asn), het (3) MERTK: p.(Lys666Asn), het (3)
28504	m	35	D	1	1	0	-	S:xRP	s	RPGR	c.28+1G>T	p.(?), splice	5				
28526	f	40	D	1	1	0	-	MiS:96	s	HK1	c.2539G>A	p.(Glu847Lys)	4				USH2A: p.(Gln519Arg), het (3)
28535	f	29	u.	1	1	0	-	MiS:96	p-I								PDE6B: p.(Val736Met), het (3)

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
28575	m	43	D	1	1	0	-	MiS:96	p-I								HGSNAT: p.(Ala615Thr), hom (3)
28591	m	65	u.	1	1	0	-	MiS:96	s	RP1	c.2281A>T	p.(Lys761*)	5				
28596	m	20	D	2	1	0	-	MiS:96	s	PRPF31	c.217A>T	p.(Lys73*)	5				
28619	m	37	u.	2	2	?		MiS:96	s	RP1	c.2285_2289delT AAAT	p.(Leu762Tyrfs*17)	5				
28621	m	55	D	1	1	0	-	MiS:96	s	PRPF31	c.652_655dupAA CC	p.(Leu219Lnfs*61)	5				
28622	f	9	u.	1	1	0	-	MiS:96	p-II	USH2A	c.1513A>T	p.(Arg505*)	5				
28624	m	30	D	1	1	0	-	MiS:96	s	ABCA4	c.[1622T>C(;):311 3C>T]	p.[Leu541Pro(;):Ala1 038Val]	5	c.[1622T>C(;):311 3C>T]	p.[Leu541Pro(;):Ala1 038Val]	5	
28639	f	10	u.	1	1	0	-	MiS:96	s	MERTK	c.2350-2A>C	p.(?), splice	5	c.2350-2A>C	p.(?), splice	5	BBS1: p.(Leu501Phe), het (3)
28674	m	71	D	1	1	0	-	MiS:96	s	PRPF31	DeletionEx14	p.(?)	5				
28686	m	12	u.	1	1	0	-	MiS:96	s	ARL6	c.361C>T	p.(Arg121Cys)	4	c.361C>T	p.(Arg121Cys)	4	
28688	f	46	u.	1	1	0	-	MiS:96	s	CERKL	c.1482delA	p.(Val495*)	5	c.1482delA	p.(Val495*)	5	BBS2: p.(Gly81Val), het (3)
28701	m	15	u.	1	1	0	-	MiS:96	s	BBS2	c.563delT	p.(Ile188Thrfs*13)	5	c.2107C>T	p.(Arg703*)	5	ABCA4: p.(Arg1443Cys), het (3)
28706	f	38	D	1	1	0	-	MiS:96	p-I								PDE6B: p.(Gly603Ser), het (3)
28717	f	32	D	1	1	0	-	MiS:96	s	PROM1	c.642T>A	p.(Tyr214*)	5	c.1354dupT	p.(Tyr452Leufs*13)	5	
28721	m	42	u.	1	1	0	-	MiS:96	s	RHO	c.647T>A	p.(Met216Lys)	5				
28749	m	8	D	1	1	0	-	MiS:96	s	ABCA4	c.4793C>A	p.(Ala1598Asp)	4	c.5461-10T>C	p.(Thr1821Valfs*13) /p.(Thr1821Aspfs*6)	5	RBP3: p.(Leu456Met), het (3)
28759	f	28	D	1	1	0	-	MiS:96	n								
28767	f	66	D	1	1	0	-	MiS:96	s	CEP78	c.449T>C	p.(Leu150Ser)	4	c.449T>C	p.(Leu150Ser)	4	
28774	f	54	D	1	1	0	-	MiS:96	p-II	ABCA4	c.5882G>A	p.(Gly1961Glu)	5				
28784	f	20	u.	1	1	0	-	MiS:96	s	NRL	c.152C>A	p.(Pro51His)	4				
28785	f	11	u.	1	1	0	-	MiS:96	p-II	ABCA4	c.5642C>T	p.(Ala1881Val)	4				
28786	m	51	D	1	1	0	-	MiS:96	s	RPGR	c.2530G>T	p.(Glu844*)	5				
28793	f	22	D	1	1	0	-	MiS:96	s	USH2A	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	c.12234_12235del GA	p.(Asn4079Trpfs*19)	5	
28859	m	39	u.	1	1	0	-	MiS:96	s	RP1	c.3157delT	p.(Tyr1053Thrfs*4)	5				
28860	f	56	D	2	1	0	-	MiS:96	s	FLVCR1	c.1092+5G>A	p.(?), splice	5	c.1092+5G>A	p.(?), splice	5	MAK: p.(Asp223Glyfs*11), het (5) USH2A: p.(Pro1148Leu), het (4)
28862	f	47	u.	1	1	0	-	MiS:96	s	ABCA4	c.6095A>G	p.(His2032Arg)	4	c.6095A>G	p.(His2032Arg)	4	
28891	f	16	D	1	1	0	-	MiS:96	p-I								EYS: p.(Cys1001Tyr), het (3)

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
28985	f	14	u.	2	2	1	Y	MIS:96	s	ABCA4	c.5018+2T>C	p.(?), splice	5	c.5018+2T>C	p.(?), splice	5	
<i>Usher-Syndrom</i>																	
8250	m	30	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.10561T>C	p.(Trp3521Arg)	4				
8558	f	13	u.	1	1	0	-	MA	n								
8917	m	56	D	1	1	0	-	MA	n								
9232	f	13	D	1	1	0	-	MA	n								
9275	m	58	D	1	1	0	-	MA	n								
9375	f	43	D	1	1	0	-	MA	n								
9432	f	25	D	1	1	0	-	MA	n								
9460	f	41	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5				
9483	m	10	D	1	1	0	-	MA	n								
9827	f	53	D	1	1	0	-	MA	n								
9889	f	69	D	1	1	0	-	MA	n								
10077	f	55	D	1	1	0	-	MA	n								
10385	f	9	D	1	3	0	N	MA	p-III	MYO7A	c.5637-3C>G	p.(?)	4	c.3547C>A	p.(Pro1183Thr)	3	USH2A: p.(Val2562Ala), het (3)
10810	f	59	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5				
10965	f	33	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.920_923dupGC CA	p.(His308Glnfs*16)	5				
10969	f	30	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.653T>A	p.(Val218Glu)	4				
11194	f	38	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.10561T>C	p.(Trp3521Arg)	4				
11247	m	51	D	1	1	0	-	MA	n								
11360	f	31	u.	1	1	0	-	MA	p-I								MYO7A: c.448C>A p.(=), het (3)
11370	m	6	D	1	1	0	-	MA	n								
11595	f	5	u.	1	1	0	-	MA	n								
11616	f	67	D	1	1	0	-	MA	n								
11617	m	31	u.	1	1	0	-	MA	n								
11640	f	33	D	1	1	0	-	MA	s	USH2A	c.1876C>T	p.(Arg626*)	5	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	
11679	f	17	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5				
11762	m	10	u.	1	1	0	-	MA	n								
11770	f	39	D	1	1	0	-	MA	n								
11981	m	27	u.	1	1	0	-	MA	n								

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
11989	m	22	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5				
12022	m	22	u.	1	1	0	-	MA	n								
12048	m	2	D	1	1	0	-	MA	n								
12057	m	12	u.	1	1	0	-	MA	n								
12112	m	42	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.486-14G>A	p.(?)	4				
12185	m	18	D	1	1	0	-	MA	n								
12213	m	18	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5				
12291	m	17	u.	1	1	0	-	MA	n								
12424	f	12	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.653T>A	p.(Val218Glu)	4				
12482	m	45	D	1	1	0	-	MA	n								
12485	m	20	u.	1	1	0	-	MA	n								
12498	m	32	D	1	1	0	-	MA	n								
12686	m	22	D	2	2	1	-	MA	p-II	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5				
12748	f	17	D	1	2	0	N	MA	p-II	MYO7A	c.5573T>C	p.(Leu1858Pro)	4				
12757	f	68	D	1	1	0	-	MA	n								
13043	m	26	D	1	1	0	-	MA	s	USH2A	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	
13095	f	67	D	1	1	0	-	MA	n								
13155	f	41	D	1	1	0	-	MA	n								
13306	m	13	D	1	1	0	-	MA	n								
13390	m	18	D	1	1	0	-	MA	n								
13400	m	18	u.	1	1	0	-	MA	n								
13402	m	28	D	1	1	0	-	MA	n								
13622	m	34	D	2	1	0	-	MA	n								
13675	m	51	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5				
13804	m	17	D	1	1	0	-	MA	s	USH2A	c.653T>A	p.(Val218Glu)	4	c.920_923dupGC CA	p.(His308Glnfs*16)	5	
13810	m	13	u.	1	2	0	Y	MA	s	MYO7A	c.397C>T	p.(His133Tyr)	5	c.397C>T	p.(His133Tyr)	5	USH2A: p.(Leu555Val), het (3)
13850	f	47	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5				
14012	m	39	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5				
14062	f	61	D	1	1	0	-	MA	n								
14182	f	29	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5				

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
14201	m	37	D	1	1	0	-	MA	n								
14207	f	52	D	1	1	0	-	S:USH2A	s	USH2A	c.2610C>A	p.(Cys870*)	5	c.13822C>T	p.(Arg4608*)	5	
14219	m	46	u.	1	1	0	-	MA	n								
14314	f	36	D	1	1	0	-	MA	s	USH2A	c.9270C>A	p.(Cys3090*)	5	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	USH2A: p.(Ser5030Leu), het (3)
14397	m	30	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5				
14407	m	22	u.	1	1	0	-	MA	n								
14443	m	56	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.1606T>C	p.(Cys536Arg)	4				
14546	m	70	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.775_776delAG	p.(Ser259Phefs*63)	4				
14620	f	39	D	1	1	0	-	MA	n								
14683	m	10	D	1	1	0	-	MA	n								
14730	f	53	D	1	1	0	-	MA	s	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	
14731	f	49	D	1	1	0	-	MA	s	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	c.4381C>T	p.(Gln1461*)	5	
14734	f	63	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.13316C>T	p.(Thr4439Ile)	4				
14735	m	45	D	1	1	0	-	MA	s	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	
14736	m	39	u.	1	1	0	-	MA	n								
14888	m	36	u.	1	1	0	-	MA	s	USH2A	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	c.1724G>A	p.(Cys575Tyr)	4	
15075	m	32	D	1	3	0	Y	MA	s	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	c.10561T>C	p.(Trp3521Arg)	4	
15096	f	18	D	1	1	0	-	MA	n								
15119	f	61	D	1	1	0	-	MA	n								
15151	m	39	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.653T>A	p.(Val218Glu)	4				
15155	f	54	D	2	1	0	-	MA	n								
15291	m	27	D	1	1	0	-	MA	n								
15352	m	21	u.	1	1	0	-	MA	n								
15365	f	39	D	1	1	0	-	MA	s	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	
15389	f	48	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.653T>A	p.(Val218Glu)	4				
15502	m	52	D	1	1	0	-	MA	n								
15503	m	41	D	1	1	0	-	MA	n								
15508	m	22	u.	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.12234_12235del GA	p.(Asn4079Trpfs*19)	5				
15952	f	6	D	1	1	0	-	MA	s	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	
15978	f	2	u.	1	1	0	-	MA	n								

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
16116	f	53	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5				
16153	f	22	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.9424G>T	p.(Gly3142*)	5				
16179	m	27	u.	1	1	0	-	MA	n								
16225	f	56	D	1	1	0	-	MA	n								
16229	f	16	D	2	1	0	-	MA	n								
16280	m	18	D	1	1	0	-	MA	p-II	MYO7A	c.3109-2A>G	p.(?), splice	5				
16444	f	25	D	1	1	0	-	MA	n								
16450	m	54	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5				
16508	f	12	u.	1	1	0	-	MA	n								
16513	f	48	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5				
16588	f	33	D	1	1	0	-	MA	n								
16693	m	21	D	1	1	0	-	MA	n								
16835	m	17	D	2	2	1	-	MA	p-II	USH2A	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5				
16922	m	23	D	1	1	0	-	MA	n								
17206	m	25	D	1	1	0	-	MA	n								
17363	m	26	u.	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5				
17464	f	48	D	1	1	0	-	MA	n								
17576	f	30	D	1	1	0	-	MA	p-I								USH2A: p.(Val5169Ile), het (3)
17788	f	27	u.	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.949C>A	p.(=)	4				
20003	f	23	D	1	3	0	Y	S:US2A	s	USH2A	c.6657+2T>C	p.(?), splice	4	c.11816_11822dup	p.(Val3942Ilefs*7)	4	
20006	m	22	D	1	1	0	-	MA	s	USH2A	c.653T>A	p.(Val218Glu)	4	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	
20026	f	53	u.	1	1	0	-	RC	p-III	USH2A	c.2276G>T	p.(Cys759Phe)	4	c.9437T>C	p.(Leu3146Pro)	3	
20035	f	20	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5				
20089	f	7	u.	1	1	0	-	MA	n								
20093	f	32	D	1	3	0	-	MA	p-II	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5				
20108	f	24	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.10561T>C	p.(Trp3521Arg)	4				MYO7A: c.5559C>T p.(=), het (3)
20127	f	38	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5				
20157	f	50	D	1	1	0	-	MA	n								
20181	m	66	D	1	1	0	-	MA	n								
20184	m	50	u.	1	1	0	-	RC	p-I								USH2A: p.(Thr3976Met), het (3)

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
																	USH2A: p.(Phe78Val), het (3) USH2A: p.(Arg3037His), het (3)
20187	f	67	D	1	1	0	-	MA	n								
20211	f	38	D	1	1	0	-	MA	n								
20254	f	48	D	1	1	0	-	MA	p-I								CDH23: p.(Arg2613His), het (3)
20278	m	13	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5				
20291	f	10	D	1	1	0	-	MA	n								
20326	m	34	D	1	1	0	-	MA	s	USH2A	c.1227G>A	p.(Trp409*)	5	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	
20331	m	34	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.8740C>T	p.(Arg22914*)	5				
20430	f	17	u.	1	1	0	-	MA	s	USH2A	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	c.12954C>A	p.(Tyr4318*)	5	
20484	m	21	D	1	1	0	-	MA	n								
20499	f	26	u.	1	1	0	-	RC	p-III	USH2A	c.9827C>G	p.(Ser3276*)	4	c.1551A>T	p.(Arg517Ser)	3	
20506	m	2	u.	1	3	0	Y	S:PCDH15	p-III	PCDH15	c.3817C>A	p.(Arg1273Ser)	3	Deletion Ex 26-28	p.(?)	5	
20651	m	28	D	1	1	0	-	MA	s	MYO7A	c.494C>T	p.(Thr165Met)	4	c.640G>A	p.(Gly214Arg)	4	
20652	m	18	u.	1	1	0	-	MA	n								
20687	m	8	D	1	1	0	-	MA	n								
20771	f	51	u.	1	1	0	-	MA	n								
20870	f	38	D	1	1	0	-	MA	p-I								CDH23: p.(Arg2613His), het (3)
20897	m	21	D	1	1	0	-	MA	n								
20967	f	78	D	1	1	0	-	MA	n								
21029	m	37	u.	1	1	0	-	MA	s	USH2A	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	
21064	f	15	u.	1	1	0	-	IT:USH2A	n								
21072	m	33	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5				
21086	f	21	u.	1	1	0	-	MA	p-I								CLRN1: p.(Ile166Arg), hom (3)
21125	f	31	D	1	1	0	-	IT:USH2A	s	USH2A	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	c.13335_13347del 13insG	p.(Glu4445_Ser4449del)	4	
21196	m	29	u.	1	1	0	-	MA	s	USH2A	c.8167C>T	p.(Arg2723*)	5	c.8167C>T	p.(Arg2723*)	5	
21211	f	11	D	1	1	0	-	MA	n								
21236	f	58	D	1	1	0	-	MA	n								
21252	f	8	u.	1	1	0	-	MA	n								
21270	m	5	D	1	1	0	-	MA	n								

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
21329	m	53	D	1	1	0	-	MA	s	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	
21361	f	32	D	1	1	0	-	MA	n								
21509	f	19	D	1	4	0	Y	IT:USH2A	s	USH2A	c.10450C>T	p.(Arg3484*)	5	c.14131C>T	p.(Gln4711*)	5	
21560	m	62	u.	1	1	0	-	MA	n								
21580	f	57	D	1	1	0	-	MA	n								
21597	m	23	u.	1	1	0	-	MA	n								
21816	m	37	D	1	1	0	-	MA	p-II	USH2A	c.10561T>C	p.(Trp3521Arg)	4				
21938	m	27	D	1	1	0	-	S:USH2A	s	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	
21985	m	51	D	1	1	0	-	MA	n								
22020	f	26	D	1	1	0	-	MA	s	USH2A	c.949C>A	p.(=)	4	c.8167C>T	p.(Arg2723*)	5	
22149	m	1	u.	1	1	0	-	S:USH2A	n								
22234	m	60	D	1	4	0	Y	MA	p-II	USH2A	c.920_923dupGC CA	p.(His308Glnfs*16)	5				
22237	f	28	D	1	3	0	Y	S:USH2A	s	USH2A	c.653T>A	p.(Val218Glu)	4	c.920_923dupGC CA	p.(His308Glnfs*16)	5	
22263	f	28	D	1	3	0	Y/ N	S:USH2A	s	USH2A	c.486-14G>A	p.(?)	4	c.5404A>T	p.(Lys1802*)	5	
22293	f	44	D	1	2	0	Y	S:USH2A	s	USH2A	c.6967C>T	p.(Arg2323*)	5	c.7595-2144A>G	p.(?)	4	
22385	f	24	D	1	1	0	-	S:USH2A	p-II	USH2A	c.653T>A	p.(Val218Glu)	4				
22504	m	15	u.	2	2	1	-	S:USH2A	s	USH2A	c.2610C>A	p.(Cys870*)	5	c.2610C>A	p.(Cys870*)	5	
22541	m	13	D	1	1	0	-	MA	n								
22565	m	7	u.	1	4	0	Y	MA	s	MYO7A	c.517C>T	p.(Gln173*)	4	c.635G>A	p.(Arg212His)	4	
22596	m	48	D	1	1	0	-	S:USH2A	n								
22853	f	51	D	1	1	0	-	S:USH2A	s	USH2A	c.2710_2720dup	p.(Leu908Profs*63)	5	c.2710_2720dup	p.(Leu908Profs*63)	5	
22856	f	20	D	1	2	0	Y	S:USH2A	s	USH2A	c.10561T>C	p.(Trp3521Arg)	4	c.13822C>T	p.(Arg4608*)	5	
23034	m	17	D	1	1	0	-	S:USH2A	n								
23151	m	37	D	1	1	0	-	S:USH2A	s	USH2A	c.3920C>G	p.(Ser1307*)	5	c.9270C>A	p.(Cys3090*)	5	
23291	m	14	D	1	1	0	-	S:USH2A	n								
23333	f	17	u.	2	2	1	-	S:USH1C	s	USH1C	c.521+1G>A	p.(?), splice	4	c.521+1G>A	p.(?), splice	4	
23471	m	51	u.	1	1	0	-	S:USH2A	s	USH2A	c.12067-2A>G	p.(?), splice	5	c.12067-2A>G	p.(?), splice	5	
23656	m	7	D	1	1	0	-	S:Ush_1	n								
23665	m	33	D	1	1	0	-	S:USH2A	s	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
23713	m	29	D	1	1	0	-	S:Ush_1	p-l								USH2A: p.(Thr3976Met), het (3)
23742	f	41	D	1	1	0	-	S:USH2A	s	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	
23777	f	48	D	1	1	0	-	S:USH2A	s	USH2A	c.3551T>A	p.(Leu1184*)	4	c.14131C>T	p.(Gln4711*)	5	
24064	f	34	D	1	5	0	Y	S:USH2A	s	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	
24378	f	53	D	1	1	0	-	S:USH2A	s	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	c.7595-2144A>G	p.(?)	4	
24412	f	8	D	2	3	1	Y	S:Ush_1	s	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	Deletion Exon 22-24	p.(?)	5	
24523	f	51	D	1	4	1	-	S:USH2A	s	USH2A	c.920_923dupGC CA	p.(His308Glnfs*16)	5	c.5842C>A	p.(Arg1948Ser)	4	
24813	m	28	u.	2	1	0	-	S:USH2A	n								
25195	f	20	u.	1	1	0	-	MiS:82	s	USH2A	c.12428C>A	p.(Ser4143*)	5	Deletion Exon 34-38	p.(?)	5	
25294	m	16	u.	1	3	0	Y	MiS:54	s	USH2A	c.653T>A	p.(Val218Glu)	4	c.8834G>A	p.(Trp2945*)	5	
25348	m	6	u.	1	1	0	-	MiS:82	n								
25381	m	57	D	1	1	0	-	MiS:54	s	USH2A	c.2276G>T	p.(Cys759Phe)	4	c.2492delA	p.(Glu831Glyfs*25)	4	
25521	f	48	u.	1	1	0	-	MiS:82	p-l								ADGRA3: p.(Glu1215Lys), het (3) CTNNA1: p.(Gln604Lys), het (3)
25815	m	47	D	1	3	0	Y	MiS:82	s	USH2A	c.[3026C>A(;):c.11266G>A]	p.[Ala1009Asp(;):p.(Gly3756Ser)]	4	c.[3026C>A(;):c.11266G>A]	p.[Ala1009Asp(;):p.(Gly3756Ser)]	4	
25911	m	20	u.	2	2	1	-	MiS:Ush13	s	MYO7A	c.543G>A	p.(Glu1812Lys)	4	c.543G>A	p.(Glu1812Lys)	4	
25950	f	39	u.	1	2	0	-	MiS:82	s	USH2A	Deletion Exon 14	p.(?)	5	Deletion Exon 14	p.(?)	5	
26033	f	49	D	1	1	0	-	MiS:82	p-III	USH2A	c.802G>A	p.(Gly268Arg)	4	c.12773C>A	p.(Thr4258Lys)	3	
26117	f	33	D	1	4	0	Y	MiS:82	s	USH2A	c.[2299delG(;):c.4714C>T]	p.[(Glu767Serfs*21)(;)(Leu1572Phe)]	5	c.653T>A	p.(Val218Glu)	4	USH2A: p.Pro2870Leu), het (3)
26122	m	19	D	1	1	0	-	MiS:82	n								
26132	f	16	D	1	1	0	-	MiS:Ush13	s	CDH23	c.6696delT	p.(Val2233*)	5	c.7362G>A	p.(?)	4	
26374	m	21	D	1	1	0	-	MiS:82	n								
26378	m	0	u.	1	1	0	-	MiS:Ush13	n								
26386	m	28	u.	2	2	1	-	MiS:82	s	MYO7A	c.2283-1G>T	p.(?), splice	5	c.2283-1G>T	p.(?), splice	5	MERTK: p.(Ala200Gly), het (3)
26480	f	49	u.	1	2	0	Y	MiS:82	s	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	
26555	f	35	D	1	1	0	-	MiS:82	s	USH2A	c.920_923dupGC CA	p.(His308Glnfs*16)	5	c.[2299delG(;):c.4714C>T]	p.[(Glu767Serfs*21)(;)(Leu1572Phe)]	5	
26669	m	41	D	1	1	0	-	MiS:82	n								

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
26796	f	66	D	1	1	0	-	MiS:91	p-I								AGBL5: p.(Ser99Ile), het (3) CRB1: p.(Pro923Leu), het (3)
26843	m	17	u.	1	1	0	-	MiS:82	p-I								ADGRV1: p.(Ile508Leu), het (3) ADGRV1: p.(Thr5444Lys), het (3) USH2A: p.(Tyr414Cys), het (3) ZNF513: p.(Arg263Trp), het (3)
26934	f	41	u.	1	1	0	-	MiS:Ush1 3	s	PCDH15	c.1997+1G>A	p.(?), splice	5	c.1997+1G>A	p.(?), splice	5	
26996	m	17	D	1	2	0	Y	MiS:91	s	USH2A	c.[2299delG(;);c.47 14C>T]	p.[(Glu767Serfs*21)(;)(Leu1572Phe)]	5	Deletion Exon 15- 21	p.(?)	5	
27199	f	9	D	1	1	0	-	MiS:91	p-II	ABCA4	c.4919G>A	p.(Arg1640Gln)	4				
27288	f	52	D	1	1	0	-	MiS:91	s	USH2A	c.6657+2T>C	p.(?), splice	5	c.10561T>C	p.(Trp3521Arg)	4	
27312	m	67	D	1	1	0	-	MiS:91	p-I								ADGRV1: p.(Ile508Leu), het (3) ADGRV1: p.(Thr5444Lys), het (3)
27328	m	15	u.	1	1	0	-	MiS:Ush1 3	n								
27385	m	67	D	1	1	0	-	MiS:Ush1 3	s	USH2A	c.12234_12235del GA	p.(Asn4079Trpfs*19)	5	c.12575G>A	p.(Arg4192His)	4	
27387	f	19	u.	1	1	0	-	MiS:Ush1 3	s	MYO7A	c.6025delG	p.(Ala2009Profs*32)	5	c.6025delG	p.(Ala2009Profs*32)	5	ADGRV1: p.(Ile508Leu), het (3)
27513	m	29	u.	1	1	0	-	MiS:Ush1 3	s	PCDH15	c.3757delT	p.(Ser1253Profs*7)	5	c.3757delT	p.(Ser1253Profs*7)	5	MYO7A: p.(Arg654His), het (3)
27679	f	31	D	1	1	0	-	MiS:Ush1 3	s	MYO7A	c.1955G>A	p.(Cys652Try)	4	c.6025delG	p.(Ala2009Profs*32)	5	
27800	m	30	D	1	2	0	Y	MiS:Ush1 3	s	CDH23	c.3715+2T>A	p.(?), splice	5	c.9094G>A	p.(Asp3032Asn)	4	MYO7A: p.(Arg616Trp), het (3)
27808	m	24	u.	1	1	0	-	MiS:Ush1 3	s	USH2A	c.1687C>T	p.(Gln563*)	5	c.12234_12235del GA	p.(Asn4079Trpfs*19)	5	
27845	f	32	u.	1	1	0	-	MiS:Ush1 3	s	USH2A	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	Deletion Exon 22- 24	p.(?)	5	ADGRV1: p.(Ala1503Thr), het (3)
27884	m	63	D	1	1	0	-	MiS:91	s	USH2A	c.920_923dupGC CA	p.(His308Glnfs*16)	5	c.2610C>A	p.(Cys870*)	5	
27964	m	19	u.	1	1	1	-	MiS:Ush1 3	n								
27997	m	28	D	1	1	0	-	MiS:Ush1 3	p-II	MYO7A	c.3689G>A	p.(Arg1230His)	4				
28160	m	9	u.	2	2	1	-	MiS:91	s	MYO7A	c.1740_1747delG GTCCACT	p.(Val581Leufs*28)	5	c.1740_1747delG GTCCACT	p.(Val581Leufs*28)	5	CNGB1: p.(Asn986Ile), het (3)
28180	f	40	D	1	1	0	-	MiS:Ush1 3	n								
28358	f	15	u.	1	1	0	-	MiS:Ush1 4	s	MYO7A	c.4978G>A	p.(Gly1660Arg)	4	c.6070C>T	p.(Arg2024*)	5	
28420	f	33	D	1	1	0	-	MiS:Ush1	s	CDH23	c.3616C>A	p.(Pro1206Thr)	4	c.6050-9G>A	p.(?)	5	

Anhang

PatID	G	AA	O	BF	SF	SG	SE	MET	D	Gen	Allel 1 (c.pos)	Allel 1 (p.pos)	B	Allel 2 (c.pos)	Allel 2 (p.pos)	B	Zusätzliche Befunde
							4										
28574	m	52	D	1	2	0	Y	MiS:Ush1 4	s	USH2A	c.920_923dupGC CA	p.(His308Glnfs*16)	5	c.[2299delG(;):c.47 14C>T]	p.[(Glu767Serfs*21)(;)(Leu1572Phe)]	5	
28702	f	50	u.	1	1	0	-	MiS:Ush1 4	n								
28713	f	47	D	1	1	0	-	MiS:Ush1 4	n								
28760	f	41	D	1	1	0	-	MiS:Ush1 4	n								
28815	f	28	D	1	1	0	-	MiS:Ush1 4	s	USH2A	c.11241C>G	p.(Tyr3747*)	5	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	
28864	m	41	D	3	1	0	-	MiS:Ush1 4	n								

Die Liste beinhaltet alle Patienten, die mit der klinischen Diagnose RP, LCA und USH untersucht wurden und ihre vollständigen Untersuchungsergebnisse. Zunächst wurden alle LCA-Patienten aufgeführt, darauf folgen alle RP-Patienten und zuletzt Patienten mit Usher-Syndrom. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden Abkürzungen verwendet. Im Folgenden die Spaltenbezeichnungen und die jeweils in der Spalte verwendeten Abkürzungen von links nach rechts

PatID, Patientenidentifikationsnummer; G, Geschlecht; m, männlich; f, weiblich; O, Herkunftsland; u., unbekannt; A., Österreich; Alb., Albanien; Alg., Algerien; Äth., Äthiopien; B/S, Bosnien/Serbien; Bul., Bulgarien; D, Deutschland; Gri., Griechenland; Ind., Indien; Ita., Italien; Kos., Kosovo; Kuw., Kuwait; Maz., Mazedonien; N, Niederlande; Rum., Rumänien; Rus., Russland; P, Polen; Pak., Pakistan; SaA, Saudi-Arabien; Spa., Spanien; Tür., Türkei; Ukr., Ukraine; BF, Anzahl von betroffenen Familienmitgliedern inklusive des Indexpatienten; SF, Anzahl von untersuchten Proben der Familie incl. Index; SG, selber Genotyp bei entsprechender Anzahl von weiteren Betroffenen; SE, Segregationsanalyse; Y, mindestens ein nicht-betroffener Familienangehöriger (Eltern/Kinder) untersucht und Untersuchungsergebnis bestätigt zusammengesetzte Heterozygotie; N, Untersuchungsergebnisse stehen nicht in Einklang mit vorher vermutetem Genotyp; MET, Untersuchungsmethode; MA, Microarray; MiS, Untersuchung mittels NGS auf der Illumina MiSeq Plattform. Die Zahl gibt die Anzahl der untersuchten Gene und damit auch das Panel an (vergleiche Tabelle 18); IT, NGS mittels IonTorrent™ Plattform; RC, RetChip; S, Sanger; xRP, Untersuchung der Gene RP2 und RPGR; präT1, Untersuchung der Gene RPGR, USH2A; präT2, Untersuchung der Gene RPGR, RP2, USH2A; adRP_1, Untersuchung der Gene PRPF31, PRPF4, PRPH2, RHO, RP1; adRP_2, Untersuchung der Gene PRPF31, PRPH2, RHO, RP1; adRP_3, Untersuchung der Gene PRPF31, PRPF4, PRPH2, RHO, RP1, PR2, RPGR2; adRP_4, Untersuchung der Gene RPRH2, RHO; adRP_5, Untersuchung der Gene PRPH2, RP1; Ush_1, Untersuchung der Gene ADGRV1, USH2A; LCA_1, Untersuchung der Gene CEP290, CRB1, GUCY2D; LCA_2, Untersuchung der Gene CEP290, GUCY2D; D, Einteilung der Diagnosestellung; s, *gelöst*; p-III, *unklar III*; p-II, *unklar II*; p I, *unklar I*; n, nicht gelöst; Allel1 (c.pos), Basenveränderung der Allel 1 - dabei wurde immer die niedrigere Position vorangestellt ungeachtet der ACMG-Klassifikation, Im Falle von adRP/ xRP steht hier die krankheitsauslösende Variante; Allel 1 (p.pos), resultierende Aminosäuresequenzveränderung; B, Bewertung nach ACMG; 3, Variante unklarer Signifikanz; 4, wahrscheinlich pathogen; 5, pathogen; Allel 2

Anhang

(c.pos) und (p.pos), sowie B analog zu Allel 1; Zusätzliche Befunde, alle weiteren identifizierten Varianten die die Bewertung ACMG 3/4/5 tragen; het, heterozygot; hom, homozygot; hem, hemizygot; aus Platzgründen ist nur die Aminosäuresequenzveränderung gegeben mit Ausnahme von Spleißvarianten, in Klammern ist die ACMG-Bewertung der Variante

Anhang

Anhang E Identifizierte Sequenzvarianten

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbscSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
1: 93997869G>C	1	RP	N	ABCA4	c.6721C>G	p.(Leu2241Val)	3	0,01	0,02		D (0,99)	D (0,91)	D (0)	Stenirri et al. 2004 (15192030)
1: 93998061C>T	3	RP	N	ABCA4	c.6529G>A	p.(Asp2177Asn)	1	0,7	1,17		D (0,67)	B (0)	T (0,26)	Allikmets et al. 1997 (9295268)
1: 94000866C>T	1	RP	J	ABCA4	c.6449G>A	p.(Cys2150Tyr)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	Fishman et al. 1999 (10206579)
1: 94001062A>G	1	RP	N	ABCA4	c.6326T>C	p.(Leu2109Pro)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	Schulz et al. 2017 (28118664)
1: 94001068C>T	1	RP	N	ABCA4	c.6320G>A	p.(Arg2107His)	4	0,16	0,01		D (1)	D (0,99)	D (0)	Rozet et al. 1998 (9781034)
1: 94001072G>A	1	RP	J	ABCA4	c.6316C>T	p.(Arg2106Cys)	4	0,01	0,01		D (1)	D (1)	D (0)	Allikmets et al. 1997 (9054934)
1: 94001992C>G	3	RP	N	ABCA4	c.6148G>C	p.(Val2050Leu)	3	0,31	0,4	0,99 0,84	A (1)	P (0,89)	T (0,06)	Allikmets et al. 1997 (9054934)
1: 94001992C>T	1	RP	N	ABCA4	c.6148G>C	p.(Val2050Leu)	3	0	0	0,99 0,78	D (1)	D (0,97)	T (0,05)	diese Studie
1: 94005493T>C	1	RP	J	ABCA4	c.6095A>G	p.(His2032Arg)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Zhang et al. 2014 (24763286)
1: 94005499C>T	2	RP	J	ABCA4	c.6089G>A	p.(Arg2030Gln)	4,5	0,03	0,06		D (1)	D (0,99)	D (0)	Lewis et al. 1999 (9973280)
1: 94007731G>A	3	RP	N	ABCA4	c.5908C>T	p.(Leu1970Phe)	3	0,31	0,46		A (1)	D (0,99)	T (0,06)	Allikmets et al. 1997 (9295268)
1: 94010821C>T	2	RP	N	ABCA4	c.5693G>A	p.(Arg1898His)	3	0,15	0,26		N (0,99)	B (0)	T (0,56)	Allikmets et al. 1997 (9295268)
1: 94010872G>A	1	RP	N	ABCA4	c.5642C>T	p.(Ala1881Val)	4	0	0,01		D (1)	P (0,55)	D (0)	Testa et al. 2012 (22661472)
1: 94010911T>A	13	RP	N	ABCA4	c.5603A>T	p.(Asn1868Ile)	hypo	4,29	6,72		D (1)	B (0,39)	D (0)	Webster et al. 2001 (11328725)
1: 94011367C>T	1	RP	N	ABCA4	c.5479G>A	p.(Ala1827Thr)	3	0	0		D (1)	B (0,41)	T (0,5)	diese Studie
1: 94011395A>G	3	RP	J	ABCA4	c.5461-10T>C	p.(Thr1821Valfs*13)/ p.(Thr1821Aspfs*6)	5	0,02	0,05	0,01 0,09				Klevering et al. 2005 (15614537)
1: 94014665G>C	2	RP	N	ABCA4	c.5338C>G	p.(Pro1780Ala)	3	0,01	0,02		A (1)	D (1)	D (0)	Shroyer et al. 2000 (10746567)
1: 94014674T>A	1	RP	N	ABCA4	c.5329A>T	p.(Met1777Leu)	3	0	0,01		D (0,99)	B (0,03)	T (1)	diese Studie
1: 94019609G>C	1	RP	J	ABCA4	c.5169C>G	p.(Tyr1723*)	5	0	0		A (1)			Bertelsen et al. 2014 (24713488)
1: 94019620G>T	1	RP	N	ABCA4	c.5158C>A	p.(Pro1720Thr)	3	0	0		D (1)	P (0,54)	D (0)	diese Studie
1: 94021238A>G	1	RP	J	ABCA4	c.5018+2T>C	p.(?), splice	5	0	0	0,99 0,86	D (1)			Cideciyan et al. 2009 (19074458)
1: 94021305C>T	1	RP	N	ABCA4	c.4953G>A	p.(=)	2	0	0					diese Studie
1: 94021339C>T	1	USH	N	ABCA4	c.4919G>A	p.(Arg1640Gln)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0,01)	Simonelli et al. 2000 (10711710)
1: 94021695G>T	1	RP	J	ABCA4	c.4793C>A	p.(Ala1598Asp)	4	0	0		D (0,97)	B (0,42)	T (0,05)	Maugeri et al. 2000 (10958761)
1: 94021848C>T	6	RP	N	ABCA4	c.4771G>A	p.(Gly1591Arg)	3	0,2	0,36	0 0,04	D (0,99)	B (0,29)	T (0,38)	Eisenberger et al. 2013 (24265693)
1: 94021934A>G	2	RP	N	ABCA4	c.4685T>C	p.(Ile1562Thr)	3	0,11	0,21		D (0,84)	B (0,03)	D (0)	Allikmets et al. 1997 (9295268)
1: 94029522A>G	1	RP	J	ABCA4	c.4462T>C	p.(Cys1488Arg)	4	0	0		D (1)	P (0,48)	D (0)	Lewis et al. 1999 (9973280)
1: 94029635A>G	1	RP	N	ABCA4	c.4353-4T>C	p.(?)	3	0,04	0,09	0 0				Zernant et al. 2017 (28446513)
1: 94030453G>A	1	RP	N	ABCA4	c.4327C>T	p.(Arg1443Cys)	3	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
1: 94030483C>T	3	RP	N	ABCA4	c.4297G>A	p.(Val1433Ile)	3	0,17	0,23		N (1)	B (0,16)	T	Lewis et al. 1999 (9973280)

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
													(0,08)	
1: 94031015G>A	2	RP	J	ABCA4	c.4234C>T	p.(Gln1412*)	5	0	0		A (1)			Maugeri et al. 1999 (10090887)
1: 94031046G>T	1	RP	N	ABCA4	c.4203C>A	p.(=)	2	2,32	3,66					diese Studie
1: 94031953T>C	1	RP	N	ABCA4	c.3953A>G	p.(Asn1318Ser)	3	0	0		N (1)	B (0)	T (0,35)	diese Studie
1: 94036745A>G	1	RP	N	ABCA4	c.3857T>C	p.(Phe1287Ser)	3	0	0		N (1)	B (0)	T (0,66)	diese Studie
1: 94037150C>A	1	RP	N	ABCA4	c.3808G>T	p.(Glu1270*)	5	0	0		A (1)			Rivera et al. 2000 (10958763)
1: 94043413G>A	11	RP	J	ABCA4	c.3113C>T	p.(Ala1038Val)	5	0,13	0,22		A (1)	B (0,01)	T (1)	Allikmets et al. 1997 (9054934)
1: 94046962T>C	1	RP	J	ABCA4	c.2875A>G	p.(Thr959Ala)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	Oldani et al. 2012 (23096905)
1: 94047009C>T	2	RP, LCA	N	ABCA4	c.2828G>A	p.(Arg943Gln)	2	3,07	4,09		N (1)	B (0,16)	T (0,28)	Suarez et al. 2002 (11919200)
1: 94047018G>C	2	RP	N	ABCA4	c.2819C>G	p.(Pro940Arg)	3	0,03	0,05		N (1)	B (0,07)	T (0,29)	Souied et al. 2000 (10634626)
1: 94048910T>C	2	RP	N	ABCA4	c.2701A>G	p.(Thr901Ala)	3	0,22	0,32		N (0,99)	D (0,98)	T (1)	Rivera et al. 2000 (10958763)
1: 94048921G>A	1	RP	N	ABCA4	c.2690C>T	p.(Thr897Ile)	3	0,11	0,17		D (0,98)	D (0,99)	T (0,18)	Simonelli et al. 2000 (10711710)
1: 94051698C>G	7	RP, LCA	J	ABCA4	c.2588G>C	p.(Gly863Ala)	Ab.	0,49	0,81	0,99 0,93	A (1)	P (0,46)	D (0)	Allikmets et al. 1997 (9295268)
1: 94051710G>C	1	RP	N	ABCA4	c.2588-12C>G	p.(?)	3	0,19	0,3	0 0,01				diese Studie
1: 94056683A>T	1	RP	J	ABCA4	c.2300T>A	p.(Val767Asp)	5	0	0		D (1)	B (0,34)	D (0)	Simonelli et al. 2000 (10711710)
1: 94062586A>C	3	RP	N	ABCA4	c.1928T>G	p.(Val643Gly)	3,4	0,17	0,3		D (1)	D (1)	D (0)	Rosenberg et al. 2007 (17982420)
1: 94062611G>A	1	RP	J	ABCA4	c.1903C>T	p.(Gln635*)	5	0	0		A (1)			Rivera et al. 2000 (10958763)
1: 94062646T>C	1	RP	N	ABCA4	c.1868A>G	p.(Gln623Arg)	3	0	0		D (1)	P (0,84)	D (0,04)	Zernant et al. 2011 (21911583)
1: 94062692A>T	1	RP	J	ABCA4	c.1822T>A	p.(Phe608Ile)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (0,01)	Lewis et al. 1999 (9973280)
1: 94062697C>T	1	RP	N	ABCA4	c.1817G>A	p.(Gly606Asp)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Downs et al. 2007 (17296903)
1: 94063218C>T	5	RP	N	ABCA4	c.1654G>A	p.(Val552Ile)	2	0,28	0,45		D (0,99)	P (0,87)	T (0,24)	Michaelides et al. 2007 (18024811)
1: 94063219C>A	1	RP	N	ABCA4	c.1653G>T	p.(=)	2	0	0					diese Studie
1: 94063250A>G	6	RP	J	ABCA4	c.1622T>C	p.(Leu541Pro)	5	0,01	0,02		A (1)	D (0,99)	D (0)	Rozet et al. 1998 (9781034)
1: 94063262C>T	1	RP	N	ABCA4	c.1610G>A	p.(Arg537His)	3	0,09	0,18		D (0,6)	P (0,66)	D (0,03)	Jaakson et al. 2003 (14517951)
1: 94063298A>G	1	RP	J	ABCA4	c.1574T>C	p.(Phe525Ser)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
1: 94077712C>T	1	RP	N	ABCA4	c.1532G>A	p.(Arg511His)	3	0,09	0,05		D (1)	B (0,01)	T (0,17)	Testa et al. 2012 (22661472)
1: 94077833C>T	1	RP	N	ABCA4	c.1411G>A	p.(Glu471Lys)	3	0,06	0,1		D (1)	B (0,13)	T (0,91)	Allikmets et al. 1997 (9295268)
1: 94079421A>T	1	RP	N	ABCA4	c.1140T>A	p.(Asn380Lys)	4	0,05	0,09		D (0,99)	P (0,47)	D (0,01)	Webster et al. 2001 (11328725)
1: 94080672G>A	1	RP	N	ABCA4	c.905C>T	p.(Pro302Leu)	3	0	0		D (1)	B (0,05)	T (0,65)	diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
1: 94098904G>A	1	RP	J	ABCA4	c.658C>T	p.(Arg220Cys)	4	0	0		N (1)	P (0,78)	T (0,14)	Webster et al. 2001 (11328725)
1: 94098998G>C	1	RP	N	ABCA4	c.571-7C>G	p.(?)	3	0	0	0 0,04				?
1: 94103071C>T	1	RP	N	ABCA4	c.514G>A	p.(Gly172Ser)	3	0,04	0,07		D (0,99)	B (0,08)	T (1)	Jaakson et al. 2003 (14517951)
1: 94103119T>C	1	RP	N	ABCA4	c.466A>G	p.(Ile156Val)	3	0,15	0,19		D (0,99)	B (0,01)	T (0,7)	Papaioannou et al. 2000 (10634594)
1: 94103130C>T	3	RP	N	ABCA4	c.455G>A	p.(Arg152Gln)	3	0,28	0,37		D (0,77)	B (0,01)	T (0,12)	Paloma et al. 2001 (11385708)
1: 94108702T>A	2	RP	N	ABCA4	c.317A>T	p.(Tyr106Phe)	3	0,03	0,06		N (0,98)	B (0)	T (1)	Schulz et al. 2017 (28118664)
1: 94476366- 94476365>	1	RP	J	ABCA4	c.5704dupC	p.(Leu1902Profs*10)	4	0	0					diese Studie
4: 22388028C>T	1	USH	N	ADGRA3	c.3643G>A	p.(Glu1215Lys)	3	0	0		D (0,99)	B (0,14)	T (0,05)	diese Studie
4: 22401520G>T	1	RP	N	ADGRA3	c.2392C>A	p.(Leu798Ile)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0,01)	diese Studie
4: 22413342C>T	1	RP	N	ADGRA3	c.2072G>A	p.(Arg691His)	3	0	0,01		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
5: 90629222A>C	3	USH	N	ADGRV1	c.1522A>C	p.(Ile508Leu)	3	0,2	0,27		D (1)	D (0,95)	T (0,09)	Sloan-Heggen et al. 2016 (26969326)
5: 90644870G>T	1	RP	J	ADGRV1	c.2898+1G>T	p.(?), splice	5	0	0	1 0,92	D (1)			diese Studie
5: 90658033G>A	1	USH	N	ADGRV1	c.4507G>A	p.(Ala1503Thr)	3	0,02	0,05		D (1)	D (0,98)	D (0,02)	diese Studie
5: 90694623G>A	1	RP	N	ADGRV1	c.7867G>A	p.(Glu2623Lys)	3	0,01	0,01		D (1)	D (0,98)	T (0,07)	diese Studie
5: 90823559C>A	2	USH	N	ADGRV1	c.16331C>A	p.(Thr5444Lys)	3	0,03	0,06		D (0,97)	P (0,52)	T (0,11)	Sloan-Heggen et al. 2016 (26969326)
1: 202945164C>T	1	RP	N	ADIPOR1	c.436G>A	p.(Val146Met)	3	0	0		D (1)	P (0,53)	D (0,01)	diese Studie
2: 27053451A>G	1	LCA	N	AGBL5	c.265A>G	p.(Lys89Glu)	3	0	0		D (1)	D (0,94)	D (0,01)	diese Studie
2: 27053482G>T	1	USH	N	AGBL5	c.296G>T	p.(Ser99Ile)	3	0	0		D (1)	P (0,84)	T (0,05)	diese Studie
2: 27056038C>G	1	RP	N	AGBL5	c.1265C>G	p.(Pro422Arg)	3	0,01	0,01		D (1)	D (0,99)	D (0,02)	diese Studie
2: 27058566A>G	1	RP	N	AGBL5	c.1838A>G	p.(Lys613Arg)	3	0	0		N (0,77)	B (0)	T (0,28)	diese Studie
2: 27070090A>G	1	RP	J	AGBL5	c.2490-2A>G	p.(?), splice	5	0	0	1 0,92	D (1)			diese Studie
17: 6425489G>A	1	LCA	N	AIPL1	c.1126C>T	p.(Pro376Ser)	2	0,52	0,02		N (1)	B (0)	T (0,15)	Sohocki et al. 2000 (10873396)
17: 6425507G>A	1	RP	N	AIPL1	c.1108C>T	p.(Pro370Ser)	3	0,02	0,05		N (1)	B (0)	T (0,6)	diese Studie
17: 6425587G>A	1	LCA	N	AIPL1	c.1028C>T	p.(Pro343Leu)	3	0	0,01		N (1)	B (0,05)	D (0)	diese Studie
17: 6425644C>A	1	RP	N	AIPL1	c.971G>T	p.(Arg324Leu)	2	0,44	0,64		D (1)	P (0,61)	D (0,02)	Wiszniewski et al. 2011 (21153841)
17:	1	LCA	J	AIPL1	c.871_872insA	p.(Leu291Hisfs*117)	4	0	0					diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbscSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
6425743^6425744->T														
17: 6425781C>T	2	LCA	J	AIPL1	c.834G>A	p.(Trp278*)	5	0,03	0,06		A (1)			Sohocki et al. 2000 (10615133)
17: 6425787C>G	1	LCA	N	AIPL1	c.828G>C	p.(Glu276Asp)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	T (0,09)	diese Studie
17: 6426735A>G	1	LCA	J	AIPL1	c.664T>C	p.(Trp222Arg)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
17: 6427007A>G	1	RP	N	AIPL1	c.516T>C	p.(=)	2	0,17	0,3					diese Studie
17: 6428382T>A	3	RP, LCA	N	AIPL1	c.401A>T	p.(Tyr134Phe)	2	0,44	0,66		D (1)	D (0,99)	T (0,11)	Dharmaraj et al. 2004 (15249368)
17: 6428400G>A	1	RP	N	AIPL1	c.383C>T	p.(Ala128Val)	3	0,01	0,02		D (1)	P (0,58)	T (0,24)	diese Studie
17: 6428442G>A	1	LCA	N	AIPL1	c.341C>T	p.(Thr114Ile)	2	0,46	0,01		D (1)	P (0,67)	T (0,18)	Sohocki et al. 2000 (10873396)
17: 6428497C>T	1	LCA	N	AIPL1	c.286G>A	p.(Val96Ile)	2	1,38	2,38		D (1)	B (0,03)	T (0,13)	Sohocki et al. 2000 (10873396)
17: 6433900G>A	1	RP	N	AIPL1	c.267C>T	p.(=)	2	0,18	0,54					diese Studie
17: 6433914C>G	1	LCA	J	AIPL1	c.276+5G>C	p.(?)	4	0	0	1 0,97				diese Studie
2: 73449725-73449726->A	1	LCA	N	ALMS1	c.3198dupA	p.(Asp1067Argfs*6)	5	0	0					diese Studie
2: 73450683-73450684->A	1	LCA	J	ALMS1	c.4156dupA	p.(Thr1386Argfs*15)	5	0	0					Kuburovic et al. 2013 (23188138)
2: NAC>A	1	LCA	J	ALMS1	c.12207C>A	p.(Ser3735*)	4	0	0					Marshall et al. 2007 (17594715)
19: 7466917G>T	1	RP	N	ARHGEF18	c.2341-1G>T	p.(?), splice	5	0	0	0,99 0,88	D (0,94)			diese Studie
19: 7468924C>T	1	RP	N	ARHGEF18	c.3016C>T	p.(Arg1006Cys)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
19: 7470198G>-	1	RP	N	ARHGEF18	c.3422delG	p.(Gly1141Alafs*47)	3	0	0					diese Studie
3: 97780613A>C	1	RP	J	ARL6	c.186-2A>C	p.(?), splice	5	0	0	1 0,93	D (1)			diese Studie
3: 97784994T>G	1	RP	J	ARL6	c.294T>G	p.(Asp98Glu)	4	0	0		D (1)	B (0,21)	D (0,03)	diese Studie
3: 97788001C>T	1	RP	J	ARL6	c.361C>T	p.(Arg121Cys)	4	0	0		D (1)	P (0,76)	D (0,04)	diese Studie
11: 66510705A>T	2	RP	J	BBS1	c.46A>T	p.(Ser16Cys)	4	0	0	0,99 0,98	D (1)	P (0,79)	D (0,02)	diese Studie
11: 66511053C>A	1	LCA	N	BBS1	c.88C>A	p.(Pro30Thr)	3	0	0		D (1)	P (0,88)	D (0,04)	diese Studie
11: 66519695G>A	1	RP	J	BBS1	c.670G>A	p.(Glu224Lys)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	T (0,08)	Redin et al. 2012 (22773737)
11: 66526181T>G	5	RP	J	BBS1	c.1169T>G	p.(Met390Arg)	5	0,16	0,27		A (1)	P (0,81)	D (0,01)	Myktyyn et al. 2002 (12118255)
11: 66530921C>T	1	RP	N	BBS1	c.1501C>T	p.(Leu501Phe)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0,01)	diese Studie
11: 66531012C>T	1	RP	N	BBS1	c.1592C>T	p.(Pro531Leu)	3	0	0		D (1)	P (0,58)	T (0,14)	diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbscSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
16: 56484820G>A	1	RP	J	BBS2	c.2107C>T	p.(Arg703*)	5	0	0		A (1)			Deveault et al. 2011 (21344540)
16: 56510006A>-	1	RP	J	BBS2	c.563delT	p.(Ile188Thrfs*13)	5	0	0					Xing et al. 2014 (24608809)
16: 56514556C>A	1	RP	N	BBS2	c.242G>T	p.(Gly81Val)	3	0	0		D (1)	P (0,77)	D (0)	diese Studie
11: 61955870C>G	1	RP	N	BEST1	c.400C>G	p.(Leu134Val)	4	0	0,01		D (1)	D (0,99)	T (0,07)	Marchant et al. 2007 (17287362)
11: 61955892G>A	1	RP	J	BEST1	c.422G>A	p.(Arg141His)	5	0,01	0,03		A (1)	D (1)	D (0)	Krämer et al. 2000 (10854112)
11: 61956960C>T	1	RP	N	BEST1	c.598C>T	p.(Arg200*)	5	0	0		A (1)			Burgess et al. 2008 (18179881)
11: 61958301G>A	1	RP	N	BEST1	c.867+3G>A	p.(?)	3	0	0	0 0,24				diese Studie
11: 61959967G>A	1	RP	N	BEST1	c.1024G>A	p.(Glu342Lys)	3	0	0		D (1)	P (0,7)	T (0,7)	diese Studie
11: 61962421G>T	1	RP	N	BEST1	c.1267G>T	p.(Glu423*)	3	0	0		A (1)			diese Studie
11: 61962557C>A	1	RP	N	BEST1	c.1403C>A	p.(Pro468Gln)	3	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
17: 60156607A>-	1	RP	N	CA4	c.160delA	p.(Ile54Serfs*37)	3	0	0					diese Studie
17: 60159320C>T	1	RP	N	CA4	c.835C>T	p.(Arg279Cys)	3	0	0,01		D (0,98)	D (1)	D (0)	diese Studie
11: 67458444C>T	1	LCA	N	CABP4	c.725C>T	p.(Pro242Leu)	3	0	0		D (1)	P (0,87)	D (0,02)	diese Studie
16: 66912681A>G	1	LCA	N	CDH16	c.1265T>C	p.(Leu422Pro)	3	0	0		D (1)	D (0,96)	T (0,08)	diese Studie
10: 71617355G>A	1	USH	N	CDH23	c.1096G>A	p.(Ala366Thr)	2	0,59	0,9		D (1)	D (0,99)	T (0,13)	Ouyang et al. 2005 (15660226)
10: 71730505C>A	1	USH	J	CDH23	c.3616C>A	p.(Pro1206Thr)	4	0	0		D (1)	D (1)	(0)	diese Studie
10: 71730606T>A	1	USH	J	CDH23	c.3715+2T>A	p.(?), splice	5	0	0	1 0,92	D (1)			diese Studie
10: 71791123G>A	1	USH	J	CDH23	c.6050-9G>A	p.(?)	5	0	0,01	0,99 0,97				von Brederlow et al. 2002 (11857743)
10: 71793624T>-	1	USH	J	CDH23	c.6696delT	p.(Val2233*)	5	0	0					Sloan-Heggen et al. 2016 (26969326)
10: 71799629G>A	1	USH	J	CDH23	c.7362G>A	p.(?)	4	0	0	0,99 0,96				Le Quesne Stabej et al. 2012 (22135276)
10: 71803386G>A	2	USH	N	CDH23	c.7838G>A	p.(Arg2613His)	3	0	0		D (1)	P (0,65)	T (0,08)	diese Studie
10: 71811331G>A	1	USH	J	CDH23	c.9094G>A	p.(Asp3032Asn)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	Sloan-Heggen et al. 2016 (26969326)
10: 84195581C>A	1	RP	N	CDHR1	c.143C>A	p.(Thr48Asn)	3	0,02	0,03		D (1)	D (0,98)	D (0)	diese Studie
10: 84199062G>A	1	RP	N	CDHR1	c.379G>A	p.(Asp127Asn)	3	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
10: 84205825A>G	1	RP	N	CDHR1	c.863-2A>G	p.(?), splice	5	0	0	1 0,94	D (1)			diese Studie
10: 84208766C>A	1	RP	N	CDHR1	c.1205C>A	p.(Pro402His)	3	0	0		N (0,85)	D (0,93)	D (0)	diese Studie
10: 84211034T>G	1	RP	N	CDHR1	c.1354T>G	p.(Phe452Val)	3	0	0,01		D (1)	D (0,99)	T (0,05)	diese Studie
10: 84211125C>T	1	RP	N	CDHR1	c.1445C>T	p.(Pro482Leu)	3	0	0		D (1)	D (1)	T (0,2)	diese Studie
10: 84212318A>C	1	LCA	N	CDHR1	c.1693A>C	p.(Thr565Pro)	3	0	0		D (1)	D (0,96)	T (0,13)	diese Studie
10: 84213163G>A	1	RP	N	CDHR1	c.1855G>A	p.(Val619Met)	3	0	0		D (1)	D (0,96)	T (0,11)	diese Studie
10: 84214217C>T	2	RP	N	CDHR1	c.2176C>T	p.(Arg726Cys)	3	0	0,05			D (1)	D (0)	diese Studie
10: 84214557- 84214563CTCTGAT	2	RP	J	CDHR1	c.2522_2528del TCTCTGA	p.(Ile841Serfs*119)	5	0	0,01					Weisschuh et al. 2016 (26766544)

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbScSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
>-														
12: ?	2	LCA	J	CEP290	c.2119_2123dup CAGCT	p.(Thr709Serfs*9)	5	0	0					Hollander et al. 2006 (16909394)
12: ?	2	LCA	J	CEP290	c.3310- 1_3310delGCins AA	p.(?), splice	5	0	0					Coppieters et al. 2010 (20683928)
12: ?	1	LCA	N	CEP290	c.2958delT	p.(Val987Phefs*17)	5	0	0					diese Studie
12: ?	1	LCA	N	CEP290	c.7186G>T	p.(Asp2396)	2	0,17	0		N (0,99)	P (0,62)	D (0,01)	diese Studie
12: 88068520A>T	1	LCA	J	CEP290	c.6135+2T>A	p.(?), splice	5	0	0	0,99 0,93	D (1)			diese Studie
12: 88071818T>C	1	LCA	N	CEP290	c.5818A>G	p.(Thr1940Ala)	3	0	0		N (1)	B (0)	T (0,97)	diese Studie
12: 88077263C>A	2	LCA	J	CEP290	c.5668G>T	p.(Gly1890*)	5	0,01	0,02		A (1)			Sayer et al. 2006 (16682973)
12: 88077345C>G	2	LCA	J	CEP290	c.5587-1G>C	p.(?), splice	5	0	0	0,99 0,77	N (0,99)			Perrault et al. 2007 (17345604)
12: 88077790T>-	1	LCA	J	CEP290	c.5493delA	p.(Ala1832Profs*19)	5	0	0					Brancati et al. 2007 (17564967)
12: 88079134G>A	1	LCA	N	CEP290	c.5322C>T	p.(=)	2	0,31	0,45					diese Studie
12: 88083070G>T	1	RP	N	CEP290	c.4973C>A	p.(Thr1658Asn)	3	0	0		D (0,99)	D (0,96)	T (0,09)	diese Studie
12: 88083080.. 88083081TT>-	3	LCA	J	CEP290	c.4962_4963del AA	p.(Arg1655fs*3)	5	0	0,01					Perrault et al. 2007 (17345604)
12: 88083161G>A	1	LCA	N	CEP290	c.4882C>T	p.(Gln1628*)	5	0	0,01		A (1)			Perrault et al. 2007 (17345604)
12: 88083178C>T	1	RP	N	CEP290	c.4865G>A	p.(Arg1622His)	3	0	0		D (1)	B (0,18)	T (0,14)	diese Studie
12: 88083936T>A	3	LCA	J	CEP290	c.4723A>T	p.(Lys1575*)	5	0	0,01		A (1)			Perrault et al. 2007 (17345604)
12: 88086107G>C	1	LCA	N	CEP290	c.4369C>G	p.(Leu1457Val)	3	0	0		N (0,99)	B (0,19)	T (0,12)	diese Studie
12: 88087814- 88087815->T	1	LCA	J	CEP290	c.4159dupA	p.(Ser1387Lysfs*4)	5	0	0					diese Studie
12: 88089250G>A	1	LCA	J	CEP290	c.3811C>T	p.(Arg1271*)	5	0	0		A (1)			Brancati et al. 2007 (17564967)
12: 88093903- 88093904->T	2	LCA	J	CEP290	c.3175dupA	p.(Ile1059Asnfs*11)	5	0	0,02					Sayer et al. 2006 (16682973)
12: 88101183T>C	29	LCA	J	CEP290	c.2991+1655A> G	p.(?)	5	0	0					den Hollander et al. 2006 (16909394)
12: 88114481T>C	1	RP	N	CEP290	c.1991A>G	p.(Asp664Gly)	1	3,57	1,28		P (0,08)	P (0,71)	D (0,01)	diese Studie
12: 88118485G>C	1	LCA	J	CEP290	c.1709C>G	p.(Ser570*)	5	0	0	0,01 0,36	A (1)			Perrault et al. 2007 (17345604)
12: 88118528T>-	1	LCA	J	CEP290	c.1666delA	p.(Ile556Phefs*17)	5	0,18	0,22					Brancati et al. 2007 (17564967)
12: 88121136.. 88121137AT>-	2	LCA	J	CEP290	c.1219_1220del AT	p.(Met407Glufs*14)	5	0	0,01					Perrault et al. 2007 (17345604)
12: 88130414G>T	1	RP	N	CEP290	c.523C>A	p.(Gln175Lys)	3	0,02	0,03		D (1)	D (0,99)	T (0,24)	diese Studie
12: 88139188T>-	1	LCA	J	CEP290	c.254delA	p.(Asn85Ilefs*3)	5	0	0					diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
12: 88139519C>T	1	LCA	N	CEP290	c.226G>A	p.(Ala76Thr)	3	0,05	0,09		D (1)	D (0,99)	T (0,16)	diese Studie
9: 78240314T>C	1	RP	J	CEP78	c.449T>C	p.(Leu150Ser)	4	0	0,01		D (1)	D (0,98)	D (0)	Coppieters et al. 2017 (ARVO Annual Meeting Abstract)
2: 181538219A>C	1	RP	N	CERKL	c.1642T>G	p.(Tyr548Asp)	3	0	0		D (0,99)	D (0,98)	D (0)	diese Studie
2: 181539226T>-	1	RP	J	CERKL	c.1482delA	p.(Val495*)	5	0	0					Fu et al. 2013 (23661369)
2: 181547814C>T	1	RP	N	CERKL	c.1237+8G>A	p.(?)	1	0,01	0,01	0 0				diese Studie
2: 181566089- 181566090->C	1	RP	N	CERKL	c.645dupG	p.(Leu216Alafs*2)	5	0	0					diese Studie
2: 181603899A>G	1	RP	N	CERKL	c.419T>C	p.(Leu140Pro)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
2: 181656875C>G	1	RP	N	CERKL	c.132G>C	p.(Glu44Asp)	2	0,05	0,01		N (1)	B (0,2)	T (0,16)	diese Studie
3: ?	1	LCA	N	CLRN1	c.497T>G	p.(Ile166Arg)	3	0	0		D (1)	P (0,78)	D (0)	diese Studie
3: 150940521T>A	1	RP	N	CLRN1	c.434-2A>T	p.(?), splice	3	0,06	0,1188	1 0,76	N (0,99)			Bonnet et al. 2016 (27460420)
3: 150941614G>C	1	RP	N	CLRN1	c.401C>G	p.(Pro134Arg)	3	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
3: 150972491T>C	3	RP	N	CLRN1	c.218A>G	p.(Gln73Arg)	3	0,02	0,04		D (1)	D (0,92)	T (0,12)	Licastro et al. 2012 (22952768)
3: 150972689T>A	1	RP	N	CLRN1	c.20A>T	p.(Lys7Ile)	3	0,02	0,01		D (1)	P (0,6)	D (0)	diese Studie
4: ?	1	RP	J	CNGA1	c.1270C>T	p.(Arg424*)	5	0	0,0009					Yang et al. 2015 (26496393)
4: 47936615C>A	1	RP	N	CNGA1	c.1879G>T	p.(Val627Phe)	3	0	0		D (1)	P (0,67)	D (0)	diese Studie
4: 47936947A>G	1	RP	N	CNGA1	c.1547T>C	p.(Met516Thr)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
4: 47936954G>A	1	RP	J	CNGA1	c.1540C>T	p.(Arg514*)	5	0	0,01		D (1)			Beryozkin et al. 2015 (26306921)
4: 47937535G>A	2	RP	N	CNGA1	c.959C>T	p.(Ser320Phe)	3,4	0,12	0,1939		A (1)	B (0,03)	D (0,04)	Dryja et al. 1995 (7479749)
4: 47937664C>T	1	RP	J	CNGA1	c.830G>A	p.(Arg277Gln)	4	0	0		D (1)	P (0,85)	D (0)	Perez-Carro et al. 2016 (26806561)
2: 98397119A>C	1	RP	N	CNGA3	c.1949A>C	p.(Glu650Ala)	3	0,01	0,04		D (1)	B (0,26)	D (0)	diese Studie
16: 57884336G>C	1	RP	N	CNGB1	c.3584C>G	p.(Ser1195Cys)	2	0,22	0,08		N (1)	P (0,89)	D (0)	diese Studie
16: 57888012C>T	1	RP	N	CNGB1	c.3305G>A	p.(Arg1102Gln)	3	0	0		D (1)	B (0,09)	D (0)	diese Studie
16: 57897396C>G	1	RP	J	CNGB1	c.3242+1G>C	p.(?), splice	5	0	0	1 0,93	D (1)			diese Studie
16: 57897489- 57897490- >CCGTGCGCCACC ACGTTGG	1	RP	J	CNGB1	c.3131_3149dup CCAACGTGGT GGCGCACGG	p.(Phe1051Glnfs*15)	5	0	0					diese Studie
16: 57901371T>A	2	RP, USH	J	CNGB1	c.2957A>T	p.(Asn986Ile)	4	0,07	0,1		D (1)	D (0,93)	D (0)	Simpson et al. 2011 (21147909)
16: 57901566C>T	1	RP	N	CNGB1	c.2854G>A	p.(Val952Met)	2	1,07	1,13		D (1)	P (0,84)	D (0,02)	diese Studie
16: 57903869C>T	2	RP	N	CNGB1	c.2747G>A	p.(Arg916His)	3	0,05	0,1		D (1)	D (0,99)	D (0)	Song et al. 2011 (22025579)
16: 57903952G>T	2	RP	N	CNGB1	c.2664C>A	p.(=)	1	12,5 4	10,28					diese Studie
16: 57903971A>G	1	RP	N	CNGB1	c.2645T>C	p.(Val882Ala)	3	0	0		D (1)	P (0,52)	D (0,01)	diese Studie
16: 57904813G>A	1	RP	N	CNGB1	c.2555C>T	p.(Pro852Leu)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
16: 57904840-57904841->G	1	RP	J	CNGB1	c.2527dupC	p.(Leu843Profs*9)	5	0	0					diese Studie
16: 57917300G>A	1	RP	N	CNGB1	c.2134C>T	p.(Arg712Cys)	3	0	0,01		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
16: 57917346G>C	1	RP	J	CNGB1	c.2088C>G	p.(Tyr696*)	5	0	0		A (1)			diese Studie
16: 57919210C>T	1	RP	N	CNGB1	c.1846G>A	p.Ala616Thr	3	0	0,01		N (1)	B (0,07)	D (0,04)	diese Studie
16: 57920485A>C	1	RP	N	CNGB1	c.1703T>G	p.Leu568Arg	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
16: 57931869G>A	1	RP	N	CNGB1	c.1383C>T	p.(Thr461Met)		2	0,89	0,837	D (1)	D (0,99)	D (0)	Ellingford et al. 2016 (27208204)
16: 57940239C>T	1	RP	N	CNGB1	c.1204G>A	p.(Asp402Asn)	2	0,69	0,01		N (1)	B (0)	T (0,11)	Xu et al. 2014 (24938718)
16: 57962611C>T	1	RP	N	CNGB1	c.413-1G>A	p.(?), splice	5	0	0,01	1 0,81	D (0,8)			Azam et al. 2011 (21987686)
16: 57964524-57964526CTT>GGG GG	1	RP	J	CNGB1	c.178_183delAA nsCCCCCGAA	p.(Lys60Profs*37)	5	0	0					diese Studie
16: ?	1	RP	N	CNGB3	c.80A>G	p.(Asn27Ser)	3	0	0		N (1)	B (0)	T (1)	diese Studie
1: ?	1	RP	N	CRB1	c.3974_3976dup	p.(Val1325dup)	3	0	0					diese Studie
1: ?	1	RP	J	CRB1	c.3713_3716dup GCCT	p.(Cys1240Profs*24)	5	0	0,0008		A (1)			Coppieters et al. 2010 (20683928)
1: ?	1	RP	J	CRB1	c.1904_1911del 8N	p.(Ser635Phefs*10)	5	0	0					diese Studie
1: ?	1	RP	J	CRB1	c.4005+1G>A	p.(?), splice	5	0	0					Hanein et al. 2004 (15024725)
1: 197268441T>C	1	RP	N	CRB1	c.29T>C	p.(Leu10Pro)	3	0,01	0,03		D (1)	D (0,99)	D (0,02)	diese Studie
1: 197297608T>C	1	RP	N	CRB1	c.127T>C	p.(Ser43Pro)	3	0	0		D (0,99)	P (0,99)	T (0,26)	diese Studie
1: 197328486C>G	1	RP	N	CRB1	c.135C>G	p.(Cys45Trp)	4	0,04	0,07		D (1)	D (0,99)	D (0)	Clark et al. 2010 (20591486)
1: 197344292G>A	1	RP	N	CRB1	c.664G>A	p.(Glu22Lys)	3	0,07	0		D (1)	D (0,91)	D (0)	Xu et al. 2014 (24938718)
1: 197356865T>A	1	LCA	N	CRB1	c.1023T>A	p.(Asn341Lys)	3	0	0		N (0,99)	D (0,99)	D (0,01)	diese Studie
1: 197421588G>A	1	RP	J	CRB1	c.1760G>A	p.(Cys587Tyr)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	den Hollander et al. 2004 (15459956)
1: 197421915G>C	1	RP	N	CRB1	c.2087G>C	p.(Cys696Ser)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
1: 197427493G>A	1	RP	J	CRB1	c.2168G>A	p.(Gly723Asp)	4	0	0		D (1)	D (0,97)	D (0)	diese Studie
1: 197427496A>G	1	RP	J	CRB1	c.2171A>G	p.(Tyr724Cys)	4	0	0		D (1)	D (0,95)	D (0)	Cordovez et al. 2015 (24512366)
1: 197427555C>T	1	LCA	J	CRB1	c.2230C>T	p.(Arg744*)	5	0	0		A (1)			Kuniyoshi et al. 2014 (25323024)
1: 197427559C>T	2	RP	J	CRB1	c.2234C>T	p.(Thr745Met)	4	0	0,01		A (1)	D (0,99)	D (0)	den Hollander et al. 1999 (10508521)
1: 197427574G>A	1	LCA	J	CRB1	c.2249G>A	p.(Gly750Asp)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Stone et al. 2007 (17964524)
1: 197427612A>T	1	RP	N	CRB1	c.2287A>T	p.(Ile763Phe)	3	0	0		N (1)	P (0,66)	T (0,34)	diese Studie
1: 197427615C>T	1	RP	J	CRB1	c.2290C>T	p.(Arg764Cys)	4	0	0,01		A (0)	B (0)	T (0,06)	den Hollander et al. 1999 (10508521)
1: 197427631G>A	1	LCA	N	CRB1	c.2306G>A	p.(Arg769Gln)	1	0,5	0,07		N (1)	B (0)	T (1)	diese Studie
1: 197427633G>C	1	RP	N	CRB1	c.2308G>C	p.(Gly770Arg)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Eisenberger et al. 2013 (24265693)

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
1: 197427726A>T	1	RP	J	CRB1	c.2401A>T	p.(Lys801*)	5	0	0,01		A (1)			den Hollander et al. 2001 (11389483)
1: 197427729C>A	1	RP	N	CRB1	c.2404C>A	p.(Pro802Thr)	3	0	0		D (1)	P (0,81)	T (0,15)	diese Studie
1: 197427823G>A	1	LCA	J	CRB1	c.2498G>A	p.(Gly833Asp)	4	0	0		D (1)	D (0,94)	D (0)	Paun et al. 2012 (23077403)
1: 197427880T>C	1	LCA	J	CRB1	c.2555T>C	p.(Ile852Thr)	4	0	0		D (1)	P (0,57)	D (0)	Hanein et al. 2004 (15024725)
1: 197429456C>T	1	RP	N	CRB1	c.2684C>T	p.(Pro895Leu)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
1: 197429567C>T	1	USH	N	CRB1	c.2795C>T	p.(Pro923Leu)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
1: 197429616T>A	1	RP	J	CRB1	c.2842+2T>A	p.(?), splice	5	0	0	0,99 0,96	D (1)			Eisenberger et al. 2013 (24265693)
1: 197429619G>A	1	LCA	J	CRB1	c.2842+5G>A	p.(?)	4	0	0,01	1 0,99				den Hollander et al. 1999 (10508521)
1: 197434706G>A	4	RP, LCA	J	CRB1	c.2843G>A	p.(Cys948Tyr)	4	0,02	0,04	0,99 0,88	D (1)	D (0,99)	D (0)	den Hollander et al. 1999 (10508521)
1: 197434937G>A	1	RP	J	CRB1	c.3074G>A	p.(Ser1025Asn)	4	0	0		D (1)	P (0,85)	T (0,06)	diese Studie
1: 197434984A>G	1	RP	J	CRB1	c.3121A>G	p.(Met1041Val)	4	0	0		D (1)	D (0,96)	D (0)	Kousal et al. 2016 (27113771)
1: 197435305T>C	1	LCA	J	CRB1	c.3442T>C	p.(Cys1148Arg)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	Jinda et al. 2014 (24618324)
1: 197435404T>C	1	RP	J	CRB1	c.3541T>C	p.(Cys1181Arg)	4	0	0		A (1)	D (0,99)	D (0)	den Hollander et al. 2001 (11389483)
1: 197477654A>G	1	RP	N	CRB1	c.4006-10A>G	p.(?)	3	0	0	0,99 0,96				Cordovez et al. 2015 (24512366)
19: 47834463C>T	1	RP	N	CRX	c.20C>T	p.(Pro7Leu)	3	0	0,01		D (1)	D (0,98)	D (0,03)	diese Studie
19: 47836289C>G	1	RP	N	CRX	c.147C>G	p.(Ser49Arg)	3	0	0		D (1)	P (0,51)	D (0)	diese Studie
19: 47836338G>A	1	RP	N	CRX	c.196G>A	p.(Val66Ile)	2	0,29	0,27		D (1)	B (0,01)	T (1)	Zernant et al. 2005 (16123401)
19: 47839402C>T	1	RP	N	CRX	c.335C>T	p.(Ala112Val)	3	0,01	0		D (1)	B (0)	T (0,11)	Zhang et al. 2001 (11449318)
19: 47839492A>G	3	RP	N	CRX	c.425A>G	p.(Tyr142Cys)	3	0,05	0,05		D (1)	D (0,99)	T (0,15)	Zernant et al. 2005 (16123401)
19: 47839539G>A	1	RP	N	CRX	c.472G>A	p.(Ala158Thr)	1	0,76	0,03		N (1)	B (0)	T (0,17)	Lotery et al. 2000 (10766140)
19: 47839628C>-	1	LCA	J	CRX	c.561delC	p.(Ser188Profs*6)	5	0	0					diese Studie
19: 47839657C>T	1	RP	N	CRX	c.590C>T	p.(Pro197Leu)	3	0,01	0		D (1)	B (0,14)	T (0,08)	diese Studie
5: 138925318C>A	1	USH	N	CTNNA1	c.1810C>A	p.(Gln604Lys)	3	0	0		D (1)	B (0)	T (0,72)	diese Studie
4: 186191953T>A	1	RP	N	CYP4V2	c.130T>A	p.(Trp44Arg)	4	0,02	0,02		A (1)	D (0,98)	T (0,5)	Li et al. 2004 (15042513)
4: 186194522G>T	1	RP	N	CYP4V2	c.237G>T	p.(Glu79Asp)	3	0,03	0		A (0)	B (0)	T (0,61)	Li et al. 2004 (15042513)
4: 186196042A>G	1	RP	N	CYP4V2	c.367A>G	p.(Met123Val)	3	0,09	0,02		A (0)	B (0)	T (0,42)	Li et al. 2004 (15042513)
4: 186198980G>C	1	RP	N	CYP4V2	c.698G>C	p.(Arg233Thr)	3	0	0		D (1)	D (0,98)	D (0)	diese Studie
4: 186201149- 186201162TCATAC AGGTCATC>-	2	RP	J	CYP4V2	c.802- 8_810del17insG C	p.(Val268_Glu329de l)	5	0	0,0031					Wada et al. 2005 (15860296)
4: 186209096G>T	1	RP	N	CYP4V2	c.1229G>T	p.(Gly410Val)	3	0	0		D (1)	D (0,97)	D (0)	diese Studie
16: 72111028C>T	1	RP	N	DHX38	c.3550C>T	p.(Arg1184*)	3	0	0		D (1)			diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
1: 19251449C>T	1	RP	N	EMC1	c.61G>A	p.Ala21Thr	3	0,01	0,01		D (1)	B (0,44)	D (0,02)	diese Studie
6: ?	1	RP	J	EYS	c.8834G>A	p.(Gly2945Glu)	4	0	0,0013		D (0,93)	D (0,98)	D (0)	Barragan et al. 2010 (21069908)
6: ?	1	RP	J	EYS	c.9053T>G	p.(Leu3018Trp)	4	0	0		P (0,99)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
6: ?	1	RP	J	EYS	c.2854delT	p.(Cys952Valfs*16)	4	0	0,0058					diese Studie
6: ?	1	RP	N	EYS	c.8510T>C	p.(Ile2837Thr)	3	0,01	0,0223		P (1)	B (0)	D (0)	diese Studie
6: ?	1	RP	J	EYS	c.8648_8655del CATGCAGA	p.(Thr2883Lysfs*4)	5	0,01	0,0223					Littink et al. 2010 (20537394)
6: ?	1	RP	N	EYS	Del. Exon 13-19	p.(?)	5	NA						diese Studie
6: ?	1	RP	J	EYS	Del. Exon 12	p.(?)	5	NA						El-Aziz et al. 2008 (18836446)
6: 63720829C>T	1	RP	N	EYS	c.9265G>A	p.(Gly3089Ser)	3	0	0		N (0,99)	B (0,1)	D (0,02)	diese Studie
6: 63720928.. 63720931TATA>-	1	RP	J	EYS	c.9163_9166del TATA	p.(Tyr3055Thrfs*13)	5	0	0					diese Studie
6: 63720995A>-	1	RP	N	EYS	c.9099delT	p.(Leu3034Serfs*6)	5	0	0					Bujakowska et al. 2017 (27735924)
6: 63726546C>G	1	RP	J	EYS	c.8269G>C	p.(Ala2757Pro)	4	0	0		N (1)	B (0,34)	T (0,13)	Tiwari et al. 2016 (27353947)
6: 63726630A>G	1	RP	J	EYS	c.8185T>C	p.(Ser2729Pro)	4	0	0		N (0,99)	D (0,98)	T (0,14)	diese Studie
6: 63778093C>T	1	RP	N	EYS	c.7811G>A	p.(Arg2604His)	3	0	0,01		N (0,99)	B (0,3)	D (0,03)	Messchaert et al. 2018 (29159838)
6: 64066349A>-	2	RP	J	EYS	c.6714delT	p.(Ile2239Serfs*17)	5	0	0,01					Collin et al. 2008 (18976725)
6: 64066429C>G	1	RP	N	EYS	c.6634G>C	p.(Val2212Leu)	3	0	0		N (1)	B (0,08)	T (0,4)	diese Studie
6: 64306968A>G	1	RP	J	EYS	c.6191+2T>C	p.(?), splice	5	0	0	0,99 0,59	D (1)			diese Studie
6: 64439331T>-	1	RP	J	EYS	c.5666delA	p.(Tyr1889Leufs*6)	5	0	0					Messchaert et al. 2018 (29159838)
6: 64590454G>A	1	RP	J	EYS	c.5413C>T	p.(Gln1805*)	5	0	0		A (1)			Stone et al. 2017 (28559085)
6: 64590525.. 64590548ACTGAG CCTGTCAATGGTG GCAGA>-	1	RP	J	EYS	c.5319_5342del TCTGCCACCAT TGACAGGCTC AGT	p.(Asn1773_Val1781 delinsLys)	4	0	0					diese Studie
6: 64590738G>-	1	RP	J	EYS	c.5129delC	p.(Thr1710Ilefs*8)	5	0	0					diese Studie
6: 64590813G>C	1	RP	J	EYS	c.5054C>G	p.(Ser1685*)	5	0	0		A (1)			diese Studie
6: 64591251.. 64591254GTGA>-	1	RP	N	EYS	c.4613_4616del TCAC	p.(Leu1538Glnfs*11)	5	0	0					diese Studie
6: 64591511- 64591517AGCTATA >-	1	RP	J	EYS	c.4350_4356del	p.(Ile1451Profs*3)	5	0	0,0188					Littink et al. 2010 (20537394)
6: 64591913G>-	1	RP	J	EYS	c.3954delC	p.(Leu1319Trpfs*9)	5	0	0					diese Studie
6: 64626127G>A	1	RP	J	EYS	c.3562C>T	p.(Gln1188*)	5	0	0		A (1)			Messchaert et al. 2018 (29159838)
6: 64821721C>A	1	RP	N	EYS	c.3167G>T	p.(Cys1056Phe)	3	0	0		D (0,82)	D (0,97)	D (0)	diese Studie
6: 64822813C>T	2	RP	N	EYS	c.3002G>A	p.(Cys1001Tyr)	3	0	0		D (0,99)	D (0,98)	D (0)	diese Studie
6: 64886766A>T	1	RP	N	EYS	c.2923T>A	p.(Cys975Ser)	3	0	0		D (0,95)	D (0,99)	D (0)	diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbscSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
6: 64997581C>T	2	RP	J	EYS	c.2259+1G>A	p.(?), splice	5	0	0,01	0,99 0	D (1)			Bonilha et al. 2015 (25491159)
6: 65335049T>G	1	RP	N	EYS	c.1697A>C	p.(Asn566Thr)	3	0	0		N (1)	D (0,99)	T (0,05)	diese Studie
6: 65335073C>T	1	RP	J	EYS	c.1673G>A	p.(Trp588*)	5	0,01	0,03		A (1)			Littink et al. 2010 (20537394)
6: 65353475C>T	1	RP	J	EYS	c.1442G>A	p.(Trp481*)	5	0	0		A (1)			diese Studie
6: 65384383T>G	1	RP	J	EYS	c.1299+3A>C	p.(?)	4	0	0	0,99 0,91				El-Aziz et al. 2010 (20237254)
6: 65494804G>A	1	RP	J	EYS	c.607C>T	p.(Gln203*)	5	0	0		A (1)			diese Studie
6: 65494921G>A	1	RP	J	EYS	c.490C>T	p.(Arg164*)	5	0	0		A (1)			O'Sullivan et al. 2012 (22581970)
6: 65531537C>T	1	RP	J	EYS	c.3243+1G>A	p.(?), splice	5	0	0,0065					diese Studie
2: 61839695T>A	3	RP	J	FAM161A	c.1309A>T	p.(Arg437*)	5	0,03	0,06		A (1)			Langmann et al. 2010 (20705278)
2: 61839893C>A	1	RP	N	FAM161A	c.1111G>T	p.(Asp371Tyr)	3	0	0		N (1)	D (0,95)	D (0)	diese Studie
2: 61840088G>A	1	RP	N	FAM161A	c.916C>T	p.(Arg306Trp)	3	0,01	0,01		D (0,98)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
2: 61840274T>-	1	RP	J	FAM161A	c.730delA	p.(Met244*)	4	0	0					diese Studie
2: 61840511G>A	1	RP	N	FAM161A	c.493C>T	p.(Gln165*)	5	0	0		A (1)			diese Studie
1: 212883443G>A	1	RP	J	FLVCR1	c.1092+5G>A	p.(?)	5	0,02	0,04	0,99 0,81				Glöckle et al. 2014 (23591405)
3: 50193147G>A	1	RP	N	GNAT1	c.121G>A	p.(Gly41Arg)	3	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
3: 50193817C>G	1	RP	N	GNAT1	c.514C>G	p.(Arg172Gly)	3	0	0		D (1)	D (0,93)	D (0)	diese Studie
13: 113732909G>A	2	RP	N	GRK1	c.1220G>A	p.(Arg407Gln)	2	0,12	0,25		D (0,99)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
6: 42184834C>T	1	RP	N	GUCA1B	c.584G>A	p.(Arg185Gln)	3	0	0		D (1)	B (0)	T (0,11)	diese Studie
6: 42184879A>G	1	RP	N	GUCA1B	c.539T>C	p.(Leu180Pro)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
17: ?	1	LCA	J	GUCY2D	c.770_773dupG CTA	p.(Try258*)	4	0	0					diese Studie
17: 8003121C>T	1	RP	N	GUCY2D	c.74C>T	p.(Ser25Phe)	2	0,25	0,44		N (1)	B (0)	D (0,01)	Wang et al. 2014 (25097241)
17: 8003168C>T	1	LCA	J	GUCY2D	c.121C>T	p.(Leu41Phe)	4	0,01	0,02		N (1)	B (0)	T (0,45)	Perrault et al. 2000 (10951519)
17: 8003361G>A	1	LCA	J	GUCY2D	c.314G>A	p.(Cys105Tyr)	5	0	0		D (0,86)	D (1)	D (0)	Dharmaraj et al. 2000 (11035546)
17: 8004139G>TCTGC AGCAGCT	1	LCA	J	GUCY2D	c.1009delinsTCT GCAGCAGCT	p.(Asp337Serfs*62)	5	0	0					diese Studie
17: 8006679C>A	1	LCA	J	GUCY2D	c.1343C>A	p.(Ser448*)	5	0	0		A (1)			Perrault et al. 2000 (10951519)
17: 8007242G>C	1	LCA	N	GUCY2D	c.1463+98G>C	p.(?)	2	33,9	0,013					diese Studie
17: 8007523C>T	1	LCA	J	GUCY2D	c.1561C>T	p.(Arg521*)	5	0	0		A (1)			Astuti et al. 2016 (26626312)
17: 8009554A>G	1	RP	N	GUCY2D	c.1717A>G	p.(Ile573Val)	3	0	0		N (0,71)	B (0,01)	T (0,48)	Zernant et al. 2005 (16123401)
17: 8009561C>T	1	LCA	N	GUCY2D	c.1724C>T	p.(Pro575Leu)	2	0,44	0,03		D (0,99)	P (0,49)	T (0,17)	Koenekoop et al. 2002 (12365911)
17: 8012594C>T	3	LCA	N	GUCY2D	c.2101C>T	p.(Pro701Ser)	1	5,51	2,11		P (1)	B (0,39)	T (0,15)	Dharmaraj et al. 2000 (11035546)
17: 8013161G>A	1	RP	N	GUCY2D	c.2172G>A	p.(=)	3	0	0					diese Studie
17: 8013907C>-	2	LCA	J	GUCY2D	c.2291delC	p.(Pro764Leufs*20)	4	0	0					diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbscSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
17: 8013918C>T	2	RP, LCA	N	GUCY2D	c.2302C>T	p.(Arg768Trp)	4	0,01	0,03		D (1)	D (1)	D (0)	Lotery et al. 2000 (10766140)
17: 8013979G>A	1	LCA	J	GUCY2D	c.2363G>A	p.(Trp788*)	5	0	0		A (1)			diese Studie
17: 8014859G>T	1	LCA	N	GUCY2D	c.2577G>T	p.(=)	2	0,79	0,06	0,73 0,82				Coppieters et al. 2012 (22261762)
17: 8014924T>C	1	LCA	N	GUCY2D	c.2642T>C	p.(Leu881Pro)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
17: 8014931T>-	1	LCA	J	GUCY2D	c.2649delT	p.(Phe883Leufs*13)	4	0	0					Han et al. 2017 (28966547)
17: 8015502G>-	1	LCA	J	GUCY2D	c.2944delG	p.(Gly982Valfs*39)	5	0	0					Hanein et al. 2002 (12325031))
17: 8015503G>-	1	LCA	N	GUCY2D	c.2944+1delG	p.(?), splice	5	0	0					Hanein et al. 2002 (12325031)
17: 8015503G>T	1	LCA	J	GUCY2D	c.2944+1G>T	p.(?), splice	5	0	0	1 0,94	D (1)			Hanein et al. 2002 (12325031)
17: 8016443G>T	1	LCA	N	GUCY2D	c.3225G>T	p.(=)	3	0	0	0,28 0,49				diese Studie
8: 43169208T>C	1	RP	N	HGSNAT	c.599T>C	p.(Ile200Thr)	3	0	0		D (0,6)	B (0,06)	T (0,12)	diese Studie
8: 43182154A>G	1	RP	N	HGSNAT	c.1022A>G	p.(Asp341Gly)	3	0	0		D (0,98)	B (0,02)	T (0,25)	diese Studie
8: 43197848C>T	1	RP	J	HGSNAT	c.1622C>T	p.(Ser541Leu)	4	0,01	0,03		D (1)	D (0,99)	D (0)	Hrebicek et al. 2006 (17033958)
8: 43199504G>A	3	RP	J	HGSNAT	c.1843G>A	p.(Ala615Thr)	3,4	0,35	0,53		D (1)	B (0,19)	D (0,01)	Hrebicek et al. 2006 (17033958)
10: 69359998G>A	1	RP	N	HK1	c.328G>A	p.(Glu110Lys)	3	0	0		D (0,99)	B (0)	T (0,71)	diese Studie
10: 69398758G>A	2	RP	J	HK1	c.2539G>A	p.(Glu847Lys)	4	0	0		D (1)	P (0,63)	T (0,06)	Wang et al. 2014 (25316723)
16: 1520177C>G	1	RP	N	IFT140	c.3827G>C	p.(Gly1276Ala)	3	0	0		D (1)	D (0,98)	T (0,44)	diese Studie
16: 1520199T>C	1	RP	N	IFT140	c.3805A>G	p.(Ile1269Val)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
16: 1526705G>A	1	RP	N	IFT140	c.2491C>T	p.(Arg831Cys)	3	0	0		D (1)	D (0,93)	T (0,07)	diese Studie
16: 1526713C>-	1	RP	N	IFT140	c.2483delG	p.(Gly828Alafs*18)	5	0	0					diese Studie
16: 1557974T>C	1	RP	N	IFT140	c.2360A>G	p.(Asp787Gly)	3	0,01	0,02		D (1)	D (0,96)	D (0,02)	Schmidts et al. 2013 (23418020)
16: 1562044G>A	1	RP	N	IFT140	c.2140C>T	p.(Pro714Ser)	3	0	0		D (1)	P (0,67)	D (0,02)	diese Studie
16: 1587282C>T	1	RP	N	IFT140	c.925G>A	p.(Glu309Lys)	3	0,01	0,02		D (1)	B (0,01)	T (0,09)	diese Studie
16: 1592284C>T	1	RP	N	IFT140	c.526G>A	p.(Gly176Ser)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0,01)	diese Studie
2: ?	1	RP	J	IFT172	c.336G>A	p.(=)	4	0	0	1 1				diese Studie
2: 27445356A>G	1	RP	J	IFT172	c.5008T>C	p.(Tyr1670His)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
2: 27445376G>A	1	RP	J	IFT172	c.4988C>T	p.(Pro1663Leu)	4	0	0		D (1)	D (0,9)	D (0)	diese Studie
2: 27449721G>A	1	RP	N	IFT172	c.4130C>T	p.(Ala1377Val)	3	0,01	0,01		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
2: 27472348C>T	1	RP	N	IFT172	c.1426G>A	p.(Gly476Ser)	3	0,02	0,04		D (1)	B (0,43)	T (0,07)	diese Studie
2: 27480104C>G	1	RP	N	IFT172	c.831G>C	p.(Glu277Asp)	3	0,01	0,03		D (1)	D (0,99)	D (0,03)	diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbscSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
2: 27483592G>A	1	RP	J	IFT172	c.470C>T	p.(Ser157Phe)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
7: ?	1	RP	J	IMPDH1	c.942_944dupG AA	p.(Asn315delinsLysL ys)	4	0	0					Glöckle et al. 2014 (23591405)
7: ?	1	RP	N	IMPDH1	c.833C>T	p.(Thr278Met)	3	0,01	0,0077		D (1)	D (0,97)	T (0,1)	diese Studie
7: 128394552T>C	1	RP	N	IMPDH1	c.1598A>G	p.(Gln533Arg)	2	0,08	0,14		D (1)	B (0,01)	T (0,08)	diese Studie
7: 128394903C>T	1	RP	N	IMPDH1	c.1536G>A	p.(=)	2	0,09	0					diese Studie
7: 128395168T>C	1	RP	N	IMPDH1	c.1368A>G	p.(=)	3	0	0					diese Studie
7: 128396955T>C	2	RP	N	IMPDH1	c.1142A>G	p.(His381Arg)	2	0,24	0,37		D (0,96)	B (0)	T (0,27)	diese Studie
7: 128398458G>A	1	RP	N	IMPDH1	c.1030C>T	p.(Arg344Cys)	3	0,01	0,02		D (1)	P (0,8)	D (0,02)	diese Studie
7: 128398521T>C	1	RP	J	IMPDH1	c.967A>G	p.(Iys323Glu)	4	0	0		D (1)	D (0,91)	D (0)	Wada et al. 2005 (15851576)
7: 128398526G>A	1	RP	J	IMPDH1	c.962C>T	p.(Ala321Val)	4	0	0		D (1)	D (0,92)	D (0)	Fernandez et al. 2015 (25698705)
7: 128398544.. 128398546TTC>-	1	RP	J	IMPDH1	c.942_944delGA A	p.(Lys314del)	4	0	0					Glöckle et al. 2014 (23591405)
7: 128398546C>A	1	RP	J	IMPDH1	c.942G>T	p.(Lys314Asn)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
7: 128398567G>A	1	RP	N	IMPDH1	c.921C>T	p.(=)	2	0	0					diese Studie
7: 128400404G>A	1	RP	N	IMPDH1	c.715C>T	p.(=)	2	0	0					diese Studie
7: 128400442C>A	1	RP	N	IMPDH1	c.677G>T	p.(Gly226Val)	3	0	0		D (1)	D (0,98)	D (0)	diese Studie
7: 128400544G>C	1	RP	N	IMPDH1	c.580-5C>G	p.(?)	3	0	0	0,01 0,05				diese Studie
7: 128409802G>C	1	RP	N	IMPDH1	c.100C>G	p.(Gln34Glu)	3	0	0		D (1)	P (0,75)	T (0,1)	diese Studie
7: 128409868C>G	1	RP	N	IMPDH1	c.34G>C	p.(Gly12Arg)	3	0	0		D (1)	B (0,08)	D (0,03)	diese Studie
3: ?	1	RP	N	IMPG2	c.-1A>G	p.(?)	3	0	0,0009					diese Studie
3: ?	1	RP	J	IMPG2	c.1817_1818del	p.(Gly606Alafs*12)	5	0	0					diese Studie
3: ?	1	RP	N	IMPG2	c.2056G>A	p.(Ala686Thr)	3	0,01	0,025		P (1)	B (0)	T (0,41)	diese Studie
3: ?	1	RP	J	IMPG2	Del. Exon 9	p.(?)	5	NA						Bandah-Rozenfeld et al. 2010 (20673862)
3: 101226983T>A	1	RP	J	IMPG2	c.3714-2A>T	p.(?), splice	5	0	0	1 0,91	D (1)			diese Studie
3: 101229531G>A	1	RP	N	IMPG2	c.3482C>T	p.(Pro116Leu)	3	0	0		D (1)	D (0,94)	D (0)	diese Studie
3: 101231059G>T	1	RP	J	IMPG2	c.3320C>A	p.(Ala1107Asp)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
3: 101231107T>G	1	RP	N	IMPG2	c.3272A>C	p.(His1091Pro)	3	0	0		D (1)	D (0,98)	D (0,01)	diese Studie
3: 101231117G>A	1	RP	J	IMPG2	c.3262C>T	p.(Arg1088*)	5	0	0,01		A (1)			Bandah-Rozenfeld et al. 2010 (20673862)
3: 101232835A>C	1	RP	N	IMPG2	c.3179T>G	p.(Phe1060Cys)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
3: 101232991C>T	2	RP	J	IMPG2	c.3023G>A	p.(Gly1008Asp)	4	0	0	0,99 0,93	D (1)	D (0,99)	D (0,02)	Brandl et al. 2017 (28644393)
3: 101243680G>C	1	RP	N	IMPG2	c.2651C>G	p.(Thr884Arg)	3	0	0		D (0,99)	D (0,96)	D (0)	diese Studie
3: 101243807G>T	1	RP	N	IMPG2	c.2524C>A	p.(Leu842Met)	3	0,03	0,06		N (0,67)	D (0,98)	D (0)	diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
3: 101244188A>-	1	RP	J	IMPG2	c.2143delT	p.(Tyr715Thrfs*10)	5	0	0					diese Studie
3: 101244750- 101244753AGAA>-	2	RP	J	IMPG2	c.1578_1581del	p.(Ser527Leufs*28)	5	0	0					diese Studie
3: 101257595G>A	1	RP	N	IMPG2	c.1087C>T	p.(Gln363*)	4	0	0,0009		A (1)			diese Studie
3: 101273733C>A	1	RP	N	IMPG2	c.676G>T	p.(Glu226*)	4	0	0		A (1)			Brandl et al. 2017 (28644393)
3: 121772605.. 121772606TG>-	1	LCA	J	IQCB1	c.1518_1519del CA	p.(His506Glnfs*13)	5	0,01	0,02					Otto et al. 2005 (15723066)
3: 121772659G>A	1	LCA	J	IQCB1	c.1465C>T	p.(Arg489*)	5	0	0		A (1)			Otto et al. 2008 (18076122)
3: 121772683C>T	2	RP, LCA	N	IQCB1	c.1441G>A	p.(Glu481Lys)	3	0,12	0,19		D (0,99)	D (0,94)	D (0)	Coppieters et al. 2012 (22261762)
3: 121788291T>C	1	RP	N	IQCB1	c.1271A>G	p.(Gln424Arg)	3	0,02	0,01		D (1)	B (0,31)	D (0,01)	diese Studie
9: 2718925G>A	1	RP	N	KCNV2	c.1186G>A	p.(Gly396Arg)	3	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
7: 138852238G>A	1	RP	N	KIAA1549	c.5279C>T	p.(Thr1760Met)	3	0,01	0,01		N (1)	B (0,36)	D (0)	diese Studie
7: 138918962A>G	1	RP	N	KIAA1549	c.664T>C	p.(Tyr222His)	2	0	0		N (1)	B (0)	T (0,57)	diese Studie
7: 23106030G>A	1	RP	N	KLHL7	c.4G>A	p.(Ala2Thr)	3	0	0,01		D (1)	B (0,01)	D (0)	diese Studie
7: 23125163A>G	1	RP	N	KLHL7	c.433A>G	p.(Asn145Asp)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	Carss et al. 2017 (28041643)
6: 79513670G>A	1	RP	N	LCA5	c.262C>T	p.(Leu88Phe)	3	0	0		D (0,99)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
6: 79518792G>A	1	LCA	J	LCA5	c.103C>T	p.(Arg35*)	5	0	0		A (1)			Gerber et al. 2007 (18000884)
4: 154744338C>-	1	RP	J	LRAT	c.12delC	p.(Met5Cysfs*54)	5	0	0					Littink et al. 2012 (22559933)
4: 154744406C>T	1	RP	N	LRAT	c.80C>T	p.(Ser27Leu)	3	0	0		N (1)	B (0)	T (0,7)	diese Studie
4: 154749014G>T	1	RP	J	LRAT	c.571G>T	p.(Asp191Tyr)	4	0	0		D (1)	D (0,98)	D (0,01)	diese Studie
6: ?	1	RP	J	MAK	c.1465+2dupT	p.(?)	4	0	0					diese Studie
6: 10773088T>C	1	RP	N	MAK	c.1618A>G	p.(Ile540Val)	3	0	0		D (1)			diese Studie
6: 10801936C>T	1	RP	N	MAK	c.787G>A	p.(Glu263Lys)	3	0,02	0,04		D (1)	B (0,04)	T (0,18)	diese Studie
6: 10802052.. 10802055CAGT>-	1	RP	J	MAK	c.668_671delAC TG	p.(Asp223Glyfs*11)	5	0	0					diese Studie
6: 10803831C>G	1	RP	N	MAK	c.552G>C	p.(Trp184Cys)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Huang et al. 2015 (25356976)
6: 10830612C>T	1	RP	J	MAK	c.37G>A	p.(Gly13Ser)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Ozgül et al. 2011 (21835304)
2: 111945041C>T	1	RP	N	MERTK	c.564C>T	p.(=)	3	0	0					diese Studie
2: 111947469C>G	1	USH	N	MERTK	c.659C>G	p.(Ala200Gly)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0,04)	diese Studie
2: 111975378- 111975386AGCCCT GGC>-	1	RP	J	MERTK	c.1050_1058del	p.(Gln350_Ala353de linsHis)	4	0	0					diese Studie
2: 111994395C>T	1	RP	N	MERTK	c.1441C>T	p.(Pro481Ser)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	T (0,25)	diese Studie
2: 112003902A>C	1	RP	J	MERTK	c.1787-2A>C	p.(?), splice	5	0	0	1 0,93	D (1)			Ge et al. 2015 (26667666)
2: 112008466C>T	1	RP	J	MERTK	c.1951C>T	p.(Arg651*)	5	0	0,01		A (1)			Gal et al. 2000 (11062461)
2: 112009985G>T	1	RP	N	MERTK	c.1998G>T	p.(Lys666Asn)	3	0,01	0,02		D (1)	D (0,93)	T	diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
2: 112019425C>A	1	RP	N	MERTK	c.2092C>A	p.(Gln698Lys)	3	0	0		D (1)	P (0,8)	(0,42) T (0,47)	diese Studie
2: 112019497C>T	1	RP	J	MERTK	c.2164C>T	p.(Arg722*)	5	0	0		A (1)			McHenry et al. 2004 (15111602)
2: 112022256A>C	2	RP	J	MERTK	c.2350-2A>C	p.(?), splice	5	0	0	1 0,95	D (1)			diese Studie
2: 112022268G>A	1	RP	J	MERTK	c.2360G>A	p.(Gly787Asp)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Birtel et al. 2018 (29555955)
2: 112022292C>T	1	RP	N	MERTK	c.2384C>T	p.(Thr795Met)	3	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
2: 112028790C>T	1	RP	N	MERTK	c.2926C>T	p.(Pro976Ser)	3	0	0		N (0,71)	P (0,6)	D (0,02)	diese Studie
12: 109574881A>C	1	RP	J	MVK	c.59A>C	p.(His20Pro)	4	0	0		A (1)	D (1)	D (0)	Houten et al. 1999 (10369261)
12: 109581531G>A	1	RP	N	MVK	c.508G>A	p.(Asp170Asn)	3	0	0		D (1)	B (0)	T (0,2)	diese Studie
12: 109595142G>A	2	RP	J	MVK	c.1000G>A	p.(Ala334Thr)	4,5	0,01	0,02		A (1)	D (0,99)	D (0)	Hinson et al. 1997 (9334262)
12: 109596515G>A	3	RP	J	MVK	c.1129G>A	p.(Val377Ile)	5	0,16	0,24		A (1)	B (0,15)	T (0,14)	Houten et al. 1999 (10369261)
11: ?	1	LCA	N	MYO7A	c.5637-3C>G	p.(?)	4	0	0					Cremers et al. 2007 (16963483)
11: 77156018C>T	1	USH	J	MYO7A	c.397C>T	p.(His133Tyr)	5	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Le Guédard-Méreuzet et al. 2010 (20052763)
11: 77156069C>A	1	USH	N	MYO7A	c.448C>A	p.(=)	3	0,05	0,04					diese Studie
11: 77156683C>T	1	USH	J	MYO7A	c.494C>T	p.(Thr165Met)	4	0	0,01		D (1)	D (1)	D (0)	Ouyang et al. 2005 (15660226)
11: 77156706C>T	1	USH	J	MYO7A	c.517C>T	p.(Gln173*)	4	0	0		A (1)			diese Studie
11: 77156904G>A	1	USH	J	MYO7A	c.635G>A	p.(Arg212His)	4	0	0		A (1)	D (1)	D (0)	Weil et al. 1995 (7870171)
11: 77156909G>A	1	USH	J	MYO7A	c.640G>A	p.(Gly214Arg)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Adato et al. 1997 (9382091)
11: 77158332G>A	1	USH	N	MYO7A	c.905G>A	p.(Arg302His)	2	0,26	0,48		A (1)	D (0,93)	D (0)	Weston et al. 1996 (8900236)
11: 77166105.. 77166112GGTCCA CT>-	1	USH	J	MYO7A	c.1740_1747del GGTCCACT	p.(Val581Leufs*28)	5	0	0					diese Studie
11: 77172796C>T	1	USH	N	MYO7A	c.1846C>T	p.(Arg616Trp)	3	0,01	0,02		D (1)	D (0,98)	D (0)	Sommen et al. 2016 (27068579)
11: 77174775G>A	1	USH	J	MYO7A	c.1955G>A	p.(Cys652Try)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
11: 77174781G>A	1	USH	N	MYO7A	c.1961G>A	p.(Arg654His)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0,03)	diese Studie
11: 77179044G>T	1	USH	J	MYO7A	c.2283-1G>T	p.(?), splice	5	0	0	1 0,87	D (1)			Roux et al. 2006 (16679490)
11: 77182422A>G	1	USH	N	MYO7A	c.3109-2A>G	p.(?), splice	5	0	0	0,99 0,59	D (1)			Cremers et al. 2007 (16963483)
11: 77189387C>A	1	USH	N	MYO7A	c.3547C>A	p.(Pro1183Thr)	3	0	0		D (1)	D (0,93)	T (0,11)	Cremers et al. 2007 (16963483)
11: 77190078G>A	1	USH	N	MYO7A	c.3689G>A	p.(Arg1230His)	4	0	0,01		D (1)	D (0,99)	T (0,05)	Sommen et al. 2016 (27068579)
11: 77201573G>A	1	USH	J	MYO7A	c.4978G>A	p.(Gly1660Arg)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
11: 77202412A>G	2	USH	N	MYO7A	c.5156A>G	p.(Tyr1719Cys)	1	1,75	1,04		P (0)	P (0,87)	T (0,09)	Janecke et al. 1999 (10094549)
11: 77203118C>T	1	USH	N	MYO7A	c.5227C>T	p.(Arg1743Trp)	2	0,16	0,33		N (0,99)	P (0,66)	D (0)	Liu et al. 1998 (9718356)
11: 77204180G>A	1	USH	J	MYO7A	c.5434G>A	p.(Glu1812Lys)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (1)	Roux et al. 2011 (21436283)
11: 77205540C>T	1	USH	N	MYO7A	c.5559C>T	p.(=)	3	0,02	0,04					diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbscSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
11: 77205554T>C	1	USH	N	MYO7A	c.5573T>C	p.(Leu1858Pro)	4	0	0,01		D (1)	D (0,98)	D (0)	Bharadwaj et al. 2000 (10930322)
11: 77208777G>-	2	USH	J	MYO7A	c.6025delG	p.(Ala2009Profs*32)	5	0	0					diese Studie
11: 77211170C>T	1	USH	J	MYO7A	c.6070C>T	p.(Arg2024*)	5	0	0		A (1)			Jacobson et al. 2009 (19074810)
11: 65045289- 65045290CC>GG	1	RP	N	NAALADL1	c.2204_2207deli nsCCCCAGGG	p.(Arg735Thrfs*6)	3	0	0					diese Studie
11: 65057382G>A	1	RP	N	NAALADL1	c.592C>T	p.(Arg198Cys)	3	0	0,01		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
1: 9982577T>C	1	LCA	J	NMNAT1	c.716T>C	p.(Leu239Ser)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	Perrault et al. 2012 (22842229)
1: 9982630G>A	1	LCA	J	NMNAT1	c.769G>A	p.(Glu257Lys)	5	0,07	0,12		D (1)	B (0,02)	T (0,52)	Chiang et al. 2012 (22842231)
15: 71811481A>C	6	RP	J	NR2E3	c.119-2A>C	p.(?), splice	5	0,05	0,1					Haider et al. 2000 (10655056)
15: 71811530G>A	4	RP	J	NR2E3	c.166G>A	p.(Gly56Arg)	5	0	0			D (0,99)	(0)	Coppieters et al. 2007 (17564971)
15: 71811569G>A	1	RP	N	NR2E3	c.205G>A	p.(Gly69Ser)	3	0,03	0,06			D (0,98)	(0)	diese Studie
15: 71811591G>A	3	RP	J	NR2E3	c.227G>A	p.(Arg76Gln)	4,5	0,02	0,04			D (0,99)	(0)	Haider et al. 2000 (10655056)
15: 71811594G>A	4	RP	N	NR2E3	c.230G>A	p.(Arg77Gln)	3	0,08	0,15			D (0,99)	(0)	diese Studie
15: 71811969C>T	1	RP	J	NR2E3	c.364C>T	p.(Arg122Cys)	4	0	0,01			D (0,99)	(0)	Bocquet et al. 2013 (24339724)
15: 71811978C>T	1	RP	J	NR2E3	c.373C>T	p.(Arg125*)	5	0	0					Cassiman et al. 2013 (23039133)
15: 71812060C>T	1	RP	N	NR2E3	c.455C>T	p.(Pro152Leu)	3	0,04	0,07			B (0)	(0)	diese Studie
15: 71812063C>T	1	RP	N	NR2E3	c.458C>T	p.(Ala153Val)	2	0	0			B (0)	T (0,2)	diese Studie
15: 71812086A>-	1	RP	J	NR2E3	c.481delA	p.(Thr161Hisfs*18)	5	0	0,01					Wright et al. 2004 (15459973)
15: 71812168C>G	1	RP	N	NR2E3	c.563C>G	p.(Pro188Arg)	3	0	0			B (0,01)	(0)	diese Studie
15: 71813572C>T	1	RP	J	NR2E3	c.931C>T	p.(Arg311Trp)	4	0	0			B (0,29)	(0)	diese Studie
15: 71813573G>A	1	RP	J	NR2E3	c.932G>A	p.(Arg311Gln)	5	0,01	0,01			B (0,17)	(0)	Haider et al. 2000 (10655056)
15: 71814066A>G	1	RP	J	NR2E3	c.1049A>G	p.(Gln350Arg)	4	0	0			D (0,95)	(0)	Pachydaki et al. 2009 (19139342)
15: 71814112C>G	1	RP	J	NR2E3	c.1095C>G	p.(=)	4	0	0					Wright et al. 2004 (15459973)
15: 71817622..718 17623TT>-	1	RP	J	NR2E3	c.1171_1172del TT	p.(Phe391Profs*15)	5	0	0					diese Studie
15: 71817646C>A	1	RP	N	NR2E3	c.1195C>A	p.(Pro399Thr)	3	0,01	0,02			D (0,99)	(0)	diese Studie
14: 24081322G>C	1	LCA	N	NRL	c.628C>G	p.(Arg210Gly)	3	0	0		D (0,99)	B (0,43)	D (0,04)	diese Studie
14: 24081490- 24081491- >CCCGCAGC	1	RP	J	NRL	c.452_459dup	p.(Arg154Alafs*10)	5	0	0					Beryozkin et al. 2015 (26306921)
14: 24082697G>T	1	RP	J	NRL	c.152C>A	p.(Pro51His)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
14: 24082701A>G	1	RP	J	NRL	c.148T>C	p.(Ser50Pro)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	T (0,17)	DeAngelis et al. 2002 (11879142)
14: 24082705A>C	1	RP	N	NRL	c.144T>G	p.(=)	2	0	0					diese Studie
2: 29071260C>T	2	RP	J	PCARE	c.3002G>A	p.(Trp1001*)	5	0	0,01		A (1)			Audo et al. 2011 (21412943)
2: 29071953T>C	1	RP	N	PCARE	c.2309A>G	p.(Lys770Arg)	3	0	0,01		N (1)	B (0)	D (0,01)	diese Studie
2: 29072065T>G	2	RP	N	PCARE	c.2197A>C	p.(Lys733Gln)	3	0	0		D (0,5)	D (0,94)	D (0,01)	diese Studie
2: 29072534..	1	RP	N	PCARE	c.1709_1728del	p.(Gly570Glufs*3)	5	0	0					Tiwari et al. 2016 (27353947)

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbscSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
29072553TGGGGG GACCACTGTCCTC C>-					GGAGGACAGT GGTCCCCCA									
2: 29072721G>-	3	RP	J	PCARE	c.1541delC	p.(Pro514Hisfs*27)	5	0	0					Glöckle et al. 2014 (23591405)
2: 29072737T>-	1	RP	J	PCARE	c.1525delA	p.(Thr509Leufs*32)	5	0	0					Abu-Safieh et al. 2013 (23105016)
10: ?	1	USH	N	PCDH15	Del. Ex 26-28	p.(?)	5	NA						diese Studie
10: 53840486G>T	1	USH	N	PCDH15	c.3817C>A	p.(Arg1273Ser)	3	0,06	0,09		D (1)	P (0,71)	D (0)	Bonnet et al. 2011 (21569298)
10: 53857224A>-	1	USH	J	PCDH15	c.3757delT	p.(Ser1253Profs*7)	5	0	0					diese Studie
10: 54089983C>T	1	USH	J	PCDH15	c.1997+1G>A	p.(?), splice	5	0	0	1 0,94	D (1)			diese Studie
5: ?	1	RP	J	PDE6A	c.2332_2335del TGAC	p.(Asp778Leufs*42)	5	0	0,0054					diese Studie
5: ?	1	RP	J	PDE6A	c.63_68delACA GTA	p.(Lys21_Tyr23delin sAsn)	5	0	0					diese Studie
5: 149860929C>A	1	RP	N	PDE6A	c.2549G>T	p.(Gly850Val)	3	0,11	0,21		D (0,99)	B (0,3)	D (0,01)	diese Studie
5: 149867745C>T	1	RP	N	PDE6A	c.2254G>A	p.(Val752Met)	3	0,01	0		D (1)	D (0,99)	D (0,02)	diese Studie
5: 149867757G>T	1	RP	N	PDE6A	c.2242C>A	p.(Leu748Met)	3	0	0		D (0,99)	D (0,99)	T (0,07)	diese Studie
5: 149883433C>T	1	RP	N	PDE6A	c.2131G>A	p.(Val711Ile)	3	0	0		D (1)	B (0,13)	T (0,67)	diese Studie
5: 149884549G>A	1	RP	J	PDE6A	c.1957C>T	p.(Arg653*)	5	0	0		A (1)			Perez-Carro et al. 2016 (26806561)
5: 149884779C>T	1	RP	J	PDE6A	c.1926+1G>A	p.(?), splice	5	0	0	1 0,93	D (1)			diese Studie
5: 149884832G>A	1	RP	N	PDE6A	c.1874C>T	p.(Ser625Phe)	3	0	0,01		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
5: 149895222G>T	1	RP	J	PDE6A	c.1689C>A	p.(His563Gln)	4	0	0		D (1)	D (0,94)	D (0)	diese Studie
5: 149896369T>C	1	RP	N	PDE6A	c.1607A>G	p.(His536Arg)	3	0	0		D (1)	B (0,06)	T (0,36)	diese Studie
5: 149896500T>G	1	RP	N	PDE6A	c.1476A>C	p.(Gln492His)	2	0,56	0,93		N (0,52)	B (0,16)	D (0)	diese Studie
5: 149896787C>T	1	RP	N	PDE6A	c.1408-11G>A	p.(?)	3	0,04	0,09	0,99 0,97				diese Studie
5: 149914942C>T	1	RP	J	PDE6A	c.998+1G>A	p.(?), splice	5	0	0	1 0,93	D (1)			Dryja et al. 1999 (10393062)
5: 149914943G>A	1	RP	N	PDE6A	c.998C>T	p.(Pro333Leu)	3	0	0,01	0,98 0,79	D (1)	D (0,96)	D (0,02)	diese Studie
5: 149921690G>A	2	RP	N	PDE6A	c.878C>T	p.(Pro293Leu)	2,3	0,37	0,51		D (1)	D (0,97)	D (0)	Anasagasti et al. 2013 (24416769)
5: 149931117G>A	1	RP	J	PDE6A	c.769C>T	p.(Arg257*)	5	0	0,0015		A (1)			Riazuddin et al. 2006 (17110911)
5: 149933941G>A	1	RP	J	PDE6A	c.706C>T	p.(Arg136*)	5	0	0		A (1)			diese Studie
5: 149934695C>T	2	RP	N	PDE6A	c.498G>A	p.(=)	2	0,31	0,14					diese Studie
5: 149934696A>G	2	RP	N	PDE6A	c.497T>C	p.(Val166Ala)	3	0,02	0,05		D (1)	B (0,04)	T (0,46)	diese Studie
5: 149944307C>A	1	RP	N	PDE6A	c.367G>T	p.(Asp123Tyr)	3	0,03	0,03		D (1)	P (0,9)	D (0)	Ellingford et al. 2016 (27208204)
5: 149944370G>T	3	RP	J	PDE6A	c.304C>A	p.(Arg102Ser)	4	0,01	0,03		D (0,99)	D (1)	T (0,12)	Dryja et al. 1999 (10393062)
5: 149944497T>C	2	RP	N	PDE6A	c.177A>G	p.(=)	2	0,29	0,1					diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbscSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
5: 149944590G>T	1	RP	J	PDE6A	c.84C>A	p.(Tyr28*)	5	0	0		A (1)			diese Studie
5: 149944595G>A	1	RP	N	PDE6A	c.79C>T	p.(His27Tyr)	2	0	0		N (1)	B (0,01)	D (0)	diese Studie
4: ?	1	RP	N	PDE6B	c.2482_2484del	p.(Glu828del)	3	0	0,0045					diese Studie
4: ?	1	RP	J	PDE6B	c.1927_1969del nsGG	p.(Asn643Aspfs*29)	5	0	0					Neveling et al. 2012 (22334370)
4: 625719T>C	1	RP	N	PDE6B	c.93T>C	p.(=)	3	0	0					diese Studie
4: 625925G>A	2	RP	J	PDE6B	c.299G>A	p.(Arg100His)	4	0	0,01		D (1)	D (0,99)	D (0)	Neveling et al. 2012 (22334370)
4: 634676G>A	1	RP	J	PDE6B	c.469-1G>A	p.(?), splice	5	0	0	1 0,91	D (1)			diese Studie
4: 634704G>A	1	RP	N	PDE6B	c.496G>A	p.(Glu166Lys)	2	0,94	1,35		D (1)	B (0,01)	T (1)	diese Studie
4: 634748C>T	1	RP	N	PDE6B	c.540C>T	p.(=)	2	0	0					diese Studie
4: 635913T>C	4	RP	N	PDE6B	c.655T>C	p.(Tyr219His)	2	0,5	0,76		N (1)	B (0,03)	T (0,53)	Tiller et al. 1994 (ABST)
4: 635958C>T	1	RP	N	PDE6B	c.700C>T	p.(Arg234Cys)	4	0	0,01		D (1)	D (0,98)	D (0)	diese Studie
4: 653879T>A	1	RP	J	PDE6B	c.739T>A	p.(Phe247Ile)	4	0	0		D (1)	P (0,86)	D (0,01)	Carss et al. 2017 (28041643)
4: 653943T>C	1	RP	N	PDE6B	c.803T>C	p.(Leu268Pro)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
4: 656295A>G	1	RP	J	PDE6B	c.1107+3A>G	p.(?)	4	0	0,01	0,99 0,94				Neveling et al. 2012 (22334370)
4: 660465A>G	1	RP	N	PDE6B	c.1468-2A>G	p.(?), splice	5	0	0	1 0,93	D (1)			diese Studie
4: 660579T>C	1	RP	N	PDE6B	c.1580T>C	p.(Leu527Leu)	3	0	0,01		D (1)	D (0,98)	D (0)	McLaughlin et al. 1995 (7724547)
4: 662173C>T	1	RP	J	PDE6B	c.1654C>T	p.(Arg552Trp)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
4: 662189A>G	1	RP	J	PDE6B	c.1670A>G	p.(His557Arg)	4	0	0		D (1)	D (0,98)	D (0)	diese Studie
4: 662218C>T	1	RP	J	PDE6B	c.1699C>T	p.(Gln567*)	5	0	0		A (1)			Eisenberger et al. 2013 (24265693)
4: 662590C>T	1	RP	N	PDE6B	c.1804C>T	p.(Arg602Cys)	3	0	0		D (1)	B (0,35)	D (0)	diese Studie
4: 662593G>A	1	RP	N	PDE6B	c.1807G>A	p.(Gly603Ser)	3	0	0		D (1)	D (0,94)	D (0)	diese Studie
4: 663772C>T	1	RP	N	PDE6B	c.1923C>T	p.(=)	2	0	0					diese Studie
4: 663818A>G	1	RP	N	PDE6B	c.1969A>G	p.(Ile657Val)	3	0	0		D (0,94)	B (0,4)	T (0,15)	diese Studie
4: 665267G>A	1	RP	N	PDE6B	c.2206G>A	p.(Val736Met)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
4: 666536G>C	1	RP	N	PDE6B	c.2274G>C	p.(Met758Ile)	3	0	0,01		D (1)	P (0,78)	T (0,43)	diese Studie
4: 666543C>T	1	RP	N	PDE6B	c.2281C>T	p.(Arg761Trp)	3	0	0		D (0,99)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
4: 667922T>C	1	RP	J	PDE6B	c.2419T>C	p.(Trp807Arg)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
4: 667932T>C	1	RP	J	PDE6B	c.2429T>C	p.(Leu810Pro)	5	0	0		D (1)	D (0,95)	D (0)	diese Studie
10: 93613108T>C	1	RP	N	PDE6C	c.383T>C	p.(Val128Ala)	3	0	0		D (1)	D (0,94)	D (0,04)	diese Studie
17: 81653159C>A	1	RP	J	PDE6G	c.146+1G>T	p.(?), splice	5	0	0	1 0,93	D (1)			diese Studie
1: 46189347G>T	1	RP	N	POMGNT1	c.1880C>A	p.(Ala627)	3	0	0,0018		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
1: 46190763T>C	1	RP	N	POMGNT1	c.1561A>G	p.(Lys521Glu)	3	0	0		D (1)	P (0,74)	T (0,34)	diese Studie
1: 46196997C>T	1	RP	N	POMGNT1	c.208G>A	p.(Glu70Lys)	3	0	0		D (0,99)	B (0,11)	T (0,34)	diese Studie
1: NANA>NA	1	RP	N	POMGNT1	c.320G>A	p.(Arg107His)	3	0	0,0009		D (1)	D (0,91)	D (0)	diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
4: 15979906T>C	1	RP	N	PROM1	c.2490-2A>G	p.(?), splice	5	0,01	0,03	1 0,93	D (1)			diese Studie
4: 15980427G>T	1	RP	J	PROM1	c.2484C>A	p.(Tyr828*)	5	0	0		A (1)			diese Studie
4: 15991259G>A	1	RP	N	PROM1	c.1946C>T	p.(Ser649Leu)	3	0	0		N (1)	B (0,07)	T (0,07)	diese Studie
4: 15994016T>G	1	RP	N	PROM1	c.1738A>C	p.(Asn580His)	3	0,01	0		N (0,7)	D (0,99)	T (0,05)	Arai et al. 2015 (26161267)
4: 15998419.. 15998422ATT>-	1	RP	J	PROM1	c.1645_1648del AAAT	p.(Lys549Glnfs*3)	5	0	0					Liu et al. 2015 (25611614)
4: 15998435C>A	1	RP	N	PROM1	c.1632G>T	p.(=)	3	0	0					Ellingford et al. 2016 (27208204)
4: 16000517G>T	1	RP	J	PROM1	c.1557C>A	p.(Tyr519*)[2]	5	0	0,01		A (1)			Song et al. 2011 (22025579)
4: 16006637- 16006638->A	2	RP	J	PROM1	c.1354dupT	p.(Tyr452Leufs*13)	5	0,03	0,03					Pras et al. 2009 (19718270)
4: 16006647C>T	1	RP	N	PROM1	c.1345G>A	p.(Val449Met)	3	0,13	0,2		N (1)	B (0,31)	D (0,04)	diese Studie
4: 16013299G>A	1	RP	N	PROM1	c.1117C>T	p.(Arg373Cys)	4	0	0		A (0)	B (0,16)	D (0)	Yang et al. 2008 (18654668)
4: 16016174C>G	1	RP	N	PROM1	c.1069G>C	p.(Val357Leu)	3	0	0		N (0,98)	D (0,97)	T (0,15)	diese Studie
4: 16024347A>T	2	RP	J	PROM1	c.642T>A	p.(Tyr214*)	5	0	0		A (1)			Eisenberger et al. 2013 (24265693)
4: 16038970A>T	1	RP	N	PROM1	c.252T>A	p.(Tyr84*)	4	0	0		A (1)			diese Studie
4: 16075852A>C	2	RP	N	PROM1	c.55T>G	p.(Ser19Ala)	1	1,57	0,9		N (1)	B (0,08)	T (0,28)	diese Studie
1: 150338232C>T	1	RP	N	PRPF3	c.1108C>T	p.(Leu370Phe)	3	0	0		D (1)	D (0,98)	D (0)	diese Studie
1: 150344216C>T	7	RP	J	PRPF3	c.1481C>T	p.(Thr494Met)	4,5	0	0		A (1)	D (0,99)	D (0)	Chakarova et al. 2002 (11773002)
19: ?	1	RP	J	PRPF31	c.(1374+1_1375- 1)_(1500_?)del	p.(?)	5	0	0					diese Studie
19: ?	1	RP	J	PRPF31	c.1231_1232del CA	p.(Gln411Glyfs*63)	5	0	0		A (1)			Huang et al. 2017 (28512305)
19: ?	1	RP	J	PRPF31	c.455_462del8N	p.(Asn152Thrfs*124)	4	0	0					diese Studie
19: ?	1	RP	J	PRPF31	c.528-41_528- 9del	p.(?)	4	0	0					diese Studie
19: ?	1	RP	J	PRPF31	c.845_855+1del	p.(?), splice	4	0	0					diese Studie
19: ?	1	RP	J	PRPF31	c.1067_1073+8d el	p.(Arg357Thrfs*4)	5	0	0					Eisenberger et al. 2013 (24265693)
19: ?	1	RP	J	PRPF31	Del. Exon 2-14	p.(?)	5	NA						diese Studie
19: ?	1	RP	J	PRPF31	Del. Exon 1-14	p.(?)	5	NA						Eisenberger et al. 2013 (24265693)
19: ?	1	RP	J	PRPF31	Del. Exon 4-8	p.(?)	5	NA						Sullivan et al. 2006 (17003455)
19: 54118285..5411828 6CT>-	2	RP	J	PRPF31	c.7_8delCT	p.(Leu3Glyfs*3)	5	0	0					diese Studie
19: 54118434..5411843 8CAAGC>-	1	RP	J	PRPF31	c.156_160delCA AGC	p.(Lys53Metfs*3)	5	0	0					diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbscSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
19: 54118575T>-	1	RP	J	PRPF31	c.180delT	p.(Phe60Leufs*5)	5	0	0					diese Studie
19: 54118612A>T	1	RP	J	PRPF31	c.217A>T	p.(Lys73*)	5	0	0		A (1)			Eisenberger et al. 2013 (24265693)
19: 54123452A>G	1	RP	J	PRPF31	c.421-2A>G	p.(?), splice	5	0	0	1 0,92	D (1)			diese Studie
19: 54123543C>T	1	RP	N	PRPF31	c.510C>T	p.(=)	2	0	0					diese Studie
19: 54123556C>T	1	RP	J	PRPF31	c.523C>T	p.(Gln175*)	5	0	0		A (1)			diese Studie
19: 54123561G>T	1	RP	J	PRPF31	c.527+1G>T	p.(?), splice	5	0	0	1 0,94	D (1)			Chakarova et al. 2006 (16917484)
19: 54123738C>A	1	RP	N	PRPF31	c.528-11C>A	p.(?)	3	0	0	0,99 0,81				diese Studie
19: 54123853G>A	1	RP	N	PRPF31	c.632G>A	p.(Arg211Gln)	3	0,01	0,02		D (1)	D (0,93)	D (0)	Rose et al. 2016 (26781568)
19: 54123870- 54123871->CCAA	1	RP	J	PRPF31	c.652_655dupA ACC	p.(Leu219Lufs*61)	5	0	0					diese Studie
19: 54123902G>A	1	RP	N	PRPF31	c.681G>A	p.(=)	2	0,01	0,02					diese Studie
19: 54124498G>A	2	RP	J	PRPF31	c.698-1G>A	p.(?), splice	5	0	0	1 0,93	D (1)			Roberts et al. 2016 (27898983)
19: 54126549C>-	1	RP	J	PRPF31	c.877delC	p.(Arg293fs*28)	5	0	0					diese Studie
19: 54126580C>A	1	RP	J	PRPF31	c.908C>A	p.(Ala303Asp)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
19: 54128354- 54128355->CCAA	1	RP	J	PRPF31	c.1126_1129dup	p.(Arg377Glnfs*99)	5	0	0					diese Studie
19: 54128371C>T	2	RP	N	PRPF31	c.1140C>T	p.(=)	3	0	0,01					diese Studie
19: 54128372G>A	1	RP	N	PRPF31	c.1141G>A	p.(Gly381Arg)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
19: 54128377G>T	2	RP	N	PRPF31	c.1146G>T	p.(Glu382Asp)	3	0	0	1 0,98	D (1)	B (0,13)	T (0,44)	diese Studie
19: 54129110C>-	1	RP	J	PRPF31	c.1200delC	p.(Lys401Serfs*12)	4	0	0					diese Studie
19: 54129120A>-	1	RP	J	PRPF31	c.1210delA	p.(Ser404Valfs*9)	5	0	0					diese Studie
19: 54129135C>T	1	RP	J	PRPF31	c.1225C>T	p.(Gln409*)	5	0	0		A (1)			diese Studie
19: 54129158C>T	1	RP	N	PRPF31	c.1248C>T	p.(=)	3	0	0					diese Studie
19: 54129295.. 54129296CG>-	1	RP	J	PRPF31	c.1299_1300del CG	p.(Val434Ilefs*40)	4	0	0					diese Studie
19: 54129371G>C	1	RP	J	PRPF31	c.1374+1G>C	p.(?), splice	5	0	0	1 0,93	D (1)			diese Studie
9: 113288183C>T	1	RP	J	PRPF4	c.944C>T	p.(Pro315Leu)	5	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	Chen et al. 2014 (24419317)
9: 113290972C>T	1	RP	N	PRPF4	c.1331C>T	p.(Thr444Ile)	3	0,02	0,05		D (1)	D (0,98)	D (0,03)	diese Studie
20: 64001194G>C	1	RP	N	PRPF6	c.1141G>C	p.(Glu381Gln)	3	0	0		D (1)	B (0,32)	T (0,27)	diese Studie
20: 64011373A>G	1	RP	N	PRPF6	c.1394A>G	p.(His465Arg)	3	0	0		D (1)	B (0,08)	T (0,21)	diese Studie
20: 64032970G>A	1	RP	N	PRPF6	c.2803G>A	p.(Gly935Ser)	3	0	0		D (1)	B (0)	T (0,71)	diese Studie
17: ?	1	RP	J	PRPF8	c.6446_6462deli ns14	p.(Pro2149_His2154 delinsHisHisHisThrM et)	4	0	0					diese Studie
17: 1650868G>T	1	RP	J	PRPF8	c.6942C>A	p.(Phe2314Leu)	4	0	0		D (1)	B (0,12)	D (0)	McKie et al. 2001 (11468273)
17: 1650899A>C	1	RP	J	PRPF8	c.6911T>G	p.(Phe2304Cys)	4	0	0		D (1)	D (0,96)	D (0)	diese Studie
17: 1655533C>T	1	RP	J	PRPF8	c.5804G>A	p.(Arg1935His)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Xu et al. 2014 (24938718)

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbscSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
17: 1655534G>A	1	RP	N	PRPF8	c.5803C>T	p.(Arg1935Cys)	3	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
17: 1656458G>A	1	RP	N	PRPF8	c.5727C>T	p.(=)	3	0	0					diese Studie
17: 1661785G>C	1	RP	N	PRPF8	c.4028C>G	p.(Ser1343Cys)	3	0	0		D (1)	B (0,06)	D (0)	diese Studie
17: 1674691A>C	1	RP	N	PRPF8	c.3061-11T>G	p.(?)	2	1,03	1,68	0 0,15				diese Studie
17: 1677680C>G	2	RP	N	PRPF8	c.1869G>C	p.(Lys623Asn)	3	0,01	0,02		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
17: 1679645G>C	1	RP	N	PRPF8	c.1253C>G	p.(Thr418Ser)	2	0,02	0,04		D (1)	B (0,01)	T (0,14)	diese Studie
17: 1679675G>A	1	RP	N	PRPF8	c.1223C>T	p.(Pro408Leu)	3	0	0		D (1)	P (0,87)	D (0)	diese Studie
17: 1684555G>A	1	RP	N	PRPF8	c.17C>T	p.(Pro6Leu)	3	0	0		D (1)	B (0)	D (0)	diese Studie
6: ?	1	RP	N	PRPH2	c.318T>C	p.(=)	1	55,6 1	57,61					diese Studie
6: 42698323T>C	1	RP	N	PRPH2	c.1013A>G	p.(Asp338Gly)	1	77,7	79,96		P (0,38)		T (0,25)	Abu-Safieh et al. 2013 (23105016)
6: 42698398G>A	1	RP	N	PRPH2	c.938C>T	p.Pro313Leu	3	0,04	0,06		D (0,9)	B (0)	T (0,18)	diese Studie
6: 42698407C>T	1	RP	N	PRPH2	c.929G>A	p.(Arg310Lys)	1	91,6 5	89,95		P (1)		T (1)	diese Studie
6: 42698426G>C	1	RP	N	PRPH2	c.910C>G	p.(Gln304Glu)	1	77,7	79,92		P (0,99)		T (1)	diese Studie
6: 42704444C>T	1	RP	N	PRPH2	c.749G>A	p.(Cys250Tyr)	3	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
6: 42704474G>T	1	RP	N	PRPH2	c.719C>A	p.(Thr240Lys)	3	0	0,01		D (1)	P (0,54)	T (0,07)	diese Studie
6: 42704478G>A	2	RP	J	PRPH2	c.715C>T	p.(Gln239*)	5	0	0		A (1)			Kohl et al. 1997 (9279751)
6: 42704517G>A	1	RP	J	PRPH2	c.676C>T	p.(Gln226*)	5	0	0		A (1)			diese Studie
6: 42704535G>A	2	RP	J	PRPH2	c.658C>T	p.(Arg220Trp)	4	0	0		D (1)	P (0,51)	D (0,02)	Payne et al. 1998 (9443872)
6: 42704547G>A	2	RP	J	PRPH2	c.646C>T	p.(Pro216Ser)	5	0	0		D (1)	P (0,77)	D (0)	Fishman et al. 1994 (8058286)
6: 42704560G>C	1	RP	J	PRPH2	c.633C>G	p.(Phe211Leu)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
6: 42721877T>C	1	RP	N	PRPH2	c.458A>G	p.(Lys153Arg)	3	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Jacobson et al. 1994 (8045710)
6: 42721894A>-	1	RP	J	PRPH2	c.441delT	p.(Gly147Alafs*5)	5	0	0					Trujillo et al. 1997 (10627133)
6: 42721911G>A	1	RP	J	PRPH2	c.424C>T	p.(Arg142Trp)	4	0	0		A (0,93)	D (0,94)	D (0)	Hoyng et al. 1995 (ABST)
6: 42722273C>T	1	RP	J	PRPH2	c.62G>A	p.(Trp21*)	5	0	0		A (1)			diese Studie
10: ?	1	RP	N	RBP3	c.3667C>T	p.(Leu1223Phe)	3	0,03	0,0582		D (1)	D (0,98)	(0,02)	diese Studie
10: 47349457G>A	1	RP	N	RBP3	c.973G>A	p.(Ala325Thr)	3	0	0			P (0,99)	D (0,02)	diese Studie
10: 47349850T>A	1	RP	N	RBP3	c.1366T>A	p.(Leu456Met)	3	0	0			D (1)	D (0)	diese Studie
10: 47350121C>T	1	RP	N	RBP3	c.1637C>T	p.(Ala546Val)	3	0	0			D (0,99)	D (0)	diese Studie
10: 47350982G>A	1	RP	N	RBP3	c.2498G>A	p.(Arg833His)	3	0	0			D (0,98)	D (0)	diese Studie
10: 47355471G>A	1	RP	J	RBP3	c.3341G>A	p.(Arg1114Gln)	4	0	0			D (0,99)	D (0)	diese Studie
10: 47357326T>A	1	RP	N	RBP3	c.3613T>A	p.(Ser1205Thr)	3	0	0			B (0,28)	D (0,03)	diese Studie
10: 47357353C>-	1	RP	N	RBP3	c.3640delC	p.(His1214Metfs*22)	4	0	0					diese Studie
13: 49540881..	1	RP	N	RCBTB1	c.1448_1450del	p.(Asp483del)	3	0,03	0,04					diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbscSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
49540883CAT>-					ATG									
14: 67724548C>A	1	RP	N	RDH12	c.144C>A	p.(Asn48Lys)	4	0	0		D (1)	D (0,95)	D (0)	diese Studie
14: 67726098T>C	1	RP	N	RDH12	c.391T>C	p.(Cys131Arg)	3	0	0		D (1)	P (0,9)	D (0)	diese Studie
14: 67726996C>T	1	LCA	J	RDH12	c.464C>T	p.(Thr155Ile)	4	0	0		A (1)	D (1)	D (0)	Thompson et al. 2005 (16269441)
10: 84247707A>C	2	RP	N	RGR	c.196A>C	p.(Ser66Arg)	3	0	0,01		A (0,98)	D (0,96)	T (0,05)	Morimura et al. 1999 (10581022)
10: 84248924G>A	1	RP	N	RGR	c.251G>A	p.(Arg84His)	3	0	0		D (1)	B (0,11)	T (0,29)	diese Studie
10: 84249022C>T	1	RP	N	RGR	c.349C>T	p.(Arg117Cys)	3	0	0		D (1)	D (0,97)	D (0)	diese Studie
10: 84254408A>G	1	RP	N	RGR	c.607A>G	p.(Met203Val)	3	0	0,02		D (0,99)	B (0,04)	T (0,44)	diese Studie
10: 84258011A>G	1	RP	N	RGR	c.756+5A>G	p.(?)	2	0,34	0,41	0 0,02				diese Studie
3: 129528743A>C	1	RP	J	RHO	c.10A>C	p.(Thr4Pro)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
3: 129528777A>C	1	RP	J	RHO	c.44A>C	p.(Asn15Ser)	5	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
3: 129528777A>G	1	RP	J	RHO	c.44A>G	p.(Asn15Ser)	4	0	0		A (1)	D (0,97)	D (0)	Kranich et al. 1993 (8353500)
3: 129528783C>T	2	RP	J	RHO	c.50C>T	p.(Thr17Met)	5	0	0		A (1)	D (0,92)	D (0)	Sheffield et al. 1991 (1897520)
3: 129528804T>C	1	RP	J	RHO	c.71T>C	p.(Phe24Ser)	5	0	0		D (1)	D (0,91)	D (0)	diese Studie
3: 129528950.. 129528952AAC>-	1	RP	J	RHO	c.217_219delAA C	p.(Asn73del)	4	0	0					diese Studie
3: 129529002G>A	2	RP	J	RHO	c.269G>A	p.(Gly90Asp)	5	0	0		A (1)	D (1)	D (0)	al-Maghtheh et al. 1993 (8401533)
3: 129529049G>A	1	RP	J	RHO	c.316G>A	p.(Gly106Arg)	5	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Inglehearn et al. 1992 (1301135)
3: 129529070G>A	1	RP	J	RHO	c.337G>A	p.(Glu113Lys)	5	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Reiff et al. 2016 (27812022)
3: 129529093C>T	1	RP	N	RHO	c.360C>T	p.(=)	2	0,33	0,53	0,01 0,03				diese Studie
3: 129530917C>T	2	RP	J	RHO	c.403C>T	p.(Arg135Trp)	5	0	0		A (1)	D (1)	D (0)	Sung et al. 1991 (1862076)
3: 129530999T>A	1	RP	J	RHO	c.485T>A	p.(Val162Asp)	4	0	0		D (1)	B (0,19)	D (0)	diese Studie
3: 129531005C>A	1	RP	J	RHO	c.491C>A	p.(Ala164Glu)	4	0	0		A (1)	D (0,96)	D (0)	Vaithinathan et al. 1994 (8088850)
3: 129531031G>A	1	RP	N	RHO	c.517G>A	p.(Ala173Thr)	3	0,01	0,01		N (1)	B (0,02)	D (0)	diese Studie
3: 129531034G>A	1	RP	N	RHO	c.520G>A	p.(Gly174Ser)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Fujiki et al. 1995 (7663001)
3: 129532253A>G	1	RP	J	RHO	c.533A>G	p.(Tyr178Cys)	5	0	0		A (1)	D (1)	D (0)	Sung et al. 1991 (1862076)
3: 129532258C>G	1	RP	J	RHO	c.538C>G	p.(Pro180Ala)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	Sohocki et al. 2001 (11139241)
3: 129532261G>A	4	RP	J	RHO	c.541G>A	p.(Glu181Lys)	5	0	0		D (1)	P (0,9)	D (0)	Dryja et al. 1991 (1833777)
3: 129532288G>A	1	RP	J	RHO	c.568G>A	p.(Asp190Asn)	5	0	0		D (1)	P (0,84)	D (0)	Keen et al. 1991 (1765377)
3: 129532288G>C	1	RP	J	RHO	c.568G>C	p.(Asp190His)	4	0	0		D (1)	D (0,96)	D (0)	diese Studie
3: 129532288G>T	1	RP	J	RHO	c.568G>T	p.(Asp190Tyr)	5	0	0		D (1)	D (0,97)	D (0)	al-Maghtheh et al. 1993 (8401533)
3: 129532318.. 129532320AAC>-	1	RP	N	RHO	c.598_600delAA C	p.(Asn200del)	3	0	0					diese Studie
3: 129532345G>A	1	RP	J	RHO	c.625G>A	p.(Val209Met)	4	0	0		D (1)	P (0,52)	D (0)	Macke et al. 1993 (8317502)
3: 129532364C>T	1	RP	J	RHO	c.644C>T	p.(Pro215Leu)	4	0	0		D (1)	P (0,9)	D (0)	Martinez-Gimeno et al. 2000 (10874327)
3: 129532367T>A	3	RP	J	RHO	c.647T>A	p.(Met216Lys)	4,5	0	0		D (1)	B (0,03)	D (0)	al-Maghtheh et al. 1994 (8081400)
3: 129532380T>C	1	RP	N	RHO	c.660T>G	p.(Phe220Leu)	3	0	0		D (1)	B (0,05)	T (0,54)	diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
3: 129532420C>T	1	RP	N	RHO	c.696+4C>T	p.(?)	1	8,19	8,39	0 0				diese Studie
3: 129532567A>G	1	RP	N	RHO	c.731A>G	p.(Gln244Arg)	3	0	0		D (1)	D (0,98)	D (0)	diese Studie
3: 129532591G>C	1	RP	J	RHO	c.755G>C	p.(Arg252Pro)	4	0,01	0,02		D (1)	D (0,99)	D (0)	Grinberg et al. 2006 (7936999)
3: 129532604.. 129532606CAT>-	1	RP	J	RHO	c.768_770delCA T	p.(Ile256_Met257deli nsMet)	4	0	0					diese Studie
3: 129532690C>G	1	RP	N	RHO	c.854C>G	p.(Pro285Arg)	3	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
3: 129533691- 129533698GGAGA CGA>-	1	RP	J	RHO	c.1021_1028del	p.(Glu341Profs*10)	5	0	0					Horn et al. 1992 (1487240)
3: 129533701.. 129533702CA>-	1	RP	J	RHO	c.1030_1031del CA	p.(Gln344Glyfs*9)	4	0	0					diese Studie
3: 129533701C>T	1	RP	J	RHO	c.1030C>T	p.(Gln344*)	5	0	0		A (1)			Sung et al. 1991 (1862076)
3: 129533704G>A	1	RP	J	RHO	c.1033G>A	p.(Val345Met)	4	0	0		D (1)	D (0,94)	D (0)	Dryja et al. 1991 (1833777)
3: 129533711C>T	5	RP	J	RHO	c.1040C>T	p.(Pro347Leu)	5	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	Dryja et al. 1990 (2215617)
15: ?	1	RP	N	RLBP1	c.492G>C	p.(Glu164Asp)	3	0	0		D (1)	B (0,01)	T (0,21)	diese Studie
15: 89211742C>-	1	RP	N	RLBP1	c.684+1delG	p.(?), splice	5	0	0					Hipp et al. 2014 (25429852)
15: 89211882A>C	1	RP	N	RLBP1	c.545T>G	p.(Phe182Cys)	3	0,08	0,14		D (0,99)	P (0,54)	D (0)	Eisenberger et al. 2013 (24265693)
11: 62614353G>A	1	RP	N	ROM1	c.686G>A	p.(Arg229His)	2	0,25	0,47		N (1)	B (0)	T (0,21)	Poloschek et al. 2010 (20335603)
8: ?	1	RP	N	RP1	c.281G>A	p.(Arg94His)	3	0	0,0093		P (1)	P (0,85)	D (0,04)	diese Studie
8: 54621126G>A	1	RP	N	RP1	c.160G>A	p.(Val54Met)	3	0,01	0,03		D (0,99)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
8: 54621194C>T	1	RP	N	RP1	c.228C>T	p.(=)	2	0,1	0,13					diese Studie
8: 54621235A>-	1	RP	N	RP1	c.269delA	p.(His90Profs*26)	5	0	0					diese Studie
8: 54621572C>A	1	RP	J	RP1	c.606C>A	p.(Asp202Glu)	4	0	0		N (0,99)	D (1)	D (0,02)	Aldahmesh et al. 2009 (19956407)
8: 54622163C>-	1	RP	J	RP1	c.662delC	p.(Ala221Glyfs*43)	5	0	0					Aldahmesh et al. 2009 (19956407)
8: 54625000C>T	2	RP	N	RP1	c.1118C>T	p.(Thr373Ile)	2	1,31	1,52		A (0)	B (0)	D (0)	Khaliq et al. 2005 (15863674)
8: 54625521G>T	1	RP	N	RP1	c.1639G>T	p.(Ala547Ser)	3	0	0		N (0,98)	B (0)	D (0,01)	diese Studie
8: 54625887G>A	1	RP	N	RP1	c.2005G>A	p.(Ala669Thr)	3	0,01	0,02		N (1)	B (0)	T (0,09)	Khaliq et al. 2005 (15863674)
8: 54625911C>T	1	RP	J	RP1	c.2029C>T	p.(Arg677*)	5	0	0		A (1)			Pierce et al. 1999 (10391211)
8: 54626043C>-	1	RP	J	RP1	c.2161delC	p.(Gly723Glufs*15)	4	0	0					Weisschuh et al. 2016 (26766544)
8: 54626081.. 54626082AA>-	1	RP	J	RP1	c.2199_2200del AA	p.(Ser734*)	5	0	0					diese Studie
8: 54626163A>T	1	RP	J	RP1	c.2281A>T	p.(Lys761*)	5	0	0		D (1)			diese Studie
8: 54626167.. 54626171TAAAT>-	1	RP	J	RP1	c.2285_2289del TAAAT	p.(Leu762Tyrfs*17)	5	0	0					diese Studie
8: 54626214A>T	1	RP	J	RP1	c.2332A>T	p.(Lys778*)	5	0	0		D (1)			Dietrich et al. 2002 (11864893)
8: 54626268G>A	1	RP	N	RP1	c.2386G>A	p.(Gly796Ser)	3	0,01	0,03		N (1)	B (0)	T	diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
8: 54626497G>A	1	RP	N	RP1	c.2615G>A	p.(Arg872His)	1	28,3 8	27,39		P (1)	B (0,04)	D (0,16) (0,03)	Neveling et al. 2013 (24123792)
8: 54627039T>-	2	RP	J	RP1	c.3157delT	p.(Tyr1053Thrfs*4)	5	0	0					diese Studie
8: 54627571A>-	1	RP	J	RP1	c.3689delA	p.(Gly1231Glnfs*24)	4	0	0					diese Studie
8: 54627708C>T	1	RP	N	RP1	c.3826C>T	p.(Pro1276Ser)	3	0,16	0,28		N (1)	B (0,05)	T (0,1)	diese Studie
8: 54628100.. 54628103AGAA>-	1	RP	J	RP1	c.4218_4221del AGAA	p.(Glu1407Glnfs*10)	5	0	0					diese Studie
8: 54628132T>C	1	RP	N	RP1	c.4250T>C	p.(Leu1417Pro)	3	0,14	0,22		N (1)	B (0,01)	D (0,05)	diese Studie
8: 54628773G>C	1	RP	N	RP1	c.4891G>C	p.(Ala1631Pro)	3	0	0		D (0,57)	P (0,54)	D (0)	diese Studie
8: 54628890G>A	1	RP	N	RP1	c.5008G>A	p.(Ala1670Thr)	1	26,6 5	25,74		P (1)	B (0)	T (0,56)	Abu-Safieh et al. 2013 (23105016)
8: 54628953T>C	1	RP	N	RP1	c.5071T>C	p.(Ser1691Pro)	1	28,5 7	27,42		P (1)	B (0)	T (0,43)	diese Studie
8: 54629057A>G	1	RP	N	RP1	c.5175A>G	p.(=)	1	26,4 7	25,74					diese Studie
8: 54629937G>A	1	RP	N	RP1	c.6055G>A	p.Gly2019Ser	3	0,02	0,04		N (1)	B (0)	T (0,88)	diese Studie
8: 54630078G>A	1	RP	N	RP1	c.6196G>A	p.(Asp2066Asn)	3	0,05	0,08		D (0,74)	P (0,79)	D (0)	diese Studie
8: 10610292C>G	1	RP	N	RP1L1	c.3806G>C	p.(Cys1269Ser)	3	0	0		N (1)	B (0,19)	T (0,05)	diese Studie
8: 10622748G>A	1	RP	N	RP1L1	c.454C>T	p.(Arg152Trp)	3	0	0		D (0,94)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
8: 10622972C>T	1	RP	N	RP1L1	c.230G>A	p.(Gly77Glu)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
8: 10622991G>A	1	RP	N	RP1L1	c.211C>T	p.(Arg71Cys)	3	0,01	0,02		D (0,99)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
X: ?	1	RP	J	RP2	c.968delAinsTC C	p.(Lys323Ilefs*16)	5	0	0					Neidhardt et al. 2008 (18552978)
X: ?	1	RP	J	RP2	Del. Exon 2-3	p.(?)	5	NA						diese Studie
X: 46853725C>T	1	RP	J	RP2	c.352C>T	p.(Arg118Cys)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Bader et al. 2003 (12657579)
X: 46853765G>-	1	RP	J	RP2	c.392delG	p.(Cys131Leufs*25)	5	0	0					diese Studie
X: 46853782.. 46853784ATT>-	1	RP	J	RP2	c.409_411delAT T	p.(Ile137del)	5	0	0					Sharon et al. 2000 (10937588)
X: 46853879A>G	1	RP	N	RP2	c.506A>G	p.(Asn169Ser)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
X: 46853966A>G	1	RP	N	RP2	c.593A>G	p.(Tyr198Cys)	3	0	0		N (0,98)	B (0)	T (0,2)	diese Studie
X: 46860057G>-	1	RP	J	RP2	c.838delG	p.(Val280Phefs*13)	5	0	0					diese Studie
X: 46860063C>T	2	RP	N	RP2	c.844C>T	p.(Arg282Trp)	1	1,83	3,03		N (0,94)	B (0,08)	T (0,09)	Miano et al. 2001 (11462235)
X: 46877504G>C	1	RP	J	RP2	c.884-1G>C	p.(?), splice	5	0	0	1 0,93	D (1)			Neidhardt et al. 2008 (18552978)
X: 46877512T>-	1	RP	J	RP2	c.891delT	p.(Ile298Leufs*11)	5	0	0					diese Studie
7: 33095236A>-	3	RP	N	RP9	c.664delT	p.(*222Aspfs*29)	1	0,76	1,09					Glöckle et al. 2014 (23591405)
1: 68429845A>C	2	RP	N	RPE65	c.1533T>G	p.(Ser511Arg)	3	0	0		D (1)	B (0,05)	T (0,18)	diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbscSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
1: 68429918A>G	1	RP	N	RPE65	c.1460T>C	p.(Leu487Pro)	3	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
1: 68431384A>C	1	LCA	N	RPE65	c.1244-8T>G	p.(?)	3	0	0	0,99 0,97				diese Studie
1: 68431560G>A	1	RP	N	RPE65	c.1154C>T	p.(Thr385Met)	3	0,02	0		D (0,96)	D (0,93)	D (0,02)	diese Studie
1: 68438213A>G	4	LCA	J	RPE65	c.1102T>C	p.(Tyr368His)	5	0	0,02		D (1)	D (0,99)	D (0)	Lorenz et al. 2000 (10937591)
1: 68438293A>G	1	RP	J	RPE65	c.1022T>C	p.(Leu341Ser)	5	0	0		A (1)	D (1)	D (0,01)	Morimura et al. 1998 (9501220)
1: 68440882T>C	1	RP	N	RPE65	c.614A>G	p.(Asn205Ser)	3	0	0		D (1)	D (0,93)	T (0,07)	Zernant et al. 2005 (16123401)
1: 68440885T>C	1	RP	N	RPE65	c.611A>G	p.(Try204Cys)	3	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
1: 68444593C>T	2	RP	N	RPE65	c.433G>A	p.(Ala145Thr)	3	0,01	0		D (1)	B (0,03)	D (0,04)	Hull et al. 2016 (26906952)
1: 68444632C>T	2	LCA	N	RPE65	c.394G>A	p.(Ala132Thr)	2	0,24	0,08		A (1)	B (0,01)	T (0,49)	Morimura et al. 1998 (9501220)
1: 68444825C>A	3	LCA	J	RPE65	c.304G>T	p.(Glu102*)	5	0	0,01		A (1)			Dharmaraj et al. 2000 (11035546)
1: 68444858G>A	1	RP	N	RPE65	c.271C>T	p.(Arg91Trp)	5	0	0		A (1)	D (0,94)	D (0,01)	Morimura et al. 1998 (9501220)
1: 68446866A>C	1	LCA	N	RPE65	c.95-6T>G	p.(?)	3	0	0	0,99 0,98				diese Studie
1: 68446870A>T	1	RP	N	RPE65	c.95-10T>A	p.(?)	2	0	0,02	0,01 0,13				diese Studie
1: 68448644G>A	1	RP	N	RPE65	c.74C>T	p.(Pro25Leu)	4	0	0		D (1)	P (0,67)	D (0)	Lorenz et al. 2008 (18599565)
1: 68448698T>C	1	RP	J	RPE65	c.20A>G	p.(His7Arg)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
1: 68449890C>T	2	LCA	J	RPE65	c.11+5G>A	p.(?)	4	0	0,02	1 0,99				Gu et al. 1997 (9326941)
1: 68449904A>G	1	RP	J	RPE65	c.2T>C	p.(?)	4	0	0		D (1)	B (0,03)	D (0)	Morimura et al. 1998 (9501220)
X: ?	1	RP	J	RPGR	c.2753_2826dup 74	p.(Asp943Lysfs*171)	4	0	0					diese Studie
X: ?	1	RP	N	RPGR	c.1754-2dupA	p.(?)	3	0	0					diese Studie
X: ?	1	RP	N	RPGR	c.3225_3227del	p.(Glu107del)	3	0	0					diese Studie
X: ?	1	RP	J	RPGR	c.1921_1925dup GCAAA	p.(Ser643Glnfs*56)	5	0	0					diese Studie
X: ?	1	RP	J	RPGR	c.2253_2260dup	p.(Glu754Glyfs*64)	5	0	0					diese Studie
X: ?	1	RP	J	RPGR	c.2321_2334dup 14	p.(Glu779Argfs*41)	5	0	0					diese Studie
X: ?	1	RP	J	RPGR	c.2480_2520dup 41N	p.(Glu841Lysfs*262)	4	0	0					diese Studie
X: ?	1	RP	J	RPGR	Del. E 11-15	p.(?)	5	NA						diese Studie
X: ?	1	RP	J	RPGR	Del. Ex 8-9	p.(?)	5	NA						diese Studie
X: ?	1	RP	J	RPGR	Dup. Ex 5-11	p.(?)	4	NA						diese Studie
X: 38285906.. 38285907CT>-	1	RP	J	RPGR	c.3092_3093del AG	p.(Glu1031Glyfs*47)	5	0	0					Breuer et al. 2002 (11992260)
X: 38286001.. 38286002CC>-	1	RP	J	RPGR	c.2997_2998del GG	p.(Glu1000Glyfs*78)	5	0	0					Breuer et al. 2002 (11992260)
X: 38286002..	1	RP	J	RPGR	c.2993_2997del	p.(Glyu998Glyfs*79)	5	0	0					Vervoort et al. 2000 (10932196)

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
38286006CCCTT>-					AAGGG									
X: 38286006..	1	RP	J	RPGR	c.2992_2993del GA	p.(Glu998Argfs*80)	5	0	0					diese Studie
38286007TC>-														
X: 38286028C>A	1	RP	J	RPGR	c.2971G>T	p.(Glu9911*)	5	0	0		D (1)			diese Studie
X: 38286127C>A	1	RP	J	RPGR	c.2872G>T	p.(Glu958*)	5	0	0		D (1)			Shu et al. 2006 (17195164)
X: 38286180T>G	1	RP	N	RPGR	c.2819A>C	p.(Glu940Ala)	3	0	0		N (1)	B (0,01)	(0)	diese Studie
X: 38286397..	1	RP	J	RPGR	c.2601_2602del GG	p.(Glu868Glyfs*210)	5	0	0					Bader et al. 2003 (12657579)
38286398CC>-														
X: 38286469C>A	1	RP	J	RPGR	c.2530G>T	p.(Glu844*)	5	0	0		D (1)			diese Studie
X: 38286497..	1	RP	J	RPGR	c.2501_2502del AG	p.(Glu834Glyfs*244)	5	0	0					diese Studie
38286498CT>-														
X: 38286554..	3	RP	J	RPGR	c.2442_2445del AGAG	p.(Gly817Lysfs*2)	5	0	0					Vervoort et al. 2000 (10932196)
38286557CTCT>-														
X: 38286593..	3	RP	J	RPGR	c.2405_2406del AG	p.(Glu802Glyfs*32)	5	0	0					Vervoort et al. 2000 (10932196)
38286594CT>-														
X: 38286615T>-	2	RP	J	RPGR	c.2384delA	p.(Glu795Glyfs*20)	5	0	0					Breuer et al. 2002 (11992260)
X: 38286712C>A	1	RP	J	RPGR	c.2287G>T	p.(Glu763*)	5	0	0		D (1)			diese Studie
X: 38286739..	1	RP	J	RPGR	c.2257_2260del GGAG	p.(Gly753Lysfs*61)	5	0	0					Breuer et al. 2002 (11992260)
38286742CTCC>-														
X: 38286762..	2	RP	J	RPGR	c.2236_2237del GA	p.(Glu746Argfs*23)	5	0	0					Vervoort et al. 2000 (10932196)
38286763TC>-														
X: 38286832T>-	2	RP	J	RPGR	c.2167delA	p.(Arg723Glyfs*92)	5	0	0					Pusch et al. 2002 (12402343)
X: 38298955C>T	1	RP	J	RPGR	c.1245+1G>A	p.(?), splice	5	0	0	1 0,91	D (1)			diese Studie
X: 38299107G>A	2	RP	N	RPGR	c.1094C>T	p.(Ala365Val)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0,02)	diese Studie
X: 38299131C>A	1	RP	N	RPGR	c.1070G>T	p.(Gly357Val)	3	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
X: 38304664C>T	1	RP	J	RPGR	c.905G>A	p.(Cys302Tyr)	5	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Sharon et al. 2000 (10937588)
X: 38304764C>G	1	RP	N	RPGR	c.805G>C	p.(Gly269Arg)	3	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
X: 38310610C>T	1	RP	J	RPGR	c.778+5G>A	p.(?)	4	0	0	0,99 0,81				Buraczynska et al. 1997 (9399904)
X: 38317322C>-	1	RP	J	RPGR	c.613delG	p.(Val205*)	4	0	0					diese Studie
X: 38317342C>T	1	RP	J	RPGR	c.593G>A	p.(Gly198Glu)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Neidhardt et al. 2008 (18552978)
X: 38318829C>A	1	RP	J	RPGR	c.469G>T	p.(Glu157*)	5	0	0	1 0,98	A (1)			diese Studie
X: 38318919T>C	1	RP	J	RPGR	c.379A>G	p.(Arg127Gly)	4	0	0		D (0,99)	P (0,83)	D (0,03)	Sharon et al. 2000 (10937588)
X: 38318945T>C	1	RP	J	RPGR	c.353A>G	p.(Gln118Arg)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0,04)	diese Studie
X: 38323399C>T	2	RP	J	RPGR	c.154G>A	p.(Gly52Arg)	4,5	0	0	1 0,99	D (0,98)	P (0,47)	T (0,35)	Yesim et al. 2004 (15364249)
X: 38323410G>A	1	RP	N	RPGR	c.143C>T	p.(Ala48Val)	3	0	0		D (0,99)	P (0,68)	T (0,15)	diese Studie
X: 38323525C>A	1	RP	J	RPGR	c.29-1G>T	p.(?), splice	4	0	0	0,99 0,92	D (1)			diese Studie
X: 38323530A>T	1	RP	N	RPGR	c.29-6T>A	p.(?)	3	0	0	0,70 0,56				diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbscSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
X: 38327339C>A	1	RP	J	RPGR	c.28+1G>T	p.(?), splice	5	0	0	1 0,86	D (1)			diese Studie
14: ?	1	RP	N	RPGRIP1	c.2216-3A>G	p.(?)	3	0	0					diese Studie
14: ?	1	RP	N	RPGRIP1	c.3835delGAG	p.(Gly1279del)	4	0,02	0,01					Gerber et al. 2011 (11528500)
14: 21312460A>G	1	RP	N	RPGRIP1	c.1105A>G	p.(Lys369Glu)	3	0	0		D (0,56)	B (0,32)	D (0,01)	diese Studie
14: 21321881G>T	3	LCA	N	RPGRIP1	c.1639G>T	p.(Ala547Ser)	1	19,3 3	23,93		P (0,99)	D (0,99)	T (0,38)	Hameed et al. 2003 (12920076)
14: 21321995C>T	2	RP, LCA	N	RPGRIP1	c.1753C>T	p.(Pro585Ser)	3	0,15	0,28		D (1)	D (0,99)	T (0,14)	Wiszniewski et al. 2011 (21153841)
14: 21324622G>T	1	LCA	N	RPGRIP1	c.1767G>T	p.(Gln589His)	2	0,31	0,5		D (1)	P (0,77)	D (0)	Zernant et al. 2005 (16123401)
14: 21324876C>A	1	LCA	J	RPGRIP1	c.2021C>A	p.(Pro674His)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Boulanger-Scemama et al. 2015 (26103963)
14: 21326017C>T	1	LCA	N	RPGRIP1	c.2554C>T	p.(Arg852*)	5	0	0		A (1)			Hanein et al. 2004 (15024725)
14: 21343037A>G	1	LCA	N	RPGRIP1	c.3341A>G	p.(Asp1114Gly)	2	0,88	0,29	0 0,03	A (0)	B (0,04)	T (0,53)	Gerber et al. 2001 (11528500)
14: 21348273G>A	1	LCA	N	RPGRIP1	c.3719G>A	p.(Gly1240Glu)	2	0,72	0,04		D (0,9)	P (0,8)	T (0,05)	diese Studie
2: 233318768G>C	1	RP	N	SAG	c.154G>C	p.(Asp52His)	3	0	0,02		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
2: 233320749G>A	3	RP	N	SAG	c.301G>A	p.(Ala101Thr)	2	0,5	0,66		N (1)	B (0)	T (0,38)	diese Studie
2: 233322949C>T	1	RP	N	SAG	c.379C>T	p.(Pro127Ser)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	T (0,05)	diese Studie
2: 233342278G>T	1	RP	N	SAG	c.1054G>T	p.(Ala352Ser)	3	0	0		N (1)	B (0,09)	T (0,87)	diese Studie
1: 156156431C>A	1	RP	N	SEMA4A	c.157C>A	p.(Leu53Ile)	3	0	0		N (1)	B (0,05)	T (0,25)	diese Studie
1: 156158410G>A	1	RP	N	SEMA4A	c.386G>A	p.(Arg129His)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
1: 156158750C>T	1	RP	N	SEMA4A	c.494C>T	p.(Ser165Leu)	3	0	0,01		N (1)	B (0)	T (0,79)	diese Studie
1: 156160466A>G	1	RP	N	SEMA4A	c.592A>G	p.(Met198Val)	3	0	0,01		D (0,99)	B (0,03)	T (1)	diese Studie
1: 156176749T>C	1	RP	N	SEMA4A	c.2038T>C	p.(Tyr680His)	3	0,01	0,03		D (0,99)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
1: 156176849G>A	2	RP	N	SEMA4A	c.2138G>A	p.(Arg713Gln)	1	3,52	4,47		P (0,23)	B (0,02)	T (0,35)	Abid et al. 2006 (16199541)
2: 96278368A>G	1	RP	N	SNRNP200	c.5489-10T>C	p.(?)	3	0	0	0 0				diese Studie
2: 96278689C>T	1	RP	N	SNRNP200	c.5346G>A	p.(=)	3	0	0					diese Studie
2: 96281842T>A	1	RP	N	SNRNP200	c.4996A>T	p.(Thr1666Ser)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
2: 96281895C>T	1	RP	N	SNRNP200	c.4943G>A	p.(Arg1648Gln)	3	0,01	0,02		D (1)	B (0,21)	T (0,08)	diese Studie
2: 96287968G>A	1	RP	J	SNRNP200	c.3260C>T	p.(Ser1087Leu)	4	0	0	0,98 0,81	D (1)	D (0,91)	D (0)	Zhao et al. 2009 (19878916)
2: 96288742T>C	1	RP	N	SNRNP200	c.3179A>G	p.(Asn1060Ser)	3	0	0		D (1)	P (0,49)	D (0,01)	diese Studie
2: 96289239G>A	1	RP	N	SNRNP200	c.3081C>T	p.(=)	2	0	0					diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
2: 96289315T>C	1	RP	N	SNRNP200	c.3005A>G	p.(Asn1002Ser)	2	0,04	0,09		D (1)	B (0,19)	T (0,06)	diese Studie
2: 96297000C>T	1	RP	N	SNRNP200	c.1448G>A	p.(Arg483Gln)	3	0	0		D (1)	D (0,91)	D (0,01)	diese Studie
14: ?	1	LCA	J	SPATA7	c.332C>T	p.(Arg108*)	5	0	0,0054					Wang et al. 2009 (19268277)
14: ?	1	LCA	J	SPATA7	Del. Exon 8	p.(?)	5	NA						diese Studie
14: 88416717A>G	1	RP	N	SPATA7	c.245A>G	p.(Asp82Gly)	3	0	0,02		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
14: 88416725C>T	1	LCA	J	SPATA7	c.253C>T	p.(Arg85*)	5	0	0		A (1)			Mackay et al. 2011 (21310915)
14: 88426448-88426449->CCCT	1	LCA	J	SPATA7	c.590_593dup	p.(Tyr199Profs*31)	5	0	0					diese Studie
9: 32541536C>T	1	RP	N	TOPORS	c.2989G>A	p.(Asp997Asn)	3	0	0		D (0,76)	P (0,88)	D (0,01)	diese Studie
9: 32541966^32541967->A	1	RP	J	TOPORS	c.2558_2559ins T	p.(His855Thrfs*18)	5	0	0					diese Studie
9: 32541968..32541969TC>-	1	RP	J	TOPORS	c.2556_2557del GA	p.(Glu852Aspfs*20)	5	0	0					Chakarova et al. 2007 (17924349)
9: 32543000T>C	1	RP	N	TOPORS	c.1525A>G	p.(Lys509Glu)	2	0	0,01		D (0,67)	B (0,05)	T (0,2)	diese Studie
9: 32543969T>C	1	RP	N	TOPORS	c.556A>G	p.(Arg186Gly)	3	0	0		D (0,99)	D (0,99)	T (0,06)	diese Studie
9: 32550875G>A	1	RP	N	TOPORS	c.97C>T	p.(Arg33Trp)	3	0	0		D (1)	D (0,98)	D (0)	diese Studie
14: ?	1	RP	J	TTC8	c.909G>C	p.(Glu303Asp)	4	0	0	1 0,94	D (1)	D (0,98)	T (0,55)	diese Studie
14: ?	1	RP	N	TTC8	c.957G>C	p.(Glu319Asp)	3	0	0		D (1)	D (0,98)	T (0,55)	diese Studie
14: 88861246-88861247->TGAC	1	RP	N	TTC8	c.874_877dup	p.(Ala293Aspfs*12)	5	0	0					diese Studie
14: 88870051G>T	1	RP	N	TTC8	c.910-8G>T	p.(?)	3	0	0	0 0				diese Studie
14: 88875095A>G	1	RP	N	TTC8	c.1417A>G	p.(Thr473Ala)	3	0,01	0,01		N (1)	B (0)	T (0,19)	diese Studie
14: 88877326G>C	1	RP	N	TTC8	c.1464G>C	p.(=)	1	0,39	0,52					diese Studie
?	1	RP	N	TTLL5	c.3436T>G	p.(Tyr1146Asp)	3	0	0,0009		D (0,99)	D (0,97)	T (1)	diese Studie
8: 63066056G>A	1	RP	N	TTPA	c.400C>T	p.(Arg134*)	5	0	0		A (1)			Cavalier et al. 1998 (9463307)
6: ?	1	RP	N	TULP1	c.1486G>A	p.(Ala496Thr)	3	0,09	0,072		P (1)	B (0,04)	T (0,58)	Gu et al. 1998 (9660588)
6: 35498466G>T	1	RP	J	TULP1	c.1496-6C>A	p.(?)	4	0	0,02	0 0,42				Gu et al. 1998 (9660588)
6: 35499978-35499979->A	1	RP	N	TULP1	c.1495+2dupT	p.(?)	5	0	0					Abbasi et al. 2008 (18432314)
6: 35500100A>G	1	RP	N	TULP1	c.1376T>C	p.(Ile459Thr)	3	0,04	0,01		D (1)	P (0,81)	T (0,1)	Wang et al. 2014 (24154662)
6: 35503564G>A	1	RP	J	TULP1	c.1318C>T	p.(Arg440*)	5	0	0		A (1)			Wang et al. 2015 (26047050)
6: 35503585C>T	1	RP	N	TULP1	c.1297G>A	p.(Glu433Lys)	3	0,04	0,01		D (1)	B (0,02)	T (0,11)	diese Studie
6: 35503626C>T	1	RP	J	TULP1	c.1256G>A	p.(Arg419Gln)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	Patel et al. 2016 (26355662)

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbscSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
6: 35503763G>A	1	RP	J	TULP1	c.1198C>T	p.(Arg400Trp)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Hanein et al. 2004 (15024725)
6: 35503771G>A	1	RP	N	TULP1	c.1190C>T	p.(Ala397Val)	3	0	0		N (1)	B (0,01)	T (0,13)	diese Studie
6: 35505751C>A	1	RP	J	TULP1	c.1102G>T	p.(Gly368Trp)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Hanein et al. 2004 (15024725)
6: 35505772G>A	1	RP	J	TULP1	c.1081C>T	p.(Arg361*)	5	0	0		A (1)			Glöckle et al. 2014 (23591405)
6: 35505843A>G	1	RP	J	TULP1	c.1010T>C	p.(Leu227Ser)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
6: 35506002C>A	1	RP	J	TULP1	c.999+1G>T	p.(?), splice	5	0	0	1 0,85	D (1)			diese Studie
6: 35506085C>T	1	RP	N	TULP1	c.917G>A	p.(Arg306His)	3	0	0		D (0,99)	P (0,84)	T (0,05)	diese Studie
6: 35506101G>C	2	RP	N	TULP1	c.901C>G	p.(Gln301Glu)	3	0,02	0,05		D (1)	B (0,02)	T (0,05)	diese Studie
6: 35506149G>C	1	RP	N	TULP1	c.853C>G	p.(Pro285Ala)	3	0	0		N (0,92)	B (0,03)	T (0,06)	diese Studie
6: 35509234C>A	5	RP	N	TULP1	c.797G>T	p.(Gly266Val)	3	0,08	0,14		D (1)	D (0,97)	D (0,01)	diese Studie
6: 35509241G>A	1	RP	J	TULP1	c.790C>T	p.(Gln264*)	5	0	0		A (1)			diese Studie
6: 35509632A>G	1	RP	J	TULP1	c.718+2T>C	p.(?), splice	5	0	0	0,99 0,67	D (1)			den Hollander et al. 2007 (18055821)
6: 35509890G>A	1	RP	N	TULP1	c.538C>T	p.(Arg10Cys)	3	0	0,01		N (1)	P (0,86)	D (0)	diese Studie
6: 35511646A>G	1	RP	J	TULP1	c.349+2T>C	p.(?), splice	5	0	0	1 0,97	D (1)			diese Studie
6: 35512650G>A	1	RP	N	TULP1	c.88C>T	p.(Arg30Cys)	3	0	0		D (0,99)	D (0,99)	D (0,02)	diese Studie
11: 17527015C>T	1	USH	J	USH1C	c.521+1G>A	p.(?), splice	4	0	0	1 0,95	D (1)			diese Studie
1: ?	1	USH	J	USH2A	c.12428C>A	p.(Ser4143*)	5	0	0					diese Studie
1: ?	1	USH	N	USH2A	c.15505G>A	p.(Val5169Ile)	3	0	0					diese Studie
1: ?	1	RP	J	USH2A	c.2710_2720dup	p.(Leu908Profs*63)	5	0	0					Pierrache et al. 2016 (26927203)
1: ?	1	RP	N	USH2A	c.6463G>T	p.(Asp2155Tyr)	3	0	0		D (1)	P (0,98)	D (0)	diese Studie
1: ?	1	RP	J	USH2A	c.11816_11822dup	p.(Val3942Ilefs*7)	4	0	0					diese Studie
1: ?	1	RP	N	USH2A	c.10190_10191delAA	p.(Lys2297Argfs*20)	5	0	0					McGee et al. 2010 (20507924)
1: ?	1	RP	N	USH2A	c.13335_13347del13insG	p.(Glu4445_Ser4449 del)	4	0	0					McGee et al. 2010 (20507924)
1: ?	1	RP	N	USH2A	c.775_776delAG	p.(Ser259Phefs*63)	4	0	0					Seyedahmadi et al. 2004 (15325563)
1: ?	1	RP	N	USH2A	c.7685T>C	p.(Val2562Ala)	2	0,92	0,92		P (1)	B (0)	T (0,44)	Pierrache et al. 2016 (26927203)
1: ?	1	USH	J	USH2A	Del. Exon 34-38	p.(?)	5	NA						diese Studie
1: ?	1	USH	J	USH2A	Del. Exon 14	p.(?)	5	NA						Glöckle et al. 2014 (23591405)
1: ?	1	RP	J	USH2A	Dup. Ex 42-44	p.(?)	5	NA						diese Studie
1: ?	1	RP	J	USH2A	Dup. Ex 4-31	p.(?)	5	NA						diese Studie
1: ?	1	RP	J	USH2A	Del. Ex15-21	p.(?)	5	NA						diese Studie
1: ?	1	RP, USH	J	USH2A	Del. Ex 22-24	p.(?)	5	NA						Krawitz et al. 2014 (25333064)
1: 215628900C>T	1	RP	N	USH2A	c.15433G>A	p.(Val5145Ile)	2	0,28	0,5		D (0,84)	B (0,04)	D	Glöckle et al. 2014 (23591405)

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbscSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
													(0,03)	
1: 215628964G>A	1	RP	N	USH2A	c.15369C>T	p.(=)	2	0	0					diese Studie
1: 215634667G>A	1	USH	N	USH2A	c.15089C>T	p.(Ser5030Leu)	3	0	0		N (1)	B (0)	T (0,51)	diese Studie
1: 215640709C>T	1	RP	N	USH2A	c.14817G>A	p.(=)	2	0	0					diese Studie
1: 215647560G>A	2	RP	N	USH2A	c.14753C>T	p.(Thr4918Met)	3	0,1	0,17		N (0,95)	P (0,88)	D (0)	diese Studie
1: 215647649C>T	1	RP	N	USH2A	c.14664G>A	p.(=)	2	0,07	0,12					diese Studie
1: 215647688G>A	1	RP	N	USH2A	c.14625C>T	p.(=)	2	0	0					diese Studie
1: 215648657G>A	1	RP	J	USH2A	c.14453C>T	p.(Pro4818Leu)	4	0	0,01		D (1)	D (0,99)	D (0)	Aller et al. 2006 (17085681)
1: 215648726A>C	1	RP	J	USH2A	c.14384T>G	p.(Leu4795Arg)	4	0	0		D (1)	D (0,96)	D (0)	Dreyer et al. 2008 (18273898)
1: 215650643G>A	1	RP	N	USH2A	c.14292C>T	p.(=)	2	0	0,01					diese Studie
1: 215650716G>T	1	RP	J	USH2A	c.14219C>A	p.(Ala4740Asp)	4	0	0,01		D (1)	P (0,79)	D (0,01)	Licastro et al. 2012 (22952768)
1: 215670974G>A	2	USH	J	USH2A	c.14131C>T	p.(Gln4711*)	5	0	0	0,99 0,75	A (1)			McGee et al. 2010 (20507924)
1: 215671031C>T	4	RP, USH	N	USH2A	c.14074G>A	p.(Gly4692Arg)	2	0,5	0,79		D (0,97)	D (0,98)	D (0,04)	Leijendeckers et al. 2009 (19129697)
1: 215671126G>T	1	RP	N	USH2A	c.13979C>A	p.(Pro4660Gln)	3	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
1: 215671283G>A	2	USH	J	USH2A	c.13822C>T	p.(Arg4608*)	5	0	0		A (1)			Dreyer et al. 2008 (18273898)
1: 215674202C>G	1	RP	N	USH2A	c.13709G>C	p.(Arg4570Pro)	3	0	0		D (0,9)	D (0,95)	D (0,01)	diese Studie
1: 215674341T>C	1	RP	N	USH2A	c.13570A>G	p.(Lys4524Glu)	3	0	0		N (1)	P (0,47)	T (0,35)	diese Studie
1: 215674564- 215674569AGAGTC >-	2	RP	J	USH2A	c.13335_13347d el13insCTTG	p.(Glu4445_Ser4449 delinsAspLeu)	4,5	0	0					McGee et al. 2010 (20507924)
1: 215674595G>A	1	USH	N	USH2A	c.13316C>T	p.(Thr4439Ile)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0,01)	Dreyer et al. 2008 (18273898)
1: 215674648- 215674654AAGGG AG>-	1	RP	J	USH2A	c.13257_13263d el	p.(Phe4419Leufs*2)	5	0	0					Eisenberger et al. 2013 (24265693)
1: 215674901G>A	1	RP	J	USH2A	c.13010C>T	p.(Thr4337Met)	5	0	0		D (1)	D (0,98)	D (0)	Aller et al. 2006 (17085681)
1: 215674957G>T	1	USH	J	USH2A	c.12954C>A	p.(Tyr4318*)	5	0	0		A (1)			Dreyer et al. 2008 (18273898)
1: 215675138G>T	1	USH	N	USH2A	c.12773C>A	p.(Thr4258Lys)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
1: 215675336C>T	2	RP, USH	J	USH2A	c.12575G>A	p.(Arg4192His)	4	0,02	0,01		N (0,83)	B (0,01)	T (0,14)	Avila-Fernandez et al. 2010 (21151602)
1: 215675398A>T	2	RP	N	USH2A	c.12513T>A	p.(=)	2	0	0					diese Studie
1: 215675579G>A	1	RP	N	USH2A	c.12332C>T	p.(Ser4111Phe)	3	0,01	0,02		N (0,99)	B (0,42)	D (0)	diese Studie
1: 215680159C>T	1	RP	J	USH2A	c.12284G>A	p.(Gly4095Asp)	5	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0,01)	Krawitz et al. 2014 (25333064)
1: 215680175G>T	1	RP	J	USH2A	c.12268C>A	p.(Pro4090Thr)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	Glöckle et al. 2014 (23591405)
1: 215680208.. 215680209TC>-	4	RP, USH	J	USH2A	c.12234_12235d elGA	p.(Asn4079Trpfs*19)	5	0	0					Baux et al. 2007 (17405132)

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbscSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
1: 215680351T>C	1	RP	N	USH2A	c.12092A>G	p.(Tyr4031Cys)	3	0	0		N (0,96)	P (0,62)	D (0)	diese Studie
1: 215680378T>C	1	USH	J	USH2A	c.12067-2A>G	p.(?), splice	5	0	0	1 0,93	D (1)			Auslender et al. 2008 (18452394)
1: 215728091T>C	1	RP	N	USH2A	c.12005A>G	p.(Tyr4002Cys)	3	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	diese Studie
1: 215728169G>A	3	RP, USH	N	USH2A	c.11927C>T	p.(Thr3976Met)	3	0,06	0,11		D (0,99)	D (0,98)	T (0,05)	Baux et al. 2007 (17405132)
1: 215728232C>T	28	RP, USH	J	USH2A	c.11864G>A	p.(Trp3955*)	5	0,01	0,02		A (1)			van Wijk et al. 2004 (15015129)
1: 215728233A>G	1	RP	N	USH2A	c.11863T>C	p.(Trp3955Arg)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
1: 215728281C>T	1	RP	N	USH2A	c.11815G>A	p.(Glu3939Lys)	3	0,05	0,08		D (0,99)	B (0,07)	T (0,15)	Tajiguli et al. 2016 (26856745)
1: 215741427A>C	1	RP	N	USH2A	c.11659T>G	p.(Trp3887Gly)	3	0	0		D (1)	D (0,97)	D (0)	diese Studie
1: 215741538C>T	1	RP	J	USH2A	c.11549-1G>A	p.(?), splice	5	0	0	1 0,94	D (1)			Lenassi et al. 2015 (25649381)
1: 215743238G>C	1	LCA	N	USH2A	c.11487C>G	p.(=)	2	0	0					diese Studie
1: 215758592- 215758593->A	1	RP	N	USH2A	c.11389+2dupT	p.(?)	3	0	0					diese Studie
1: 215758642A>G	1	RP	N	USH2A	c.11342T>C	p.(Ile3781Thr)	3	0	0		N (0,99)	B (0,13)	D (0,04)	diese Studie
1: 215758652G>A	1	RP	N	USH2A	c.11332C>T	p.(Pro3778Ser)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0,01)	diese Studie
1: 215758718C>T	2	RP, USH	J	USH2A	c.11266G>A	p.(Gly3756Ser)	4,3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
1: 215758743G>C	1	USH	J	USH2A	c.11241C>G	p.(Tyr3747*)	5	0	0		A (1)			diese Studie
1: 215759700C>G	1	RP	N	USH2A	c.11191G>C	p.(Glu3731Gln)	3	0,06	0,01		N (1)	B (0,19)	T (0,52)	diese Studie
1: 215759735C>T	3	RP	J	USH2A	c.11156G>A	p.(Arg3719His)	4	0	0		D (1)	D (0,92)	D (0,01)	Chen et al. 2014 (25133613)
1: 215759825C>T	1	RP	N	USH2A	c.11066G>A	p.(Arg3689Gln)	3	0	0		N (0,95)	B (0,01)	T (0,13)	diese Studie
1: 215766721G>T	1	RP	J	USH2A	c.11007C>A	p.(Ser3669Arg)	4	0	0		D (0,95)	D (0,95)	D (0)	Neveling et al. 2012 (22334370)
1: 215779923A>G	1	RP	J	USH2A	c.10859T>C	p.(Ile3620Thr)	4	0	0		D (1)	D (0,97)	D (0)	Katagiri et al. 2014 (25268133)
1: 215779930C>T	1	RP	N	USH2A	c.10852G>A	p.(Gly361Ser)	3	0	0		D (1)	D (0,93)	D (0,01)	Miyagawa et al. 2013 (23967202)
1: 215782131A>G	1	USH	N	USH2A	c.10561T>C	p.(Trp3521Arg)	4	0	0		D (0,99)	D (0,9)	D (0)	Dreyer et al. 2008 (18273898)
1: 215782198T>C	1	RP	N	USH2A	c.10586-2A>G	p.(?), splice	5	0	0	1 0,93	D (1)			diese Studie
1: 215782762A>G	9	RP, USH	J	USH2A	c.10561T>C	p.(Trp3521Arg)	4	0	0		D (0,99)	D (0,9)	D (0)	Dreyer et al. 2008 (18273898)
1: 215782843T>C	1	RP	J	USH2A	c.10480A>G	p.(Thr3494Ala)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0,01)	diese Studie
1: 215782873G>A	1	USH	J	USH2A	c.10450C>T	p.(Arg3484*)	5	0	0		A (1)			Dreyer et al. 2008 (18273898)
1: 215782902T>C	1	RP	N	USH2A	c.10421A>G	p.(Tyr3474Cys)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	Eisenberger et al. 2013 (24265693)
1: 215786715C>G	1	RP	J	USH2A	c.10342G>C	p.(Glu3448Gln)	4	0	0		D (1)	D (0,95)	T (0,13)	diese Studie
1: 215786715C>T	2	RP	J	USH2A	c.10342G>A	p.(Glu3448Lys)	4	0	0,01		D (1)	P (0,83)	T (0,12)	Eisenberger et al. 2013 (24265693)
1: 215786798A>G	1	RP	N	USH2A	c.10259T>C	p.(Phe3420Ser)	3	0	0,01		N (1)	B (0)	T	diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbscSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
													(0,75)	
1: 215790168C>T	3	RP	J	USH2A	c.10073G>A	p.(Cys3358Tyr)	4	0,03	0,07		D (1)	D (0,99)	D (0)	McGee et al. 2010 (20507924)
1: 215798981C>T	1	RP	J	USH2A	c.9884G>A	p.(Cys3295Tyr)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
1: 215798994C>T	1	RP	N	USH2A	c.9871G>A	p.(Gly3291Ser)	3	0,02	0,05		N (1)	B (0)	T	Krawitz et al. 2014 (25333064)
													(0,56)	
1: 215799038G>C	1	USH	N	USH2A	c.9827C>G	p.(Ser3276*)	4	0	0		A (1)			diese Studie
1: 215799092C>T	1	RP	N	USH2A	c.9773G>A	p.(Arg3258Gln)	3	0	0		D (0,99)	B (0,3)	D	diese Studie
													(0,01)	
1: 215813862G>A	1	RP	N	USH2A	c.9613C>T	p.(Arg3205Cys)	3	0	0		N (1)	B (0,2)	D	diese Studie
													(0,04)	
1: 215817130A>G	1	USH	N	USH2A	c.9437T>C	p.(Leu3146Pro)	3	0	0		D (1)	P (0,89)	T	diese Studie
													(0,09)	
1: 215817134G>A	1	RP	J	USH2A	c.9433C>T	p.(Leu3145Phe)	4	0	0		N (0,99)	P (0,45)	D	Ge et al. 2015 (26667666)
													(0,02)	
1: 215817143C>A	3	RP, USH	N	USH2A	c.9424G>T	p.(Gly3142*)	5	0	0		A (1)			Baux et al. 2007 (17405132)
1: 215817178..	1	RP	J	USH2A	c.9386_9389del	p.(Asp3129Glyfs*30)	5	0	0					diese Studie
215817181CAAT>-					ATTG									
1: 215838092G>T	2	USH	J	USH2A	c.9270C>A	p.(Cys3090*)	5	0	0		A (1)			McGee et al. 2010 (20507924)
1: 215838100C>T	4	RP	N	USH2A	c.9262G>A	p.(Glu3088Lys)	2	0,58	0,85		D (0,96)	P (0,87)	D	Pierrache et al. 2016 (26927203)
													(0,01)	
1: 215844293C>T	1	RP	N	USH2A	c.9258+1G>A	p.(?), splice	5	0	0	1 0,94	D (1)			diese Studie
1: 215844442C>T	1	USH	N	USH2A	c.9110G>A	p.(Arg3037His)	3	0,09	0,01		D (0,99)	B (0,03)	D	diese Studie
													(0,03)	
1: 215844498T>C	1	RP	J	USH2A	c.9056-2A>G	p.(?), splice	5	0	0	1 0,91	D (1)			Lenassi et al. 2015 (25649381)
1: 215867017C>T	1	RP	J	USH2A	c.8835G>A	p.(Trp2945*)	5	0	0		A (1)			Baux et al. 2014 (24944099)
1: 215867018C>T	1	USH	J	USH2A	c.8834G>A	p.(Trp2945*)	5	0	0		A (1)			McGee et al. 2010 (20507924)
1: 215867062A>C	1	RP	N	USH2A	c.8790T>G	p.(Asn2930Lys)	2	0	0		N (1)	B (0,03)	T (0,2)	diese Studie
1: 215867067C>T	1	RP	N	USH2A	c.8785G>A	p.(Ala2929Thr)	3	0	0		N (1)	B (0,34)	T	diese Studie
													(0,17)	
1: 215867112G>A	1	USH	N	USH2A	c.8740C>T	p.(Arg22914*)	5	0	0		A (1)			McGee et al. 2010 (20507924)
1: 215867142C>T	1	RP	N	USH2A	c.8710G>A	p.(Val2904Ile)	3	0	0,01		D (0,97)	D (0,99)	D	diese Studie
													(0,01)	
1: 215877830G>A	1	USH	N	USH2A	c.8609C>T	p.Pro2870Leu)	3	0,01	0,02		D (1)	D (1)	T	diese Studie
													(0,05)	
1: 215888482G>A	2	USH	J	USH2A	c.8167C>T	p.(Arg2723*)	5	0	0		A (1)			Jaijo et al. 2010 (19683999)
1: 215888698-	1	RP	J	USH2A	c.7950dupC	p.(Asn2651Glnfs*10)	5	0	0					Pierrache et al. 2016 (26927203)
215888699->G														
1: 215888964A>T	1	USH	N	USH2A	c.7685T>A	p.(Val2562Ala)	3	0	0		N (0,81)	P (0,52)	T	diese Studie
													(0,59)	
1: 215891198T>C	3	RP, USH	J	USH2A	c.7595-2144A>G	p.(?)	4,5	0	0					Vaché et al. 2012 (22009552)
1: 215900858T>G	1	RP	N	USH2A	c.7348A>C	p.(Ser2450Arg)	3	0	0		D (0,99)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
1: 215934786T>C	2	RP	N	USH2A	c.7130A>G	p.(Asn2377Ser)	2	0,35	0,49		D (0,57)	B (0,37)	T	Pierrache et al. 2016 (26927203)

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbscSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
													(0,07)	
1: 215965470G>A	1	USH	J	USH2A	c.6967C>T	p.(Arg2323*)	5	0	0		A (1)			Pierrache et al. 2016 (26927203)
1: 215970645C>A	1	RP	J	USH2A	c.6937G>T	p.(Gly2313Cys)	4	0,01	0,02		D (1)	D (1)	D (0)	Sharon et al. 2015 (26261414)
1: 215970747C>G	1	RP	N	USH2A	c.6835G>C	p.(Asp2279His)	3	0	0		D (1)	D (0,97)	D (0,01)	diese Studie
1: 215993155C>A	2	RP	J	USH2A	c.6670G>T	p.(Gly2224Cys)	4	0,03	0,06		D (1)	D (1)	D (0)	Consugar et al. 2015 (25412400)
1: 215998885A>G	2	USH	J	USH2A	c.6657+2T>C	p.(?), splice	4,5	0	0	0,99 0,68	D (1)			diese Studie
1: 215998926T>C	1	RP	N	USH2A	c.6618A>G	p.(=)	3	0	0					diese Studie
1: 215998957C>G	1	USH	N	USH2A	c.6587G>C	p.(Ser2196Thr)	1	1,03	0,04		P (0,08)	B (0,25)	T (0,22)	Jaijo et al. 2010 (19683999)
1: 216046499G>T	1	RP	N	USH2A	c.6257C>A	p.(Thr2086Asn)	3	0,18	0,32		D (0,97)	D (0,99)	D (0,02)	diese Studie
1: 216046516C>A	3	RP, USH	N	USH2A	c.6240G>T	p.(Lys2080Asn)	2	0,58	0,78		N (0,97)	B (0,29)	D (0,04)	Consugar et al. 2015 (25412400)
1: 216048538T>-	1	RP	N	USH2A	c.6159delA	p.(Glu2054Lysfs*10)	5	0	0					Wang et al. 2014 (25097241)
1: 216070175T>C	2	RP	N	USH2A	c.5975A>G	p.(Tyr1992Cys)	2	0,27	0,47		N (1)	B (0,15)	D (0,01)	McGee et al. 2010 (20507924)
1: 216072904G>T	1	USH	N	USH2A	c.5842C>A	p.(Arg1948Ser)	3	0	0		D (1)	D (0,98)	D (0)	diese Studie
1: 216073096C>T	1	RP	J	USH2A	c.5776+1G>A	p.(?), splice	5	0	0	1 0,94	D (1)			Dreyer et al. 2008 (18273898)
1: 216073134C>T	1	RP	N	USH2A	c.5739G>A	p.(=)	2	0	0,01					diese Studie
1: 216078218.. 216078223TTGCTG >-	1	RP	J	USH2A	c.5438_5443del CAGCAA	p.(Ser1813_Ser1815 delinsCys)	4	0	0					diese Studie
1: 216078257T>A	1	USH	J	USH2A	c.5404A>T	p.(Lys1802*)	5	0	0		A (1)			diese Studie
1: 216084817T>C	1	USH	N	USH2A	c.5048A>G	p.(Asn1683Ser)	2	0,01	0		N (1)	B (0,01)	T (0,64)	diese Studie
1: 216089037T>C	2	RP	N	USH2A	c.4861A>G	p.(Ile1621Val)	3	0	0		D (0,99)	D (0,96)	D (0)	diese Studie
1: 216097109G>A	1	RP	J	USH2A	c.4732C>T	p.(Arg1578Cys)	4	0	0		D (1)	B (0,13)	D (0)	Le Quesne Stabej et al. 2012 (22135276)
1: 216097127G>A	4	RP	N	USH2A	c.4714C>T	p.(Leu1572Phe)	2	0,08	0,11		D (0,97)	P (0,88)	D (0,01)	Song et al. 2011 (22025579)
1: 216175319G>A	2	RP, USH	N	USH2A	c.4560C>T	p.(=)	2	0,25	0,39					diese Studie
1: 216190204T>C	1	RP	N	USH2A	c.4396+19A>G	p.(?)	2	0,01	0,03					diese Studie
1: 216190238G>A	1	USH	J	USH2A	c.4381C>T	p.(Gln1461*)	5	0	0		A (1)			Cremers et al. 2007 (16963483)
1: 216190315T>G	1	RP	N	USH2A	c.4304A>C	p.(Lys1435Thr)	3	0	0		D (0,92)	P (0,88)	D (0,04)	diese Studie
1: 216196553C>A	1	RP	J	USH2A	c.4251G>T	p.(Gln1417His)	4	0	0	1 0,99	D (1)	B (0,06)	D (0,03)	Cremers et al. 2007 (16963483)
1: 216196698G>A	1	RP	N	USH2A	c.4106C>T	p.(Ser1369Leu)	3	0,01	0,02		N (1)	B (0,03)	T (0,5)	Cremers et al. 2007 (16963483)
1: 216198345- 216198363CAGAA GACACACTTCCAG	1	RP	J	USH2A	c.4033_4051del	p.(Ala1345Profs*15)	5	0	0					diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
C>-														
1: 216198369T>G	1	RP	N	USH2A	c.4027A>C	p.(Asn1343His)	4	0,01	0		D (1)	D (1)	D (0)	Carss et al. 2017 (28041643)
1: 216198455T>C	1	RP	N	USH2A	c.3941A>G	p.(Glu1314Gly)	3	0,01	0,02		D (0,82)	B (0,01)	T (0,14)	diese Studie
1: 216198476G>C	1	USH	J	USH2A	c.3920C>G	p.(Ser1307*)	5	0	0		A (1)			Maubaret et al. 2005 (15823922)
1: 216199887A>T	1	USH	J	USH2A	c.3551T>A	p.(Leu1184*)	4	0	0		A (1)			diese Studie
1: 216199995G>A	1	RP	N	USH2A	c.3443C>T	p.(Pro1148Leu)	3	0	0,02		D (1)	D (0,96)	D (0)	diese Studie
1: 216207412C>T	1	RP	N	USH2A	c.3177G>A	p.(=)	2	0	0,01					diese Studie
1: 216217421G>T	3	RP, USH	N	USH2A	c.3123C>A	p.(His1041Gln)	2,3	0,18	0,25		N (0,7)	D (0,98)	T (0,11)	diese Studie
1: 216217518G>T	2	RP, USH	J	USH2A	c.3026C>A	p.(Ala1009Asp)	3,4	0	0		D (0,97)	D (0,94)	D (0)	diese Studie
1: 216246592A>C	1	RP	J	USH2A	c.2802T>G	p.(Cys934Trp)	4	0,02	0		D (1)	D (1)	D (0)	Xu et al. 2011 (21686329)
1: 216246784G>T	3	USH	J	USH2A	c.2610C>A	p.(Cys870*)	5	0	0		A (1)			Le Quesne Stabej et al. 2012 (22135276)
1: 216246848C>T	1	RP	N	USH2A	c.2546G>A	p.(Cys849Tyr)	3	0,14	0,02		D (1)	D (1)	D (0)	Baux et al. 2014 (24944099)
1: 216246872G>T	4	RP, USH	N	USH2A	c.2522C>A	p.(Ser841Tyr)	2	0,54	0,92		D (1)	D (0,97)	T (0,2)	Jaijo et al. 2010 (19683999)
1: 216246902T>-	1	USH	J	USH2A	c.2492delA	p.(Glu831Glyfs*25)	4	0	0					diese Studie
1: 216247095C>-	48	RP, USH	J	USH2A	c.2299delG	p.(Glu767Serfs*21)	5	0,08	0,1					Eudy et al. 1998 (9624053)
1: 216247098A>G	1	RP	J	USH2A	c.2296T>C	p.(Cys766Arg)	4	0	0,01		D (1)	D (1)	D (0)	Glöckle et al. 2014 (23591405)
1: 216247118C>A	16	RP, USH	J	USH2A	c.2276G>T	p.(Cys759Phe)	4,5	0,1	0,14		A (1)	D (0,99)	D (0)	Rivolta et al. 2000 (10775529)
1: 216247138A>G	3	RP	N	USH2A	c.2256T>C	p.(=)	2	0,08	0,1					diese Studie
1: 216250933C>G	3	RP, USH	N	USH2A	c.2137G>C	p.(Gly713Arg)	1	2,49	1,13		P (0)	D (1)	D (0)	Dreyer et al. 2000 (10909849)
1: 216251018T>C	2	RP	N	USH2A	c.2052A>G	p.(=)	2	0,15	0,09					Weston et al. 2000 (10729113)
1: 216289285C>T	1	RP	N	USH2A	c.1966G>A	p.(Asp656Asn)	3	0,06	0,11		D (0,97)	B (0,05)	T (0,06)	Cremers et al. 2007 (16963483)
1: 216289375G>A	2	RP, USH	J	USH2A	c.1876C>T	p.(Arg626*)	5	0	0		A (1)			Weston et al. 2000 (10729113)
1: 216292291C>T	1	USH	J	USH2A	c.1724G>A	p.(Cys575Tyr)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Bonnet et al. 2011 (21569298)
1: 216292328G>A	1	USH	J	USH2A	c.1687C>T	p.(Gln563*)	5	0	0		A (1)			diese Studie
1: 216292343C>T	1	RP	N	USH2A	c.1672G>A	p.(Asp558Asn)	3	0	0		D (1)	B (0,04)	T (0,34)	diese Studie
1: 216292352G>C	3	RP, USH	N	USH2A	c.1663C>G	p.(Leu555Val)	3	0,12	0,17		D (1)	D (0,99)	D (0,02)	Leroy et al. 2001 (11311042)
1: 216321921A>G	1	USH	N	USH2A	c.1606T>C	p.(Cys536Arg)	4	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	Dreyer et al. 2000 (10909849)
1: 216321971T>C	1	RP	N	USH2A	c.1556A>G	p.(Gln519Arg)	3	0	0,01		D (0,99)	B (0,25)	T (0,09)	diese Studie
1: 216321976T>A	1	USH	N	USH2A	c.1551A>T	p.(Arg517Ser)	3	0	0	0 0,24	D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie
1: 216323511T>A	1	RP	N	USH2A	c.1513A>T	p.(Arg505*)	5	0	0		A (1)			diese Studie
1: 216323585A>G	1	RP	N	USH2A	c.1439T>C	p.(Val480Ala)	3	0,02	0,04		D (1)	B (0,38)	T (0,06)	diese Studie
1: 216323590C>G	2	RP	N	USH2A	c.1434G>C	p.(Glu478Asp)	1	1,12	1,78		D (0,97)	B (0,09)	T (0,15)	Seyedahmadi et al. 2004 (15325563)
1: 216324255T>C	1	USH	N	USH2A	c.1241A>G	p.(Tyr414Cys)	3	0	0		D (1)	D (0,99)	D (0)	diese Studie

Anhang

Genomische Position hg38	n	Phäno- typ	K	Gen	Basen veränderung	Aminosäuren veränderung	B	AF ALL	AF2 NFE	dbscSNV (Splice)	MutT	PolyP2 HVAR	SIFT	HGMD Prim. Publikation
1: 216324269C>T	1	USH	J	USH2A	c.1227G>A	p.(Trp409*)	5	0	0		A (1)			Weston et al. 2000 (10729113)
1: 216324272A>C	1	RP	N	USH2A	c.1224T>G	p.(Asp408Glu)	3	0	0		N (1)	P (0,51)	T (1)	diese Studie
1: 216325379T>C	2	RP	N	USH2A	c.1069A>G	p.(Asn357Asp)	2	0	0		N (1)	B (0,11)	T (0,66)	diese Studie
1: 216325499G>T	3	RP, USH	J	USH2A	c.949C>A	p.(=)	4	0	0,01					Pennings et al. 2004 (15241801)
1: 216325524- 216325525->TGCC	11	RP, USH	J	USH2A	c.920_923dupG CCA	p.(His308Glnfs*16)	5	0,01	0,01					Weston et al. 2000 (10729113)
1: 216325540C>T	1	RP	J	USH2A	c.908G>A	p.(Arg303His)	4	0	0,01		D (1)	D (0,99)	D (0,03)	Yan et al. 2009 (19881469)
1: 216327611G>C	1	LCA	J	USH2A	c.828C>G	p.(Tyr276*)	5	0	0		A (1)			Glöckle et al. 2014 (23591405)
1: 216327637C>T	1	USH	N	USH2A	c.802G>A	p.(Gly268Arg)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Dreyer et al. 2008 (18273898)
1: 216327644.. 216327647CTGC>-	1	RP	J	USH2A	c.792_795delGC AG	p.(Glu264Aspfs*71)	5	0	0					diese Studie
1: 216365049C>T	3	RP	N	USH2A	c.688G>A	p.(Val230Met)	1	1,46	1,87		N (1)	P (0,47)	T (0,11)	Dreyer et al. 2000 (10909849)
1: 216365084A>T	10	USH	J	USH2A	c.653T>A	p.(Val218Glu)	4	0	0,01	0,65 0,42	D (1)	D (0,99)	D (0)	Leroy et al. 2001 (11311042)
1: 216418600G>T	1	RP	N	USH2A	c.565C>A	p.(Arg189Ser)	3	0	0		D (0,98)	D (0,95)	D (0)	diese Studie
1: 216418693C>T	2	USH	J	USH2A	c.486-14G>A	p.(?)	4	0	0					Le Guédard-Méreuze et al. 2010 (20052763)
1: 216422105A>C	1	USH	N	USH2A	c.232T>G	p.(Phe78Val)	3	0	0		N (1)	B (0)	T (0,68)	diese Studie
1: 216422161C>T	1	RP	N	USH2A	c.176G>A	p.(Gly59Glu)	4	0	0		D (1)	D (1)	D (0)	Glöckle et al. 2014 (23591405)
1: 216422282T>-	1	RP	J	USH2A	c.55delA	p.(Met19Cysfs*2)	5	0	0					diese Studie
11: 46705078C>-	1	RP	N	ZNF408	c.1378delC	p.(Gln460Argfs*28)	3	0	0					diese Studie
11: 46705124G>A	1	RP	N	ZNF408	c.1424G>A	p.(Arg475Gln)	3	0	0		N (1)	B (0,01)	T (0,05)	diese Studie
2: 27377916G>A	1	USH	N	ZNF513	c.1255C>T	p.(Pro419Ser)	3	0	0		D (0,99)	P (0,58)	T (0,41)	diese Studie
2: 27378479G>A	1	USH	N	ZNF513	c.787C>T	p.(Arg263Trp)	3	0	0,01		D (0,97)	B (0,16)	T (0,15)	diese Studie

Die Tabelle beinhaltet alle neu bewerteten Varianten, wobei mehrfach vorkommende Varianten nur einmal aufgelistet wurden. Spalte 1 gibt die genomische Position nach hg38 an. Dabei steht das Chromosom zuerst und anschließend die Basenposition. In einigen Fällen war es nicht möglich die genomische Position per Computeralgorithmus zu ermitteln, in diesen Fällen wurde das Feld mit „?“ markiert. Die Häufigkeit einer Variante innerhalb der Kohorte wurde in Spalte 2 („n“) aufführt, falls eine Variante homozygot vorlag, wurde sie trotzdem nur einfach gezählt. Die Spalte „Phänotyp“ gibt an, an welcher Erkrankung die Patienten mit der entsprechenden Mutation leiden. Spalte „K“ steht für Krankheitsauslösend, dabei wird mit J „Ja“ oder N „Nein“ angegeben, ob die Variante als wahrscheinlich krankheitsverursachend gilt. Im Fall von N handelt es sich um Varianten, die zusätzlich identifiziert wurden oder es herrscht Unklarheit bezüglich der Relevanz der Variante. In der Spalte „Gen“ wird das Gensymbol angegeben, die entsprechende Referenzsequenz wurde bereits in Anhang B genannt. Zur besseren

Anhang

Handhabung wurde auch die Position der kodierenden Base und Aminosäure angegeben. „Be“ steht für Bewertung, alle Varianten erhalten eine Bewertung nach ACMG von 1-5, da das Bewertungsmuster ein patientenbezogenes System darstellt, kann es bei der Kombination von unterschiedlich auftretenden Varianten zu unterschiedlichen Bewertungen der selben Variante kommen, die unterschiedlichen Bewertungen sind alle aufgeführt. Zwei ABCA4-Varianten stellen eine Ausnahme dar: ABCA4 Asn1868Leu mit den Bewertungen „hypo“ (hypomorphes Allel, Pathogenität abhängig von den in trans befindlichen Varianten, keine pauschale Aussage über ACMG-Klassifikation möglich) und Gly863Ala mit der Bewertung „ab.“ Abhängig von weiteren auftretenden Varianten (falls zusammen mit ABCA4 c.5603 in cis, dann als pathogen anzusehen, sonst benigne). Zu einer genaueren Beschreibung von Spalten dbSNV, MutT (MutationTaster), PolyP2 (Polyphen2 HVAR) und SIFT vergleiche die Erläuterung von Tabelle 7 im Hauptteil. In der Spalte ganz rechts wird die von HGMD genannte Primärpublikation mit Erstautor und Erscheinungsjahr genannt. In Klammern wurde die von *Pubmed* vergebenen Identifikationsnummer genannt. Die in der Tabelle angegebenen Quellen finden sich nicht im Literaturverzeichnis, sondern werden per Pubmed-ID ausgewiesen.

10 Literaturverzeichnis

- Abu Safieh, L.; Aldahmesh, M. A.; Shamseldin, H.; Hashem, M.; Shaheen, R.; Alkuraya, H. et al. (2010): Clinical and molecular characterisation of Bardet-Biedl syndrome in consanguineous populations: the power of homozygosity mapping. In: *Journal of Medical Genetics* 47 (4), S. 236–241. DOI: 10.1136/jmg.2009.070755.
- Abu-Safieh, Leen; Alrashed, May; Anazi, Shamsa; Alkuraya, Hisham; Khan, Arif O.; Al-Owain, Mohammed et al. (2013): Autozygome-guided exome sequencing in retinal dystrophy patients reveals pathogenetic mutations and novel candidate disease genes. In: *Genome Research* 23 (2), S. 236–247. DOI: 10.1101/gr.144105.112.
- Adato, Avital; Vreugde, Sarah; Joensuu, Tarja; Avidan, Nili; Hamalainen, Riikka; Belenkiy, Olga et al. (2002): USH3A transcripts encode clarin-1, a four-transmembrane-domain protein with a possible role in sensory synapses. In: *European Journal of Human Genetics* 10 (6), S. 339–350. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200831.
- Aldahmesh, Mohammed A.; Safieh, Leen Abu; Alkuraya, Hisham; Al-Rajhi, Ali; Shamseldin, Hanan; Hashem, Mais et al. (2009): Molecular characterization of retinitis pigmentosa in Saudi Arabia. In: *Molecular vision* 15, S. 2464–2469. Online verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19956407>.
- Alexandridis, Evangelos; Krastel, Hermann (1997): Erworbene Retinopathien: Phänokopien, Pseudo-Retinitis pigmentosa. In: *Elektrodiagnostik in der Ophthalmologie*, S. 130–136. DOI: 10.1007/978-3-642-60810-0_11.
- AMBOSS GmbH. Abbildung Retina, Kapitel Auge und Orbita (2024). Online verfügbar unter <https://next.amboss.com/de/search?q=Retina&v=overview&m=04Ye36>, zuletzt aktualisiert am 22.05.2024, zuletzt geprüft am 22.05.2024.
- Amendola, Laura M.; Jarvik, Gail P.; Leo, Michael C.; McLaughlin, Heather M.; Akkari, Yassmine; Amaral, Michelle D. et al. (2016): Performance of ACMG-AMP Variant-Interpretation Guidelines among Nine Laboratories in the Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium. In: *The American Journal of Human Genetics* 98 (6), S. 1067–1076. DOI: 10.1016/J.AJHG.2016.03.024.

- Ammann, F.; Klein, D.; Franceschetti, A. (1965): Genetic and epidemiological investigations on pigmentary degeneration of the retina and allied disorders in Switzerland. In: *Journal of the Neurological Sciences* 2 (2), S. 183–196. DOI: 10.1016/0022-510X(65)90079-1.
- Angius, Andrea; Uva, Paolo; Buers, Insa; Oppo, Manuela; Puddu, Alessandro; Onano, Stefano et al. (2016): Bi-allelic Mutations in KLHL7 Cause a Crisponi/CISS1-like Phenotype Associated with Early-Onset Retinitis Pigmentosa. In: *American journal of human genetics* 99 (1), S. 236–245. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.05.026.
- Arcot Sadagopan, Karthikeyan; Battista, Robert; Keep, Rosanne B.; Capasso, Jenina E.; Levin, Alex V. (2015): Autosomal-dominant Leber Congenital Amaurosis Caused by a Heterozygous CRX Mutation in a Father and Son. In: *Ophthalmic genetics* 36 (2), S. 156–159. DOI: 10.3109/13816810.2013.838273.
- Ascari, Giulia; Peelman, Frank; Farinelli, Pietro; Rosseel, Toon; Lambrechts, Nina; Wunderlich, Kirsten A. et al. (2020): Functional characterization of the first missense variant in CEP78, a founder allele associated with cone-rod dystrophy, hearing loss, and reduced male fertility. In: *Human Mutation* 41 (5), S. 998–1011. DOI: 10.1002/humu.23993.
- Bandah-Rozenfeld, Dikla; Collin, Rob W. J.; Banin, Eyal; van den Born, L Ingeborgh; Coene, Karlien L. M.; Siemiatkowska, Anna M. et al. (2010): Mutations in IMPG2, encoding interphotoreceptor matrix proteoglycan 2, cause autosomal-recessive retinitis pigmentosa. In: *American journal of human genetics* 87 (2), S. 199–208. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.07.004.
- Baylor, D. A.; Lamb, T. D.; Yau, K. W. (1979): Responses of retinal rods to single photons. In: *The Journal of physiology* 288, S. 613–634. Online verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/112243>.
- Benjamini, Yuval; Speed, Terence P. (2012): Summarizing and correcting the GC content bias in high-throughput sequencing. In: *Nucleic Acids Research* 40 (10), e72. DOI: 10.1093/nar/gks001.
- Berger, Wolfgang; Kloeckener-Gruissem, Barbara; Neidhardt, John (2010): The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. In: *Progress in Retinal and Eye Research* 29 (5), S. 335–375. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2010.03.004.

- Berson, Eliot L.; Rosner, Bernard; Sandberg, Michael A.; Weigel-DiFranco, Carol; Brockhurst, Robert J.; Hayes, K. C. et al. (2010): Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 128 (4), S. 403–411. DOI: 10.1001/archophthalmol.2010.32.
- Bhatia, Sofia; Goyal, Shiwali; Singh, Indu R.; Singh, Daljit; Vanita, Vanita (2018): A novel mutation in the PRPF31 in a North Indian adRP family with incomplete penetrance. In: *Documenta Ophthalmologica* 137 (2), S. 103–119. DOI: 10.1007/s10633-018-9654-x.
- Bianchi, Marzia; Crinelli, Rita; Serafini, Giordano; Giammarini, Camilla; Magnani, Mauro (1997): Molecular bases of hexokinase deficiency. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1360 (3), S. 211–221. DOI: 10.1016/S0925-4439(96)00080-4.
- Birtel, Johannes; Gliem, Martin; Mangold, Elisabeth; Müller, Philipp L.; Holz, Frank G.; Neuhaus, Christine et al. (2018): Next-generation sequencing identifies unexpected genotype-phenotype correlations in patients with retinitis pigmentosa. In: *Plos One* 13 (12), e0207958-e0207958. DOI: 10.1371/journal.pone.0207958.
- Biswas, Pooja; Villanueva, Adda L.; Soto-Hermida, Angel; Duncan, Jacque L.; Matsui, Hiroko; Borooah, Shyamanga et al. (2021): Deciphering the genetic architecture and ethnographic distribution of IRD in three ethnic populations by whole genome sequence analysis. In: *PLOS Genetics* 17 (10), e1009848. DOI: 10.1371/journal.pgen.1009848.
- Bolz, H. J. (2018): Genetische Diagnostik von Netzhautdystrophien. In: *Der Ophthalmologe*, S. 1028–1034. DOI: 10.1007/s00347-018-0762-5.
- Bonnet, Crystel; Riahi, Zied; Chantot-Bastaraud, Sandra; Smagghe, Luce; Letexier, Mélanie; Marcaillou, Charles et al. (2016): An innovative strategy for the molecular diagnosis of Usher syndrome identifies causal biallelic mutations in 93% of European patients. In: *European Journal of Human Genetics* 24 (12), S. 1730–1738. DOI: 10.1038/ejhg.2016.99.
- Boughman, J. A.; Vernon, M.; Shaver, K. A. (1983): Usher syndrome: Definition and estimate of prevalence from two high-risk populations. In: *Journal of Chronic Diseases* 36 (8), S. 595–603. DOI: 10.1016/0021-9681(83)90147-9.

- Bourne, Rupert R. A.; Flaxman, Seth R.; Braithwaite, Tasanee; Cicinelli, Maria V.; Das, Aditi; Jonas, Jost B. et al. (2017): Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. In: *The Lancet Global Health* 5 (9), e888-e897. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30293-0.
- Bovi dos Santos, Gabrieli; Lima-Vasconcellos, Théo Henrique de; Móvio, Marília Inês; Birbrair, Alexander; Del Debbio, Carolina Beltrame; Kihara, Alexandre Hiroaki (2024): New Perspectives in Stem Cell Transplantation and Associated Therapies to Treat Retinal Diseases: From Gene Editing to 3D Bioprinting. In: *Stem Cell Rev and Rep* 20 (3), S. 722–737. DOI: 10.1007/s12015-024-10689-4.
- Brar, Anand Singh; Parameswarappa, Deepika C.; Takkar, Brijesh; Narayanan, Raja; Jalali, Subhadra; Mandal, Sohini et al. (2024): Gene Therapy for Inherited Retinal Diseases: From Laboratory Bench to Patient Bedside and Beyond. In: *Ophthalmology and Therapy* 13 (1), S. 21–50. DOI: 10.1007/s40123-023-00862-2.
- Breuer, Debra K.; Yashar, Beverly M.; Filippova, Elena; Hiriyan, Suja; Lyons, Robert H.; Mears, Alan J. et al. (2002): A Comprehensive Mutation Analysis of RP2 and RPGR in a North American Cohort of Families with X-Linked Retinitis Pigmentosa. In: *American journal of human genetics* 70 (6), S. 1545. DOI: 10.1086/340848.
- Britten-Jones, Alexis Ceecee; Gocuk, Sena A.; Goh, Kai Lyn; Huq, Aamira; Edwards, Thomas L.; Ayton, Lauren N. (2023): The Diagnostic Yield of Next Generation Sequencing in Inherited Retinal Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *American Journal of Ophthalmology* 249, S. 57–73. DOI: 10.1016/j.ajo.2022.12.027.
- Britten-Jones, Alexis Ceecee; Schultz, Joshua; Mack, Heather G.; Kearns, Lisa S.; Huq, Aamira J.; Ruddle, Jonathan B. et al. (2024): Patient experiences and perceived value of genetic testing in inherited retinal diseases: a cross-sectional survey. In: *Sci Rep* 14 (1), S. 5403. DOI: 10.1038/s41598-024-56121-2.
- Bruijn, Suzanne E. de; Rodenburg, Kim; Corominas, Jordi; Ben-Yosef, Tamar; Reurink, Janine; Kremer, Hannie et al. (2023): Optical genome mapping and revisiting short-read genome sequencing data reveal previously overlooked

- structural variants disrupting retinal disease-associated genes. In: *Genetics in Medicine* 25 (3), S. 100345. DOI: 10.1016/j.gim.2022.11.013.
- Brunk, Kathrin; Zhu, Mei; Bärenz, Felix; Kratz, Anne-Sophie; Haselmann-Weiss, Uta; Antony, Claude; Hoffmann, Ingrid (2016): Cep78 is a new centriolar protein involved in Plk4-induced centriole overduplication. In: *Journal of cell science* 129 (14), S. 2713–2718. DOI: 10.1242/jcs.184093.
- Bujakowska, Kinga M.; Fernandez-Godino, Rosario; Place, Emily; Consugar, Mark; Navarro-Gomez, Daniel; White, Joseph et al. (2017a): Copy-number variation is an important contributor to the genetic causality of inherited retinal degenerations. In: *Genetics in Medicine* 19 (6), S. 643–651. DOI: 10.1038/gim.2016.158.
- Bujakowska, Kinga M.; Liu, Qin; Pierce, Eric A. (2017b): Photoreceptor Cilia and Retinal Ciliopathies. In: *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 9 (10). DOI: 10.1101/cshperspect.a028274.
- Bujakowska, Kinga M.; Zhang, Qi; Siemiatkowska, Anna M.; Liu, Qin; Place, Emily; Falk, Marni J. et al. (2015): Mutations in IFT172 cause isolated retinal degeneration and Bardet–Biedl syndrome. In: *Human Molecular Genetics* 24 (1), S. 230–242. DOI: 10.1093/hmg/ddu441.
- Bundey, S.; Crews, S. J. (1984): A study of retinitis pigmentosa in the City of Birmingham. I Prevalence. In: *Journal of Medical Genetics* 21 (6), S. 417. DOI: 10.1136/JMG.21.6.417.
- Bunker, Clareann H.; Berson, Eliot L.; Bromley, William C.; Hayes, Robert P.; Roderick, Thomas H. (1984): Prevalence of Retinitis Pigmentosa in Maine. In: *American Journal of Ophthalmology* 97 (3), S. 357–365. DOI: 10.1016/0002-9394(84)90636-6.
- Carss, Keren; Arno, Gavin; Erwood, Marie; Stephens, Jonathan; Sanchis-Juan, Alba; Hull, Sarah et al. (2017): Comprehensive Rare Variant Analysis via Whole-Genome Sequencing to Determine the Molecular Pathology of Inherited Retinal Disease. In: *American journal of human genetics* 100 (1), S. 75–90. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.12.003.
- Castro-Miró, Marta de; Tonda, Raul; Escudero-Ferruz, Paula; Andrés, Rosa; Mayor-Lorenzo, Andrés; Castro, Joaquín et al. (2016): Novel Candidate Genes and a Wide Spectrum of Structural and Point Mutations Responsible for Inherited

- Retinal Dystrophies Revealed by Exome Sequencing. In: *PLoS ONE* 11 (12), e0168966. DOI: 10.1371/journal.pone.0168966.
- Cehajic-Kapetanovic, Jasmina; Xue, Kanmin; La Martinez-Fernandez de Camara, Cristina; Nanda, Anika; Davies, Alexandra; Wood, Laura J. et al. (2020): Initial results from a first-in-human gene therapy trial on X-linked retinitis pigmentosa caused by mutations in RPGR. In: *Nat Med* 26 (3), S. 354–359. DOI: 10.1038/s41591-020-0763-1.
- Chen, Yen-Chun; Liu, Tsunglin; Yu, Chun-Hui; Chiang, Tzen-Yuh; Hwang, Chi-Chuan (2013): Effects of GC bias in next-generation-sequencing data on de novo genome assembly. In: *Plos One* 8 (4), e62856. DOI: 10.1371/journal.pone.0062856.
- Chiang, Annie P.; Nishimura, Darryl; Searby, Charles; Elbedour, Khalil; Carmi, Rivka; Ferguson, Amanda L. et al. (2004): Comparative genomic analysis identifies an ADP-ribosylation factor-like gene as the cause of Bardet-Biedl syndrome (BBS3). In: *American journal of human genetics* 75 (3), S. 475–484. DOI: 10.1086/423903.
- Chou, Hui-Ting; Apelt, Luise; Farrell, Daniel P.; White, Susan Roehl; Woodsmith, Jonathan; Svetlov, Vladimir et al. (2019): The Molecular Architecture of Native BBSome Obtained by an Integrated Structural Approach. In: *Structure* 27 (9), 1384-1394.e4. DOI: 10.1016/j.str.2019.06.006.
- Cideciyan, Artur V.; Jacobson, Samuel G.; Drack, Arlene V.; Ho, Allen C.; Charng, Jason; Garafalo, Alexandra V. et al. (2018): Effect of an intravitreal antisense oligonucleotide on vision in Leber congenital amaurosis due to a photoreceptor cilium defect. In: *Nature Medicine*. DOI: 10.1038/s41591-018-0295-0.
- ClinGen Expert Panel Curations (2023). Online verfügbar unter <https://search.clinicalgenome.org/kb/affiliate/10072?page=1&size=25&search=>, zuletzt aktualisiert am 08.05.2023, zuletzt geprüft am 08.05.2023.
- Comander, Jason; Weigel-DiFranco, Carol; Sandberg, Michael A.; Berson, Eliot L. (2015): Visual Function in Carriers of X-linked Retinitis Pigmentosa. In: *Ophthalmology* 122 (9), S. 1899. DOI: 10.1016/J.OPHTHA.2015.05.039.
- Consugar, Mark B.; Navarro-Gomez, Daniel; Place, Emily M.; Bujakowska, Kinga M.; Sousa, Maria E.; Fonseca-Kelly, Zoë D. et al. (2016): Panel-based Genetic Diagnostic Testing for Inherited Eye Diseases is Highly Accurate and

- Reproducible and More Sensitive for Variant Detection Than Exome Sequencing Mark. In: *Genetics in Medicine* 17 (4), S. 253–261. DOI: 10.1038/gim.2014.172.Panel-based.
- Coppieters, Frauke; Casteels, Ingele; Meire, Françoise; Jaegere, Sarah de; Hooghe, Sally; van Regemorter, Nicole et al. (2010): Genetic screening of LCA in Belgium: predominance of CEP290 and identification of potential modifier alleles in AHI1 of CEP290-related phenotypes. In: *Human Mutation* 31 (10), E1709-66. DOI: 10.1002/humu.21336.
- Cornelis, Stéphanie S.; Bax, Nathalie M.; Zernant, Jana; Allikmets, Rando; Fritsche, Lars G.; den Dunnen, Johan T. et al. (2017): In Silico Functional Meta-Analysis of 5,962 ABCA4 Variants in 3,928 Retinal Dystrophy Cases. In: *Human Mutation* 38 (4), S. 400–408. DOI: 10.1002/humu.23165.
- Corradetti, Giulia; Verma, Aditya; Tojjar, Jasaman; Almidani, Louay; Oncel, Deniz; Emamverdi, Mehdi et al. (2024): Retinal Imaging Findings in Inherited Retinal Diseases. In: *Journal of clinical medicine* 13 (7). DOI: 10.3390/jcm13072079.
- Cremers, Frans P.M.; Kimberling, William J.; Külm, Maigi; Brouwer, Arjan P. de; van Wijk, Erwin; Te Brinke, Heleen et al. (2007): Development of a genotyping microarray for Usher syndrome. In: *Journal of Medical Genetics* 44 (2), S. 153–160. DOI: 10.1136/jmg.2006.044784.
- Criteria Specification Registry (2024). Online verfügbar unter <https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN120>, zuletzt aktualisiert am 19.05.2024, zuletzt geprüft am 19.05.2024.
- Daiger, S. P.; Sullivan, L. S.; Bowne, S. J. (2013): Genes and mutations causing retinitis pigmentosa. In: *Clinical Genetics* 84 (2), S. 132–141. DOI: 10.1111/cge.12203.
- Daiger, Stephen P.; Sullivan, Lori S.; Bowne, Sara J.: RetNet - Retinal Information Network. Online verfügbar unter <https://sph.uth.edu/retnet/>.
- Dammeyer, Jesper (2010): Prevalence and aetiology of congenitally deafblind people in Denmark. In: *International journal of audiology* 49 (2), S. 76–82. DOI: 10.3109/14992020903311388.
- den Hollander, Anneke I.; Koenekoop, Robert K.; Yzer, Suzanne; Lopez, Irma; Arends, Maarten L.; Voesenek, Krysta E.J. et al. (2006): Mutations in the CEP290 (NPHP6) Gene Are a Frequent Cause of Leber Congenital

- Amaurosis. In: *The American Journal of Human Genetics* 79 (3), S. 556–561. DOI: 10.1086/507318.
- Desmet, François-Olivier; Hamroun, Dalil; Lalande, Marine; Collod-Bérout, Gwenaëlle; Claustres, Mireille; Bérout, Christophe (2009): Human Splicing Finder: an online bioinformatics tool to predict splicing signals. In: *Nucleic Acids Research* 37 (9), e67-e67. DOI: 10.1093/nar/gkp215.
- Dias, Marina França; Joo, Kwangsic; Kemp, Jessica A.; Fialho, Silvia Ligório; da Silva Cunha, Armando; Woo, Se Joon; Kwon, Young Jik (2018): Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives. In: *Progress in Retinal and Eye Research* 63, S. 107–131. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.004.
- Donders, F. C. (1857): Beiträge zur pathologischen Anatomie des Auges. In: *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie* 3 (1), S. 139–165. DOI: 10.1007/BF02720685.
- Dryja, Thaddeus P.; Hahn, Lauri B.; Kajiwar, Kazuto; Berson, Eliot L. (1997): Dominant and digenic mutations in the peripherin/RDS and ROM1 genes in retinitis pigmentosa. In: *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 38 (10), S. 1972–1982.
- Dueñas Rey, Alfredo; Del Pozo Valero, Marta; Bouckaert, Manon; Wood, Katherine A.; van den Broeck, Filip; Daich Varela, Malena et al. (2024): Combining a prioritization strategy and functional studies nominates 5'UTR variants underlying inherited retinal disease. In: *Genome Med* 16 (1), S. 7. DOI: 10.1186/s13073-023-01277-1.
- Duijkers, Lonneke; van den Born, L. Ingeborgh; Neidhardt, John; Bax, Nathalie M.; Pierrache, Laurence H. M.; Klevering, B. Jeroen et al. (2018): Antisense Oligonucleotide-Based Splicing Correction in Individuals with Leber Congenital Amaurosis due to Compound Heterozygosity for the c.2991+1655AG Mutation in CEP290. In: *International Journal of Molecular Sciences* 19 (3). DOI: 10.3390/ijms19030753.
- Duke, J. L.; Lind, C.; Mackiewicz, K.; Ferriola, D.; Papazoglou, A.; Derbeneva, O. et al. (2015): Towards allele-level human leucocyte antigens genotyping - assessing two next-generation sequencing platforms: Ion Torrent Personal Genome Machine and Illumina MiSeq. In: *International Journal of Immunogenetics* 42 (5), S. 346–358. DOI: 10.1111/iji.12213.

- Duncan, Jacque L.; Bernstein, Paul S.; Birch, David G.; Fishman, Gerald A.; Heon, Elise; Pennesi, Mark E. et al. (2016): Recommendations on Clinical Assessment of Patients with Inherited Retinal Degenerations. In: *AAO Clinical Statement*.
- Duncan, Jacque L.; Pierce, Eric A.; Laster, Amy M.; Daiger, Stephen P.; Birch, David G.; Ash, John D. et al. (2018): Inherited Retinal Degenerations: Current Landscape and Knowledge Gaps. In: *Translational vision science & technology* 7 (4), S. 6. DOI: 10.1167/tvst.7.4.6.
- DuPont, Mariana; Jones, Evan M.; Xu, Mingchu; Chen, Rui (2018): Investigating the disease association of USH2A p.C759F variant by leveraging large retinitis pigmentosa cohort data. In: *Ophthalmic genetics* 39 (2), S. 291–292. DOI: 10.1080/13816810.2017.1418388.
- Eisenberger, Tobias; Neuhaus, Christine; Khan, Arif O.; Decker, Christian; Preising, Markus N.; Friedburg, Christoph et al. (2013): Increasing the yield in targeted next-generation sequencing by implicating CNV analysis, non-coding exons and the overall variant load: The example of retinal dystrophies. In: *Plos One* 8 (11). DOI: 10.1371/journal.pone.0078496.
- Elbaz, Hisham; Peto, Tunde; Schulz, Andreas; Ponto, Katharina A. (2019): Posterior segment eye lesions : prevalence and associations with ocular and systemic parameters : results from the Gutenberg Health Study.
- Ellingford, Jamie M.; Barton, Stephanie; Bhaskar, Sanjeev; Williams, Simon G.; Sergouniotis, Panagiotis I.; O'Sullivan, James et al. (2016): Whole Genome Sequencing Increases Molecular Diagnostic Yield Compared with Current Diagnostic Testing for Inherited Retinal Disease. In: *Ophthalmology* 123 (5), S. 1143–1150. DOI: 10.1016/J.OPHTHA.2016.01.009.
- Estrada-Cuzcano, Alejandro; Koenekoop, Robert K.; Senechal, Audrey; De Baere, Elfride B. W.; Ravel, Thomy de; Banfi, Sandro et al. (2012): BBS1 Mutations in a Wide Spectrum of Phenotypes Ranging From Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa to Bardet-Biedl Syndrome. In: *Archives of Ophthalmology* 130 (11), S. 1425. DOI: 10.1001/archophthalmol.2012.2434.
- Eysel, Ulf (2014): Sehsystem und Augenbewegung. In: Pape Hans-Christian, Armin Kurtz und Stefan Silbernagl (Hg.): *Physiologie*. 7. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 800.

- Fadaie, Zeinab; Whelan, Laura; Ben-Yosef, Tamar; Dockery, Adrian; Corradi, Zelia; Gilissen, Christian et al. (2021): Whole genome sequencing and in vitro splice assays reveal genetic causes for inherited retinal diseases. In: *npj Genom. Med.* 6 (1), S. 97. DOI: 10.1038/s41525-021-00261-1.
- Fan, Yanli; Esmail, Muneer A.; Ansley, Stephen J.; Blacque, Oliver E.; Boroevich, Keith; Ross, Alison J. et al. (2004): Mutations in a member of the Ras superfamily of small GTP-binding proteins causes Bardet-Biedl syndrome. In: *Nature Genetics* 36 (9), S. 989–993. DOI: 10.1038/ng1414.
- Ferrari, Stefano; Di Iorio, Enzo; Barbaro, Vanessa; Ponzin, Diego; Sorrentino, Francesco S.; Parmeggiani, Francesco (2011): Retinitis pigmentosa: genes and disease mechanisms. In: *Current genomics* 12 (4), S. 238–249. DOI: 10.2174/138920211795860107.
- Fishman, Gerald A.; Bozbeyoglu, Simge; Massof, Robert W.; Kimberling, William (2007): Natural course of visual field loss in patients with Type 2 Usher syndrome. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 27 (5), S. 601–608. DOI: 10.1097/01.iae.0000246675.88911.2c.
- Franklin (2024). Online verfügbar unter <https://franklin.genoox.com/clinical-db/home>, zuletzt aktualisiert am 12.05.2024, zuletzt geprüft am 19.05.2024.
- Friedman, James S.; Ray, Joseph W.; Waseem, Naushin; Johnson, Kory; Brooks, Matthew J.; Hugosson, Therése et al. (2009): Mutations in a BTB-Kelch Protein, KLHL7, Cause Autosomal-Dominant Retinitis Pigmentosa. In: *The American Journal of Human Genetics* 84 (6), S. 792–800. DOI: 10.1016/J.AJHG.2009.05.007.
- Ganapathi, Mythily; Thomas-Wilson, Amanda; Buchovecky, Christie; Dharmadhikari, Avinash; Barua, Subit; Lee, Winston et al. (2022): Clinical exome sequencing for inherited retinal degenerations at a tertiary care center. In: *Sci Rep* 12 (1), S. 9358. DOI: 10.1038/s41598-022-13026-2.
- Gao, Feng-Juan; Li, Jian-Kang; Chen, Han; Hu, Fang-Yuan; Zhang, Sheng-Hai; Qi, Yu-He et al. (2019): Genetic and Clinical Findings in a Large Cohort of Chinese Patients with Suspected Retinitis Pigmentosa. In: *Ophthalmology*. DOI: 10.1016/J.OPHTHA.2019.04.038.
- Ghazi, Nicola G.; Abboud, Emad B.; Nowilaty, Sawsan R.; Alkuraya, Hisham; Alhommadi, Abdulrahman; Cai, Huimin et al. (2016): Treatment of retinitis pigmentosa due to MERTK mutations by ocular subretinal injection of adeno-

- associated virus gene vector: results of a phase I trial. In: *Human Genetics* 135 (3), S. 327–343. DOI: 10.1007/s00439-016-1637-y.
- Glöckle, Nicola; Kohl, Susanne; Mohr, Julia; Scheurenbrand, Tim; Sprecher, Andrea; Weisschuh, Nicole et al. (2014): Panel-based next generation sequencing as a reliable and efficient technique to detect mutations in unselected patients with retinal dystrophies. In: *European Journal of Human Genetics* 22 (1), S. 99–104. DOI: 10.1038/ejhg.2013.72.
- Goetz, Kerry E.; Reeves, Melissa J.; Gagadam, Shaina; Blain, Delphine; Bender, Chelsea; Lwin, Cara et al. (2020): Genetic testing for inherited eye conditions in over 6,000 individuals through the eyeGENE network. In: *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics* 184 (3), S. 828–837. DOI: 10.1002/ajmg.c.31843.
- González-Duarte, Roser; Castro-Miró, Marta de; Tuson, Miquel; Ramírez-Castañeda, Valeria; Gils, Rebeca Valero; Marfany, Gemma (2019): Scaling New Heights in the Genetic Diagnosis of Inherited Retinal Dystrophies. In: *Retinal Degenerative Diseases*: Springer, Cham, S. 215–219. Online verfügbar unter https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-27378-1_35#Sec3.
- Graefe, Albrecht von (1858): Vereinzelte Beobachtungen und Bemerkungen. Exceptionelles Verhalten des Gesichtsfeldes bei Pigmententartung der Netzhaut. In: *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie* (4), S. 250–253.
- Gregory-Evans, Kevin; Pennesi, Mark E.; Weleber, Richard G. (2013): Retinitis pigmentosa and Allied Disorders. In: Stephan J. Ryan (Hg.): *Retina Volume II*. 5. Auflage: Elsevier Inc, S. 780.
- Grover, Sandeep; Fishman, Gerald A.; Anderson, Robert J.; Alexander, Kenneth R.; Derlacki, Deborah J. (1997): Rate of Visual Field Loss in Retinitis Pigmentosa. In: *Ophthalmology* 104 (3), S. 460–465. DOI: 10.1016/S0161-6420(97)30291-7.
- Haer-Wigman, Lonneke; van Zelst-Stams, Wendy A.G.; Pfundt, Rolph; van den Born, L. Ingeborgh; Klaver, Caroline C.W.; Verheij, Joke B.G.M. et al. (2017): Diagnostic exome sequencing in 266 Dutch patients with visual impairment. In: *European Journal of Human Genetics* 25 (5), S. 591–599. DOI: 10.1038/ejhg.2017.9.

- Hajali, M.; Fishman, G. A.; Anderson, R. J. (2008): The prevalence of cystoid macular oedema in retinitis pigmentosa patients determined by optical coherence tomography. In: *British Journal of Ophthalmology* 92 (8), S. 1065–1068. DOI: 10.1136/BJO.2008.138560.
- Halbritter, Jan; Bizet, Albane A.; Schmidts, Miriam; Porath, Jonathan D.; Braun, Daniela A.; Gee, Heon Yung et al. (2013): Defects in the IFT-B component IFT172 cause jeune and mainzer-saldino syndromes in humans. In: *American journal of human genetics* 93 (5), S. 915–925. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.09.012.
- Hamel, Christian (2006): Retinitis pigmentosa. In: *Orphanet Journal of Rare Diseases* 1 (1), S. 1–12. DOI: 10.1186/1750-1172-1-40.
- Hanein, Sylvain; Perrault, Isabelle; Gerber, Sylvie; Tanguy, Gaëlle; Barbet, Fabienne; Ducroq, Dominique et al. (2004): No Title 23 (4). DOI: 10.1002/humu.20010.
- Harrison, Steven M.; Dolinsky, Jill S.; Knight Johnson, Amy E.; Pesaran, Tina; Azzariti, Danielle R.; Bale, Sherri et al. (2017): Clinical laboratories collaborate to resolve differences in variant interpretations submitted to ClinVar. In: *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 19 (10), S. 1096–1104. DOI: 10.1038/gim.2017.14.
- Hartong, Dyonne T.; Berson, Eliot L.; Dryja, Thaddeus P. (2006): Retinitis pigmentosa. In: *The Lancet* 368 (9549), S. 1795–1809. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69740-7.
- Heath Jeffery, Rachael C.; Mukhtar, Syed Aqif; McAllister, Ian L.; Morgan, William H.; Mackey, David A.; Chen, Fred K. (2021): Inherited retinal diseases are the most common cause of blindness in the working-age population in Australia. In: *Ophthalmic genetics* 42 (4), S. 431–439. DOI: 10.1080/13816810.2021.1913610.
- Henderson, Robert H.; Waseem, Naushin; Searle, Rowan; van der Spuy, Jacqueline; Russell-Eggitt, Isabelle; Bhattacharya, Shomi S. et al. (2007): An assessment of the Apex microarray technology in genotyping patients with leber congenital amaurosis and early-onset severe retinal dystrophy. In: *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 48 (12), S. 5684–5689. DOI: 10.1167/iovs.07-0207.

- Hood, Donald C. (2000): Assessing retinal function with the multifocal technique. In: *Progress in Retinal and Eye Research* 19 (5), S. 607–646. DOI: 10.1016/S1350-9462(00)00013-6.
- Hoon, Mrinalini; Okawa, Haruhisa; Della Santina, Luca; Wong, Rachel O.L. (2014): Functional architecture of the retina: Development and disease. In: *Progress in Retinal and Eye Research* 42, S. 44–84. DOI: 10.1016/J.PRETEYERES.2014.06.003.
- Jaissle, Gesine B.; May, Christian Albrecht; van de Pavert, Serge A.; Wenzel, Andreas; Claes-May, Ellen; Gießl, Andreas et al. (2010): Bone spicule pigment formation in retinitis pigmentosa: insights from a mouse model. In: *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 248 (8), S. 1063–1070. DOI: 10.1007/s00417-009-1253-9.
- Jakobsson, C.; Othman, I. S.; Munier, F. L.; Schorderet, D. F.; Abouzeid, H. (2014): Cone-rod dystrophy caused by a novel homozygous RPE65 mutation in Leber congenital amaurosis. In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 231 (4), S. 405–410. DOI: 10.1055/s-0034-1368221.
- Jespersgaard, Cathrine; Fang, Mingyan; Bertelsen, Mette; Dang, Xiao; Jensen, Hanne; Chen, Yulan et al. (2019): Molecular genetic analysis using targeted NGS analysis of 677 individuals with retinal dystrophy. In: *Scientific Reports* 9 (1), S. 1219. DOI: 10.1038/s41598-018-38007-2.
- Jian, Xueqiu; Boerwinkle, Eric; Liu, Xiaoming (2014): In silico prediction of splice-altering single nucleotide variants in the human genome. In: *Nucleic Acids Research* 42 (22), S. 13534–13544. DOI: 10.1093/nar/gku1206.
- Jin, Minghao; Li, Songhua; Moghrabi, Walid N.; Sun, Hui; Travis, Gabriel H. (2005): Rpe65 is the retinoid isomerase in bovine retinal pigment epithelium. In: *Cell* 122 (3), S. 449–459. DOI: 10.1016/j.cell.2005.06.042.
- Jouret, Guillaume; Poirsier, Céline; Spodenkiewicz, Marta; Jaquin, Clémence; Gouy, Evan; Arndt, Carl et al. (2019): Genetics of Usher Syndrome: New Insights From a Meta-analysis. In: *Otology & Neurotology* 40 (1), S. 121–129. DOI: 10.1097/MAO.0000000000002054.
- Kalia, Sarah S.; Adelman, Kathy; Bale, Sherri J.; Chung, Wendy K.; Eng, Christine; Evans, James P. et al. (2017): Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and

- Genomics. In: *Genetics in Medicine* 19 (2), S. 249–255. DOI: 10.1038/gim.2016.190.
- Karali, Marianthi; Testa, Francesco; Di Iorio, Valentina; Torella, Annalaura; Zeuli, Roberta; Scarpato, Margherita et al. (2022): Genetic epidemiology of inherited retinal diseases in a large patient cohort followed at a single center in Italy. In: *Sci Rep* 12 (1), S. 20815. DOI: 10.1038/s41598-022-24636-1.
- Karczewski, Konrad J.; Francioli, Laurent C.; Tiao, Grace; Cummings, Beryl B.; Alföldi, Jessica; Wang, Qingbo et al. (2019): Variation across 141,456 human exomes and genomes reveals the spectrum of loss-of-function intolerance across human protein-coding genes. In: *bioRxiv*, S. 531210. DOI: 10.1101/531210.
- Kawamura, Satoru; Tachibanaki, Shuji (2008): Rod and cone photoreceptors: Molecular basis of the difference in their physiology. In: *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology* 150 (4), S. 369–377. DOI: 10.1016/J.CBPA.2008.04.600.
- Kellner, U.; Kellner, S.; Renner, A.; Fiebig, B.; Weinitz, S.; Weber, B. (2009): Evidenzbasierte Diagnostik hereditärer Netzhautdystrophien 2009. In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 226 (12), S. 999–1011. DOI: 10.1055/s-0028-1109684.
- Kellner, Ulrich (2007): Hereditäre Erkrankungen von Netzhaut und Aderhaut. In: Albert J. Augustin (Hg.): *Augenheilkunde*. 3. Auflage: Springer Berlin Heidelberg, S. 411–415.
- Kevany, Brian M.; Palczewski, Krzysztof (2010): Phagocytosis of Retinal Rod and Cone Photoreceptors. In: *Physiology* 25 (1), S. 8–15. DOI: 10.1152/physiol.00038.2009.
- Kim, Jaehyun; Tsuruta, Fuminori; Okajima, Tomomi; Yano, Sarasa; Sato, Ban; Chiba, Tomoki (2017): KLHL7 promotes TUT1 ubiquitination associated with nucleolar integrity: Implications for retinitis pigmentosa. In: *Biochemical and Biophysical Research Communications* 494 (1-2), S. 220–226. DOI: 10.1016/J.BBRC.2017.10.049.
- Kirsch, Joachim (2017): Auge - Sehorgan. In: Gerhard Aumüller, Gabriela Aust, Jürgen Engele, Joachim Kirsch, Giovanni Maio, Artur Mayerhofer et al. (Hg.): *Duale Reihe Anatomie*. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 1049–1072.

- Kobayashi, Yuya; Yang, Shan; Nykamp, Keith; Garcia, John; Lincoln, Stephen E.; Topper, Scott E. (2017): Pathogenic variant burden in the ExAC database: An empirical approach to evaluating population data for clinical variant interpretation. In: *Genome Medicine* 9 (1), S. 1–14. DOI: 10.1186/s13073-017-0403-7.
- Koenekoop, Robert K. (2004): An overview of leber congenital amaurosis: A model to understand human retinal development. In: *Survey of Ophthalmology* 49 (4), S. 379–398. DOI: 10.1016/j.survophthal.2004.04.003.
- Kothiyal, Prachi; Cox, Stephanie; Ebert, Jonathan; Aronow, Bruce J.; Greinwald, John H.; Rehm, Heidi L. (2009): An overview of custom array sequencing. In: *Current Protocols in Human Genetics* Chapter 7, Unit 7.17. DOI: 10.1002/0471142905.hg0717s61.
- Koyanagi, Yoshito; Akiyama, Masato; Nishiguchi, Koji M.; Momozawa, Yukihide; Kamatani, Yoichiro; Takata, Sadaaki et al. (2019): Genetic characteristics of retinitis pigmentosa in 1204 Japanese patients. In: *Journal of Medical Genetics*, S. 1–9. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105691.
- Kumaran, Neruban; Moore, Anthony T.; Weleber, Richard G.; Michaelides, Michel (2017): Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: Clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. In: *British Journal of Ophthalmology* 101 (9), S. 1147–1154. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309975.
- Kurg, A.; Tõnisson, N.; Georgiou, I.; Shumaker, J.; Tollett, J.; Metspalu, A. (2000): Arrayed primer extension: solid-phase four-color DNA resequencing and mutation detection technology. In: *Genetic testing* 4 (1), S. 1–7. DOI: 10.1089/109065700316408.
- Lang, Gabriele E. (2024): Netzhaut (Retina). In: Gerhard K. Lang und Stefan Johann Lang (Hg.): Augenheilkunde. Unter Mitarbeit von Joachim Esser, Oskar Gareis, Gabriele E. Lang, Christoph W. Spraul und Peter Wagner. 7., überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Leber, Th. (1869): Ueber Retinitis pigmentosa und angeborene Amaurose. In: *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie* 15 (3), S. 1–25. DOI: 10.1007/BF02721213.
- Lenassi, Eva; Vincent, Ajay; Li, Zheng; Saihan, Zubin; Coffey, Alison J.; Steele-Stallard, Heather B. et al. (2015): A detailed clinical and molecular survey of

- subjects with nonsyndromic USH2A retinopathy reveals an allelic hierarchy of disease-causing variants. In: *European Journal of Human Genetics* 23 (10), S. 1318–1327. DOI: 10.1038/ejhg.2014.283.
- Li, Marilyn M.; Datto, Michael; Duncavage, Eric J.; Kulkarni, Shashikant; Lindeman, Neal I.; Roy, Somak et al. (2017): Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. In: *Journal of Molecular Diagnostics* 19 (1), S. 4–23. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002.
- Li, Songhua; Izumi, Tadahide; Hu, Jane; Jin, Heather H.; Siddiqui, Ahmed Abdul A.; Jacobson, Samuel G. et al. (2014): Rescue of enzymatic function for disease-associated RPE65 proteins containing various missense mutations in non-active sites. In: *Journal of Biological Chemistry* 289 (27), S. 18943–18956. DOI: 10.1074/jbc.M114.552117.
- Liew, Gerald; Michaelides, Michel; Bunce, Catey (2014): A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16-64 years), 1999-2000 with 2009-2010. In: *BMJ open* 4 (2), e004015-e004015. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004015.
- Liu, Guodong; Liu, Xiaoqiang; Li, Hui; Du, Qing; Wang, Fang (2016a): Optical Coherence Tomographic Analysis of Retina in Retinitis Pigmentosa Patients. In: *Ophthalmic Research* 56 (3), S. 111–122. DOI: 10.1159/000445063.
- Liu, Xiaoming; Wu, Chunlei; Li, Chang; Boerwinkle, Eric (2016b): dbNSFP v3.0: A One-Stop Database of Functional Predictions and Annotations for Human Nonsynonymous and Splice-Site SNVs. In: *Human Mutation* 37 (3), S. 235–241. DOI: 10.1002/humu.22932.
- Liu, Xiaoqing; Bulgakov, Oleg V.; Darrow, Keith N.; Pawlyk, Basil; Adamian, Michael; Liberman, M. Charles; Li, Tiansen (2007): Usherin is required for maintenance of retinal photoreceptors and normal development of cochlear hair cells. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (11), S. 4413–4418. DOI: 10.1073/pnas.0610950104.
- Loman, Nicholas J.; Misra, Raju V.; Dallman, Timothy J.; Constantinidou, Chrystala; Gharbia, Saheer E.; Wain, John; Pallen, Mark J. (2012): Performance

- comparison of benchtop high-throughput sequencing platforms. In: *Nature Biotechnology* 30 (5), S. 434–439. DOI: 10.1038/nbt.2198.
- Lopez-Solache, Irma; Li, Hui; Koenekoop, Robert K.; Porto, Fernanda B.; Li, Yumei; Branch, Justin et al. (2017): Leveraging splice-affecting variant predictors and a minigene validation system to identify Mendelian disease-causing variants among exon-captured variants of uncertain significance. In: *Human Mutation* 38 (11), S. 1521–1533. DOI: 10.1002/humu.23294.
- Lorenz, Birgit; Künzel, Sandrine H.; Preising, Markus N.; Scholz, Johanna P.; Chang, Petrus; Holz, Frank G.; Herrmann, Philipp (2024): Single Center Experience with Voretigene Neparvovec Gene Augmentation Therapy in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Degeneration in a Clinical Setting. In: *Ophthalmology* 131 (2), S. 161–178. DOI: 10.1016/j.opthta.2023.09.006.
- Lorenz, Birgit; Tavares, Joana; van den Born, L. Ingeborgh; Marques, João P.; Scholl, Hendrik P. N. (2021): Current Management of Inherited Retinal Degeneration Patients in Europe: Results of a Multinational Survey by the European Vision Institute Clinical Research Network. In: *Ophthalmic Research* 64 (4), S. 622–638. DOI: 10.1159/000514540.
- Lorenz, Birgit; Tavares, Joana; van den Born, L. Ingeborgh; Marques, João Pedro; Pilotto, Elisabetta; Stingl, Katarina et al. (2023): Current Management of Inherited Retinal Degeneration Patients in Europe: Results of a 2-Year Follow-Up Multinational Survey by the European Vision Institute Clinical Research Network - EVICR.net. In: *Ophthalmic Research* 66 (1), S. 550–568. DOI: 10.1159/000528716.
- Lüllmann-Rauch, Renate. (2009): Auge. In: *Histologie*. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme, S. 572–597. Online verfügbar unter https://books.google.de/books?id=xLdMi_pZ7-kC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_atb#v=onepage&q&f=false.
- Maeda, Akiko; Mandai, Michiko; Takahashi, Masayo (2019): Gene and Induced Pluripotent Stem Cell Therapy for Retinal Diseases. In: *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 20 (1), S. 1–16. DOI: 10.1146/annurev-genom-083118-015043.
- Maeda, Akiko; Yoshida, Akiko; Kawai, Kanako; Arai, Yuki; Akiba, Ryutaro; Inaba, Akira et al. (2018): Development of a molecular diagnostic test for Retinitis

- Pigmentosa in the Japanese population. In: *Documenta Ophthalmologica* 62 (4), S. 451–457. DOI: 10.1007/s10384-018-0601-x.
- Maeder, Morgan L.; Stefanidakis, Michael; Wilson, Christopher J.; Baral, Reshica; Barrera, Luis Alberto; Bounoutas, George S. et al. (2019): Development of a gene-editing approach to restore vision loss in Leber congenital amaurosis type 10. In: *Nat Med* 25 (2), S. 229–233. DOI: 10.1038/s41591-018-0327-9.
- Maguire, Albert M.; Russell, Stephen; Chung, Daniel C.; Yu, Zi-Fan; Tillman, Amy; Drack, Arlene V. et al. (2021): Durability of Voretigene Neparvovec for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease: Phase 3 Results at 3 and 4 Years. In: *Ophthalmology* 128 (10), S. 1460–1468. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.03.031.
- Majewski, Jacek; Schwartzentruber, Jeremy; Lalonde, Emilie; Montpetit, Alexandre; Jabado, Nada (2011): What can exome sequencing do for you? In: *Journal of Medical Genetics* 48 (9), S. 580–589. DOI: 10.1136/jmedgenet-2011-100223.
- Marmorstein, Alan D. (2001): The Polarity of the Retinal Pigment Epithelium. In: *Traffic* 2 (12), S. 867–872. DOI: 10.1034/j.1600-0854.2001.21202.x.
- Martin-Merida, Inmaculada; Avila-Fernandez, Almudena; Del Pozo-Valero, Marta; Blanco-Kelly, Fiona; Zurita, Olga; Perez-Carro, Raquel et al. (2019): Genomic Landscape of Sporadic Retinitis Pigmentosa: Findings from 877 Spanish Cases. In: *Ophthalmology* 126 (8), S. 1181–1188. DOI: 10.1016/J.OPHTHA.2019.03.018.
- Masland, Richard H.; Howard (2001): The fundamental plan of the retina. In: *Nature Publishing Group* 4 (9), S. 877–886.
- Mathur, Pranav; Yang, Jun (2015): Usher syndrome: Hearing loss, retinal degeneration and associated abnormalities. In: *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* 1852 (3), S. 406–420. DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.11.020.
- Matthijs, Gert; Souche, Erika; Alders, Mariëlle; Corveleyn, Anniek; Eck, Sebastian; Feenstra, Ilse et al. (2016): Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. In: *European Journal of Human Genetics* 24 (1), S. 2–5. DOI: 10.1038/ejhg.2015.226.
- Megaw, Roly D.; Soares, Dinesh C.; Wright, Alan F. (2015): RPGR: Its role in photoreceptor physiology, human disease, and future therapies. In: *Experimental Eye Research* 138, S. 32–41. DOI: 10.1016/j.exer.2015.06.007.

- Meng, Xiang; Liu, XiaoZhen; Li, YingYing; Guo, Tong; Yang, Liping (2021): Correlation between Genotype and Phenotype in 69 Chinese Patients with USH2A Mutations: A comparative study of the patients with Usher Syndrome and Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa. In: *Acta Ophthalmologica* 99 (4), e447-e460. DOI: 10.1111/aos.14626.
- Merepa, Solomon S.; Broadgate, Suzanne; Sekaran, Sumathi; Halford, Stephanie (2018): Genetics of the Retinal Dystrophies. In: *eLS*, S. 1–10. DOI: 10.1002/9780470015902.a0028116.
- Meunier, Isabelle; Manes, Gaël; Bocquet, Béatrice; Marquette, Virginie; Baudoin, Corinne; Puech, Bernard et al. (2014): Frequency and Clinical Pattern of Vitelliform Macular Dystrophy Caused by Mutations of Interphotoreceptor Matrix IMPG1 and IMPG2 Genes. In: *Ophthalmology* 121 (12), S. 2406–2414. DOI: 10.1016/J.OPHTHA.2014.06.028.
- Miller, David T.; Lee, Kristy; Abul-Husn, Noura S.; Amendola, Laura M.; Brothers, Kyle; Chung, Wendy K. et al. (2023): ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). In: *Genetics in Medicine* 25 (8), S. 100866. DOI: 10.1016/j.gim.2023.100866.
- Molday, Robert S.; Moritz, Orson L. (2015): Photoreceptors at a glance. In: *Journal of cell science* 128 (22), S. 4039–4045. DOI: 10.1242/jcs.175687.
- Mustafi, Debarshi; Engel, Andreas H.; Palczewski, Krzysztof (2009): Structure of Cone Photoreceptors. In: *Progress in Retinal and Eye Research* 28 (4), S. 289. DOI: 10.1016/J.PRETEYERES.2009.05.003.
- Nagy, Ditta; Schönfisch, Birgitt; Zrenner, Eberhart; Jägle, Herbert (2008): Long-Term Follow-up of Retinitis Pigmentosa Patients with Multifocal Electroretinography. In: *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 49 (10), S. 4664–4671. DOI: 10.1167/iovs.07-1360.
- Namburi, Prasanthi; Ratnapriya, Rinki; Khateb, Samer; Lazar, Csilla H.; Kinarty, Yael; Obolensky, Alexey et al. (2016): Bi-allelic Truncating Mutations in CEP78, Encoding Centrosomal Protein 78, Cause Cone-Rod Degeneration with Sensorineural Hearing Loss. In: *The American Journal of Human Genetics* 99 (3), S. 777–784. DOI: 10.1016/J.AJHG.2016.07.010.

- Nangia, Vinay; Jonas, Jost B.; Khare, Anshu; Sinha, Ajit (2012): Prevalence of retinitis pigmentosa in India: the Central India Eye and Medical Study. In: *Acta Ophthalmologica* 90 (8), e649-e650. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2012.02396.x.
- Neuhaus, Christine; Eisenberger, Tobias; Decker, Christian; Nagl, Sandra; Blank, Cornelia; Pfister, Markus et al. (2017): Next-generation sequencing reveals the mutational landscape of clinically diagnosed Usher syndrome: copy number variations, phenocopies, a predominant target for translational read-through, and PEX26 mutated in Heimler syndrome. In: *Molecular Genetics and Genomic Medicine* 5 (5), S. 531–552. DOI: 10.1002/mgg3.312.
- Neveling, Kornelia; Collin, Rob W.J.; Gilissen, Christian; van Huet, Ramon A.C.; Visser, Linda; Kwint, Michael P. et al. (2012): Next-generation genetic testing for retinitis pigmentosa. In: *Human Mutation* 33 (6), S. 963–972. DOI: 10.1002/humu.22045.
- Nguyen, Xuan-Thanh-An; Moekotte, Lude; Plomp, Astrid S.; Bergen, Arthur A.; van Genderen, Maria M.; Boon, Camiel J. F. (2023): Retinitis Pigmentosa: Current Clinical Management and Emerging Therapies. In: *International Journal of Molecular Sciences* 24 (8), S. 7481. DOI: 10.3390/ijms24087481.
- Niehaus, Annie; Azzariti, Danielle R.; Harrison, Steven M.; DiStefano, Marina T.; Hemphill, Sarah E.; Senol-Cosar, Ozlem; Rehm, Heidi L. (2019): A survey assessing adoption of the ACMG-AMP guidelines for interpreting sequence variants and identification of areas for continued improvement. In: *Genetics in Medicine* 21 (8), S. 1699–1701. DOI: 10.1038/s41436-018-0432-7.
- Nikopoulos, Konstantinos; Farinelli, Pietro; Giangreco, Basilio; Tsika, Chrysanthi; Zaoui, Ikram El; Royer-Bertrand, Beryl et al. (2016): Mutations in CEP78 Cause Cone-Rod Dystrophy and Hearing Loss Associated with Primary-Cilia Defects. In: *The American Journal of Human Genetics* 99 (3), S. 770–776. DOI: 10.1016/J.AJHG.2016.07.009.
- Nordheim, Alfred; Knippers, Rolf (2015): Molekulare Genetik. 10., vollständig überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Nowomiejska, Katarzyna; Brzozowska, Agnieszka; Koss, Michael J.; Weleber, Richard G.; Schiefer, Ulrich; Rejdak, Konrad et al. (2016): Quantification of the Visual Field Loss in Retinitis Pigmentosa Using Semi-Automated Kinetic

- Perimetry. In: *Current Eye Research* 41 (7), S. 993–998. DOI: 10.3109/02713683.2015.1079328.
- Nykamp, Keith; Anderson, Michael; Powers, Martin; Garcia, John; Herrera, Blanca; Ho, Yuan-Yuan et al. (2017): Sherlock: a comprehensive refinement of the ACMG–AMP variant classification criteria. In: *Genetics in Medicine* 19 (10), S. 1105–1117. DOI: 10.1038/gim.2017.37.
- Oh, Jin Kyun; Lima de Carvalho, Jose Ronaldo; Sun, Young Joo; Ragi, Sara; Yang, Jing; Levi, Sarah R. et al. (2019): Novel mutations in the 3-box motif of the BACK domain of KLHL7 associated with nonsyndromic autosomal dominant retinitis pigmentosa. In: *Orphanet Journal of Rare Diseases* 14 (1), S. 295. DOI: 10.1186/s13023-019-1275-2.
- Ohba, N.; Tanino, T.; Omoto, K. (1977): Some Characteristics of the Electroretinogram in Hereditary Retinal Pigmentary Dystrophy. I. The Correlation of Recordability by Single Stimulus and Mode of Inheritance. In: Theodore Lawwill (Hg.): *ERG, VER and Psychophysics*. Dordrecht: Springer Netherlands, S. 201–204.
- Oishi, Maho; Oishi, Akio; Gotoh, Norimoto; Ogino, Ken; Higasa, Koichiro; Iida, Kei et al. (2014): Comprehensive molecular diagnosis of a large cohort of Japanese retinitis pigmentosa and usher syndrome patients by next-generation sequencing. In: *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 55 (11), S. 7369–7375. DOI: 10.1167/iovs.14-15458.
- Oza, Andrea M.; DiStefano, Marina T.; Hemphill, Sarah E.; Cushman, Brandon J.; Grant, Andrew R.; Siekert, Rebecca K. et al. (2018): Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. In: *Human Mutation* 39 (11), S. 1593–1613. DOI: 10.1002/humu.23630.
- Pepin, Melanie G.; Murray, Mitzi L.; Bailey, Samuel; Leistritz-Kessler, Dru; Schwarze, Ulrike; Byers, Peter H. (2016): The challenge of comprehensive and consistent sequence variant interpretation between clinical laboratories. In: *Genetics in Medicine* 18 (1), S. 20–24. DOI: 10.1038/gim.2015.31.
- Perea-Romero, Irene; Gordo, Gema; Iancu, Ionut F.; Del Pozo-Valero, Marta; Almoguera, Berta; Blanco-Kelly, Fiona et al. (2021): Genetic landscape of 6089 inherited retinal dystrophies affected cases in Spain and their therapeutic and extended epidemiological implications. In: *Scientific Reports* 11 (1), S. 1526. DOI: 10.1038/s41598-021-81093-y.

- Pertea, M.; Lin, X.; Salzberg, S. L. (2001): GeneSplicer: a new computational method for splice site prediction. In: *Nucleic Acids Research* 29 (5), S. 1185–1190. DOI: 10.1093/nar/29.5.1185.
- Pieras, Juan I.; Barragán, Isabel; Borrego, Salud; Audo, Isabelle; González-Del Pozo, María; Bernal, Sara et al. (2011): Copy-Number Variations in *EYS*: A Significant Event in the Appearance of arRP. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 52 (8), S. 5625. DOI: 10.1167/iov.11-7292.
- Pierrache, Laurence H.M.; Hartel, Bas P.; van Wijk, Erwin; Meester-Smoor, Magda A.; Cremers, Frans P.M.; Baere, Elfride de et al. (2016): Visual Prognosis in USH2A-Associated Retinitis Pigmentosa Is Worse for Patients with Usher Syndrome Type IIa Than for Those with Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa. In: *Ophthalmology* 123 (5), S. 1151–1160. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.021.
- Preisung, M. N.; Paunescu, K.; Friedburg, C.; Lorenz, B. (2007): Genetische und klinische Heterogenität bei LCA-Patienten. Das Ende der Einheitlichkeit. In: *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 104 (6), S. 490–498. DOI: 10.1007/s00347-007-1533-x.
- Preston, Christine G.; Wright, Matt W.; Madhav Rao, Rao; Harrison, Steven M.; Goldstein, Jennifer L.; Luo, Xi et al. (2022): ClinGen Variant Curation Interface: a variant classification platform for the application of evidence criteria from ACMG/AMP guidelines. In: *Genome Medicine* 14 (1), S. 6. DOI: 10.1186/s13073-021-01004-8.
- Pro Retina eV (2019). Online verfügbar unter <https://www.pro-retina.de/simulation/retinitis-pigmentosa>, zuletzt aktualisiert am 18.09.2019, zuletzt geprüft am 30.09.2019.
- Pulido, Jose S.; Procopio, Rebecca; Davila, Hiram J.; Bello, Nicholas; Ku, Cristy; Pennesi, Mark E. et al. (2022): Inherited Retinal Disease Panels-Caveat Emptor- Truly Know Your Inherited Retinal Disease Panel. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 42 (1), S. 1–3. DOI: 10.1097/IAE.0000000000003319.
- Quail, Michael A.; Smith, Miriam; Coupland, Paul; Otto, Thomas D.; Harris, Simon R.; Connor, Thomas R. et al. (2012): A tale of three next generation sequencing platforms: comparison of Ion Torrent, Pacific Biosciences and Illumina MiSeq sequencers. In: *BMC Genomics* 13, S. 341. DOI: 10.1186/1471-2164-13-341.

- Rakoczy, Elizabeth P.; Kiel, Christina; McKeone, Richard; Stricher, François; Serrano, Luis (2011): Analysis of Disease-Linked Rhodopsin Mutations Based on Structure, Function, and Protein Stability Calculations. In: *Journal of Molecular Biology* 405 (2), S. 584–606. DOI: 10.1016/J.JMB.2010.11.003.
- Ravi, Rupesh Kanchi; Walton, Kendra; Khosroheidari, Mahdiah (2018): MiSeq: A Next Generation Sequencing Platform for Genomic Analysis. In: *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 1706, S. 223–232. DOI: 10.1007/978-1-4939-7471-9_12.
- Reese, Martin G.; Eeckman, Frank H.; Kulp, David; Haussler, David (1997): Improved Splice Site Detection in Genie. In: *Journal of Computational Biology* 4 (3), S. 311–323. DOI: 10.1089/cmb.1997.4.311.
- Rehm, Heidi L. (2013): Disease-targeted sequencing: a cornerstone in the clinic. In: *Nature Reviews Genetics* 14 (4), S. 295–300. DOI: 10.1038/nrg3463.
- RetNet - Retinal Information Network (2024). Online verfügbar unter <https://web.sph.uth.edu/RetNet/home.htm?csrt=17115409746473009688>, zuletzt aktualisiert am 27.03.2024, zuletzt geprüft am 25.05.2024.
- Reurink, Janine; Weisschuh, Nicole; Garanto, Alejandro; Dockery, Adrian; van den Born, L. Ingeborgh; Fajardy, Isabelle et al. (2023): Whole genome sequencing for USH2A-associated disease reveals several pathogenic deep-intronic variants that are amenable to splice correction. In: *HGG advances* 4 (2), S. 100181. DOI: 10.1016/j.xhgg.2023.100181.
- Richards, Sue; Aziz, Nazneen; Bale, Sherri; Bick, David; Das, Soma; Gastier-Foster, Julie et al. (2015): Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. In: *Genetics in Medicine* 17 (5), S. 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- Riera, Marina; Navarro, Rafael; Ruiz-Nogales, Sheila; Méndez, Pilar; Burés-Jelstrup, Anniken; Corcóstegui, Borja; Pomares, Esther (2017): Whole exome sequencing using Ion Proton system enables reliable genetic diagnosis of inherited retinal dystrophies. In: *Scientific Reports* 7 (February), S. 1–13. DOI: 10.1038/srep42078.
- Ripamonti, Caterina; Henning, G. Bruce; Ali, Robin R.; Bainbridge, James W.; Robbie, Scott J.; Sundaram, Venki et al. (2014): Nature of the visual loss in

- observers with Leber's congenital amaurosis caused by specific mutations in RPE65. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 55 (10), S. 6817–6828. DOI: 10.1167/iovs.14-14923.
- Rissmann, Anke; Koehn, Andrea; Loderstedt, Marja; Schwemmle, Cornelia; Goetze, Gerrit; Bartel, Sylva et al. (2018): Population-based cross-sectional study to assess newborn hearing screening program in central Germany. In: *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 107, S. 110–120. DOI: 10.1016/j.ijporl.2018.01.035.
- Rivolta, Carlo; Sweklo, Elizabeth A.; Berson, Eliot L.; Dryja, Thaddeus P. (2000): Missense Mutation in the USH2A Gene: Association with Recessive Retinitis Pigmentosa without Hearing Loss. In: *The American Journal of Human Genetics* 66 (6), S. 1975–1978. DOI: 10.1086/302926.
- Robson, Anthony G.; Lenassi, Eva; Saihan, Zubin; Luong, Vy A.; Fitzke, Fred W.; Holder, Graham E.; Webster, Andrew R. (2012): Comparison of Fundus Autofluorescence with Photopic and Scotopic Fine Matrix Mapping in Patients with Retinitis Pigmentosa: 4- to 8-Year Follow-up. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 53 (10), S. 6187. DOI: 10.1167/iovs.12-10195.
- Rose, Anna M.; Shah, Amna Z.; Venturini, Giulia; Krishna, Abhay; Chakravarti, Aravinda; Rivolta, Carlo; Bhattacharya, Shomi S. (2016): Transcriptional regulation of PRPF31 gene expression by MSR1 repeat elements causes incomplete penetrance in retinitis pigmentosa. In: *Scientific Reports* 6 (December 2015), S. 1–9. DOI: 10.1038/srep19450.
- Russell, Stephen; Bennett, Jean; Wellman, Jennifer A.; Chung, Daniel C.; Yu, Zi Fan; Tillman, Amy et al. (2017): Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. In: *The Lancet* 390 (10097), S. 849–860. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31868-8.
- Saeed, Omar Babar; Traboulsi, Elias I.; Coussa, Razek Georges (2023): Profiling of visual acuity and genotype correlations in RP2 patients: a cross-sectional comparative meta-analysis between carrier females and affected males. In: *Eye (London, England)* 37 (2), S. 350–355. DOI: 10.1038/s41433-022-01954-2.

- Sahel, José-Alain; Boulanger-Scemama, Elise; Pagot, Chloé; Arleo, Angelo; Galluppi, Francesco; Martel, Joseph N. et al. (2021): Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy. In: *Nat Med* 27 (7), S. 1223–1229. DOI: 10.1038/s41591-021-01351-4.
- Sandberg, Michael A.; Brockhurst, Robert J.; Gaudio, Alexander R.; Berson, Eliot L. (2005): The Association between Visual Acuity and Central Retinal Thickness in Retinitis Pigmentosa. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 46 (9), S. 3349. DOI: 10.1167/iovs.04-1383.
- Schaffrath, Kim; Schellhase, Hannah; Walter, Peter; Augustin, Albert; Chizzolini, Marzio; Kirchhof, Bernd et al. (2019): One-Year Safety and Performance Assessment of the Argus II Retinal Prosthesis. In: *JAMA Ophthalmology* 137 (8), S. 896. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2019.1476.
- Seyedahmadi, Babak Jian; Rivolta, Carlo; Keene, Julia A.; Berson, Eliot L.; Dryja, Thaddeus P. (2004): Comprehensive screening of the USH2A gene in Usher syndrome type II and non-syndromic recessive retinitis pigmentosa. In: *Experimental Eye Research* 79 (2), S. 167–173. DOI: 10.1016/j.exer.2004.03.005.
- Shah, Naisha; Hou, Ying-Chen Claire; Yu, Hung-Chun; Sainger, Rachana; Caskey, C. Thomas; Venter, J. Craig; Telenti, Amalio (2018): Identification of Misclassified ClinVar Variants via Disease Population Prevalence. In: *American journal of human genetics* 102 (4), S. 609–619. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.02.019.
- Sharon, Dror; Ben-Yosef, Tamar; Goldenberg-Cohen, Nitza; Pras, Eran; Gradstein, Libe; Soudry, Shiri et al. (2020): A nationwide genetic analysis of inherited retinal diseases in Israel as assessed by the Israeli inherited retinal disease consortium (IIRDC). In: *Human Mutation* 41 (1), S. 140–149. DOI: 10.1002/humu.23903.
- Shashi, Vandana; McConkie-Rosell, Allyn; Rosell, Bruce; Schoch, Kelly; Vellore, Kasturi; McDonald, Marie et al. (2014): The utility of the traditional medical genetics diagnostic evaluation in the context of next-generation sequencing for undiagnosed genetic disorders. In: *Genetics in Medicine* 16 (2), S. 176–182. DOI: 10.1038/gim.2013.99.
- Sheck, Leo; Davies, Wayne I. L.; Moradi, Phillip; Robson, Anthony G.; Kumaran, Neruban; Liasis, Alki C. et al. (2018): Leber Congenital Amaurosis

- Associated with Mutations in CEP290, Clinical Phenotype, and Natural History in Preparation for Trials of Novel Therapies. In: *Ophthalmology* 125 (6), S. 894–903. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.12.013.
- Shumaker, John M.; Metspalu, Andres; Caskey, C. Thomas (1996): Mutation detection by solid phase primer extension. In: *Human Mutation* 7 (4), S. 346–354. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1996)7:4<346::AID-HUMU9>3.0.CO;2-6.
- Spandau, Ulrich H. M.; Rohrschneider, Klaus (2002): Prevalence and geographical distribution of Usher syndrome in Germany. In: *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 240 (6), S. 495–498. DOI: 10.1007/s00417-002-0485-8.
- Srikrupa, N. N.; Srilekha, S.; Sen, P.; Arokiasamy, T.; Meenakshi, S.; Bhende, M. et al. (2018): Genetic profile and mutation spectrum of Leber congenital amaurosis in a larger Indian cohort using high throughput targeted re-sequencing. In: *Clinical Genetics* 93 (2), S. 329–339. DOI: 10.1111/cge.13159.
- Stewart, Kristine Barlow (2018): The Certainty of Uncertainty in Genomic Medicine: Managing the Challenge. In: *Journal of Healthcare Communications* 03 (03). DOI: 10.4172/2472-1654.100147.
- Stone, Edwin M.; Andorf, Jeanene L.; Whitmore, S. Scott; DeLuca, Adam P.; Giacalone, Joseph C.; Streb, Luan M. et al. (2017): Clinically Focused Molecular Investigation of 1000 Consecutive Families with Inherited Retinal Disease. In: *Ophthalmology* 124 (9), S. 1314–1331. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.04.008.
- Suga, Akiko; Yoshitake, Kazutoshi; Minematsu, Naoko; Tsunoda, Kazushige; Fujinami, Kaoru; Miyake, Yozo et al. (2022): Genetic characterization of 1210 Japanese pedigrees with inherited retinal diseases by whole-exome sequencing. In: *Human Mutation* 43 (12), S. 2251–2264. DOI: 10.1002/humu.24492.
- Sullivan, Lori S.; Koboldt, Daniel C.; Bowne, Sara J.; Lang, Steven; Blanton, Susan H.; Cadena, Elizabeth et al. (2014): A dominant mutation in hexokinase 1 (HK1) causes retinitis pigmentosa. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 55 (11), S. 7147–7158. DOI: 10.1167/iovs.14-15419.
- Suppiej, Agnese; Marino, Silvia; Reffo, Maria Eleonora; Maritan, Veronica; Vitaliti, Giovanna; Mailo, Janette; Falsaperla, Raffaele (2019): Early onset retinal

- dystrophies: clinical clues to diagnosis for pediatricians. In: *Italian journal of pediatrics* 45 (1), S. 168. DOI: 10.1186/s13052-019-0760-5.
- Takahashi, Yusuke; Chen, Ying; Moiseyev, Gennadiy; Ma, Jian-xing (2006): Two point mutations of RPE65 from patients with retinal dystrophies decrease the stability of RPE65 protein and abolish its isomerohydrolase activity. In: *Journal of Biological Chemistry* 281 (31), S. 21820–21826. DOI: 10.1074/jbc.M603725200.
- Talib, Mays; van Schooneveld, Mary J.; Thiadens, Alberta A.; Fiocco, Marta; Wijnholds, Jan; Florijn, Ralph J. et al. (2019): CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF MALE PATIENTS WITH RPGR-ASSOCIATED RETINAL DYSTROPHIES: A Long-Term Follow-up Study. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 39 (6), S. 1186–1199. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002125.
- Testa, Francesco; Melillo, Paolo; Bonnet, Crystel; Marcelli, Vincenzo; Benedictis, Antonella de; Colucci, Raffaella et al. (2017): CLINICAL PRESENTATION AND DISEASE COURSE OF USHER SYNDROME BECAUSE OF MUTATIONS IN MYO7A OR USH2A. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 37 (8), S. 1581–1590. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001389.
- Testa, Francesco; Rossi, Settimio; Colucci, Raffaella; Gallo, Beatrice; Di Iorio, Valentina; Della Corte, Michele et al. (2014): Macular abnormalities in Italian patients with retinitis pigmentosa. In: *British Journal of Ophthalmology* 98 (7), S. 946–950. DOI: 10.1136/BJOPHTHALMOL-2013-304082.
- Thompson, D. A.; Gyürüs, P.; Fleischer, L. L.; Bingham, E. L.; McHenry, C. L.; Apfelstedt-Sylla, E. et al. (2000): Genetics and phenotypes of RPE65 mutations in inherited retinal degeneration. In: *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 41 (13), S. 4293–4299.
- Tsang, Stephen H.; Sharma, Tarun (Hg.) (2018a): Atlas of Inherited Retinal Diseases. Cham: Springer International Publishing (Advances in Experimental Medicine and Biology, 1085).
- Tsang, Stephen H.; Sharma, Tarun (2018b): Leber Congenital Amaurosis. In: *Advances in experimental medicine and biology* 1085, S. 131–137. DOI: 10.1007/978-3-319-95046-4_26.
- Tuekprakhon, Aekkachai; Sangkitporn, Siripakorn; Trinavarat, Adisak; Pawestri, Aulia Rahmi; Vamvanij, Visit; Ruangchainikom, Monchai et al. (2021): Intravitreal

- autologous mesenchymal stem cell transplantation: a non-randomized phase I clinical trial in patients with retinitis pigmentosa. In: *Stem cell research & therapy* 12 (1), S. 52. DOI: 10.1186/s13287-020-02122-7.
- Usher, Charles (1914): On the inheritance of retinitis pigmentosa with notes of cases. In: *Royal London Ophthalmological Hospital Reports* (19), S. 130–236.
- Vaché, Christel; Besnard, Thomas; Le Berre, Pauline; García-García, Gema; Baux, David; Larrieu, Lise et al. (2012): Usher syndrome type 2 caused by activation of an USH2A pseudoexon: implications for diagnosis and therapy. In: *Human Mutation* 33 (1), S. 104–108. DOI: 10.1002/humu.21634.
- Vallespin, Elena; Cantalapiedra, Diego; Riveiro-Alvarez, Rosa; Wilke, Robert; Aguirre-Lamban, Jana; Avila-Fernandez, Almudena et al. (2007): Mutation Screening of 299 Spanish Families with Retinal Dystrophies by Leber Congenital Amaurosis Genotyping Microarray. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 48 (12), S. 5653. DOI: 10.1167/iovs.07-0007.
- van der Schoot, Vyne; Haer-Wigman, Lonneke; Feenstra, Ilse; Tammer, Femke; Oerlemans, Anke J. M.; van Koolwijk, Martine P. A. et al. (2022): Lessons learned from unsolicited findings in clinical exome sequencing of 16,482 individuals. In: *Eur J Hum Genet* 30 (2), S. 170–177. DOI: 10.1038/s41431-021-00964-0.
- Vecino, Elena; Rodriguez, F.David; Ruzafa, Noelia; Pereiro, Xandra; Sharma, Sansar C. (2016): Glia–neuron interactions in the mammalian retina. In: *Progress in Retinal and Eye Research* 51, S. 1–40. DOI: 10.1016/J.PRETEYERES.2015.06.003.
- Verbakel, Sanne K.; van Huet, Ramon A.C.; Boon, Camiel J.F.; den Hollander, Anneke I.; Collin, Rob W.J.; Klaver, Caroline C.W. et al. (2018): Non-syndromic retinitis pigmentosa. In: *Progress in Retinal and Eye Research* (November 2017), S. 1–30. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.03.005.
- Wang, Feng; Wang, Yandong; Zhang, Bin; Zhao, Li; Lyubasyuk, Vera; Wang, Keqing et al. (2014): A missense mutation in HK1 leads to autosomal dominant retinitis pigmentosa. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 55 (11), S. 7159–7164. DOI: 10.1167/iovs.14-15520.
- Wang, Hui; Wang, Xia; Zou, Xuan; Xu, Shan; Li, Hui; Soens, Zachry Tore et al. (2015): Comprehensive Molecular Diagnosis of a Large Chinese Leber

- Congenital Amaurosis Cohort. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 56 (6), S. 3642. DOI: 10.1167/iov.14-15972.
- Wässle, Heinz; Koulen, Peter; Brandstätter, Johann Helmut; Fletcher, Erica L.; Becker, Cord-Michael (1998): Glycine and GABA receptors in the mammalian retina. In: *Vision Research* 38 (10), S. 1411–1430. DOI: 10.1016/S0042-6989(97)00300-3.
- Weisschuh, Nicole; Feldhaus, Britta; Khan, Muhammad Imran; Cremers, Frans P. M.; Kohl, Susanne; Wissinger, Bernd; Id, Ditta Zobor (2018): Molecular and clinical analysis of 27 German patients with Leber congenital amaurosis. In: *Plos One* 2000, S. 1–13.
- Weisschuh, Nicole; Mayer, Anja K.; Strom, Tim M.; Kohl, Susanne; Glöckle, Nicola; Schubach, Max et al. (2016): Mutation detection in patients with retinal dystrophies using targeted next generation sequencing. In: *Plos One* 11 (1), S. 1–15. DOI: 10.1371/journal.pone.0145951.
- Weisschuh, Nicole; Mazzola, Pascale; Zuleger, Theresia; Schaeferhoff, Karin; Kühlewein, Laura; Kortüm, Friederike et al. (2024): Diagnostic genome sequencing improves diagnostic yield: a prospective single-centre study in 1000 patients with inherited eye diseases. In: *J Med Genet* 61 (2), S. 186–195. DOI: 10.1136/jmg-2023-109470.
- Weisschuh, Nicole; Obermaier, Carolin D.; Battke, Florian; Bernd, Antje; Kuehlewein, Laura; Nasser, Fadi et al. (2020): Genetic architecture of inherited retinal degeneration in Germany: A large cohort study from a single diagnostic center over a 9-year period. In: *Human Mutation* 41 (9), S. 1514–1527. DOI: 10.1002/humu.24064.
- Weleber, Richard G.; Francis, Peter J.; Trzupek, Karmen M.; Beattie, Catie (2013): Leber Congenital Amaurosis. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1298/>.
- Wittich, Walter; Watanabe, Donald H.; Gagné, Jean-Pierre (2012): Sensory and demographic characteristics of deafblindness rehabilitation clients in Montréal, Canada. In: *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)* 32 (3), S. 242–251. DOI: 10.1111/j.1475-1313.2012.00897.x.

- Wolfrum, Uwe; Nagel-Wolfrum, Kerstin (2018): Das Usher-Syndrom, eine Ziliopathie des Menschen. In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 235 (3), S. 273–280. DOI: 10.1055/a-0573-9431.
- Wu, Hao; Luo, Junjie; Yu, Huimin; Rattner, Amir; Mo, Alisa; Wang, Yanshu et al. (2014): Cellular resolution maps of X chromosome inactivation: implications for neural development, function, and disease. In: *Neuron* 81 (1), S. 103–119. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.10.051.
- Xu, L.; Hu, L.; Ma, K.; Li, J.; Jonas, J. B. (2006): Prevalence of retinitis pigmentosa in urban and rural adult Chinese: The Beijing Eye Study. In: *European Journal of Ophthalmology* 16 (6), S. 865–866. DOI: 10.1177/112067210601600614.
- Xue, Yuan; Ankala, Arunkanth; Wilcox, William R.; Hegde, Madhuri R. (2015): Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing. In: *Genetics in Medicine* 17 (6), S. 444–451. DOI: 10.1038/gim.2014.122.
- Yang, Shan; Lincoln, Stephen E.; Kobayashi, Yuya; Nykamp, Keith; Nussbaum, Robert L.; Topper, Scott (2017): Sources of discordance among germ-line variant classifications in ClinVar. In: *Genetics in Medicine* 19 (10), S. 1118–1126. DOI: 10.1038/gim.2017.60.
- Yeo, Gene; Burge, Christopher B. (2004): Maximum Entropy Modeling of Short Sequence Motifs with Applications to RNA Splicing Signals. In: *Journal of Computational Biology* 11 (2-3), S. 377–394. DOI: 10.1089/1066527041410418.
- Yu, Dao-Yi; Cringle, Stephen J. (2005): Retinal degeneration and local oxygen metabolism. In: *Experimental Eye Research* 80 (6), S. 745–751. DOI: 10.1016/J.EXER.2005.01.018.
- Yuan, Zhisheng; Li, Baiyu; Xu, Mingchu; Chang, Emmanuel Y.; Li, Huajin; Yang, Lizhu et al. (2017): The phenotypic variability of HK1-associated retinal dystrophy. In: *Scientific Reports* 7 (1), S. 7051. DOI: 10.1038/s41598-017-07629-3.
- Zampaglione, Erin; Kinde, Benyam; Place, Emily M.; Navarro-Gomez, Daniel; Maher, Matthew; Jamshidi, Farzad et al. (2020): Copy-number variation contributes 9% of pathogenicity in the inherited retinal degenerations. In: *Genetics in*

medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. DOI: 10.1038/s41436-020-0759-8.

- Zeitz, Christina; Michiels, Christelle; Neuillé, Marion; Friedburg, Christoph; Condroyer, Christel; Boyard, Fiona et al. (2019): Where are the missing gene defects in inherited retinal disorders? Intronic and synonymous variants contribute at least to 4% of CACNA1F-mediated inherited retinal disorders. In: *Human Mutation* 40 (6), S. 765–787. DOI: 10.1002/humu.23735.
- Zelinger, Lina; Swaroop, Anand (2018): RNA Biology in Retinal Development and Disease. In: *Trends in genetics : TIG* 34 (5), S. 341–351. DOI: 10.1016/j.tig.2018.01.002.
- Zenteno, Juan C.; García-Montaña, Leopoldo A.; Cruz-Aguilar, Marisa; Ronquillo, Josué; Rodas-Serrano, Agustín; Aguilar-Castul, Luis et al. (2020): Extensive genic and allelic heterogeneity underlying inherited retinal dystrophies in Mexican patients molecularly analyzed by next-generation sequencing. In: *Molecular Genetics & Genomic Medicine* 8 (1). DOI: 10.1002/mgg3.1044.
- Zernant, Jana; Külm, Maigi; Dharmaraj, Sharola; den Hollander, Anneke I.; Perrault, Isabelle; Preising, Markus N. et al. (2005): Genotyping microarray (disease chip) for leber congenital amaurosis: Detection of modifier alleles. In: *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 46 (9), S. 3052–3059. DOI: 10.1167/iovs.05-0111.
- Zhu, Tian; Chen, De-Fu; Wang, Lei; Wu, Shijing; Wei, Xing; Li, Hui et al. (2021): USH2A variants in Chinese patients with Usher syndrome type II and non-syndromic retinitis pigmentosa. In: *The British journal of ophthalmology* 105 (5), S. 694–703. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-315786.
- Zobor, D.; Zrenner, E. (2012): Retinitis pigmentosa – eine Übersicht. In: *Der Ophthalmologe* 109 (5), S. 501–515. DOI: 10.1007/s00347-012-2555-6.

11 Danksagung

Die vorliegende Arbeit hätte ohne die Unterstützung einer Vielzahl an Personen nicht fertiggestellt werden können. Dafür möchte ich mich an dieser Stelle herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. rer. nat. Heidi Stöhr, die mich in das spannende Feld der hereditären Netzhautdystrophien und die molekulargenetische Diagnostik eingeführt und diese Arbeit ermöglicht hat. Vielen Dank für die geduldige Unterstützung und inspirierende Zusammenarbeit.

Außerdem danke ich dem Institutsleiter Prof. Dr. Bernhard Weber für die Möglichkeit an seinem Institut zu promovieren und Einblicke in die Arbeit der anderen Forschungsgruppen am Institut für Humangenetik zu erhalten. Außerdem bedanke ich mich für die Möglichkeit zur Teilnahme an Labmeetings, Journal Clubs und Retreat.

Besonders möchte ich mich auch bei Christoph Meier bedanken, der mich mit aufmunternden Kommentaren und großem Fachwissen motiviert und an der Aufbereitung der Daten an der Arbeit mitgewirkt hat.

Für das kollegiale Zusammenarbeiten und eine gute Atmosphäre möchte ich allen meinen Kollegen am Institut für Humangenetik der Universität Regensburg danken, insbesondere bei Helmuth Roth und Ramona Sippl.

Bei Anna Koschany, die ebenfalls am Institut für Humangenetik promovierte, bedanke ich mich von ganzem Herzen für die Unterstützung.

Mein Dank gilt außerdem meiner Familie und meinem Verlobten, die mich bei der Arbeit bestärkt und ermutigt haben.

13 Eidesstaatliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg,

Mirjam Zwick