

HUMANGENETISCHES SACHVERSTÄNDIGENGUTACHTEN

Musterfall | Pädiatrisches Gutachten

COL2A1-assoziiertes Stickler-Syndrom Typ 1 | Wachstumsstörung, okuläre und kraniofaziale Beteiligung

Aktenzeichen	Az.: [Gericht / Versicherungsträger] - [Musterfall]
Auftraggeber	Gericht / Krankenversicherung / Sozialbehörde
Gutachter	Prof. Dr. med. Christian T. Thiel, MBA
Qualifikation	Facharzt für Humangenetik; Universitätsklinikum Erlangen; 30 Jahre klinische und wissenschaftliche Erfahrung; Sachverständiger für Gerichte und Versicherungsträger
Datum	28. März 2026
Betroffene Person	Schulpflichtiges Kind [Name, Geburtsdatum] (fiktiver Musterfall)
Leitfrage	Bewertung der Kombination aus charakteristischem klinischen Befund und heterozygot nachgewiesener kanonischer Splice-Donor-Variante NM_001844.4(COL2A1):c.1833+1G>A hinsichtlich Diagnose, Kausalität und sozialmedizinischer Konsequenz

Erklärung gemäß § 407a ZPO

Der Unterzeichner erklärt, das Gutachten unparteiisch und nach bestem Wissen und Gewissen erstattet zu haben. Er versichert, dass er in keiner persönlichen oder wirtschaftlichen Beziehung zu den Verfahrensbeteiligten steht, die seine Unbefangenheit beeinträchtigen könnte. Das vorliegende Gutachten fußt ausschließlich auf den vorgelegten Dokumenten, einer eigenen Untersuchung sowie dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft. Die Beurteilung erfolgt nach den Grundsätzen der evidence-based medicine sowie den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfHG) und des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

1. Auftrag und Fragestellung

Im vorliegenden Fall wird um humangenetische Begutachtung zu der Frage gebeten, wie ein klinischer Befund mit disproportionsverdächtigem Kleinwuchs, okulärer Frühmanifestation, kraniofazialer Beteiligung und milder skelettaler Dysplasie im Lichte des molekulargenetischen Nachweises der heterozygoten Variante NM_001844.4(COL2A1): c.1833+1G>A medizinisch-wissenschaftlich einzuordnen ist. Zu beurteilen ist insbesondere:

- Ob die Befundlage mit hinreichender Sicherheit die Diagnose eines COL2A1-assoziierten Stickler-Syndroms Typ 1 trägt
- In welchem Verhältnis der molekulare Befund zum klinischen Erscheinungsbild steht (Genotyp-Phänotyp-Korrelation)
- Welche differentialdiagnostischen Alternativen ernsthaft in Betracht kommen
- Ob ein Kausalzusammenhang zwischen der genetischen Disposition und den gesundheitlichen Beeinträchtigungen festgestellt werden kann
- Welche präventiven, sozialmedizinischen und versorgungsrelevanten Konsequenzen sich aus der Diagnose ergeben

2. Untersuchungsmaterial und Methodik

2.1 Vorgelegte Unterlagen

- Molekulargenetischer Befundbericht (NGS-Panel, COL2A1 c.1833+1G>A, pathogen, ACMG Klasse 5)
- Ophthalmologische Vorbefunde: hochgradige Myopie, vitreoretinale Beteiligung
- Pädiatrisch-orthopädie Befundberichte: Kleinwuchs, milde spondyloepiphysäre Beteiligung, ligamentäre Hypermobilität
- HNO-ärztliche Dokumentation (Gaumenspalten-/Palatum-Beteiligung, Pierre-Robin-Sequenz anamnestisch)
- Radiologische Befunde (Skelett-Röntgen, MRT soweit vorliegend)
- Familienanamnestischer Fragebogen

2.2 Methodische Grundlagen

Die Variantenbewertung erfolgt nach den ACMG/AMP-Klassifikationsstandards (Richards et al., 2015 [7]) unter Anwendung der ClinGen-SVI-Empfehlungen für Spleißvarianten (Walker et al., 2023 [9]) sowie der PVS1-Spezifikationen (Abou Tayoun et al., 2018 [8]). Die klinische Gen-Phänotyp-Zuordnung folgt den Angaben in GeneReviews [2] sowie den zitierten Originalpublikationen. Kausale Zuordnungen erfolgen nach den Kriterien der wissenschaftlichen Kausalitätsbewertung (Bradford-Hill-Kriterien).

3. Anamnese

Bei dem betroffenen schulpflichtigen Kind besteht seit der frühen Kindheit ein dokumentierter Kleinwuchs mit disproportionsverdächtiger Körperverfassung sowie einer milder radiologischen spondyloepiphysärer Beteiligung und begleitender ligamentärer Hypermobilität. Die okuläre Symptomatik ist frühzeitig manifest geworden: Es liegt eine ausgeprägte hochgradige Myopie vor. Ophthalmologisch wurde eine vitreoretinale Auffälligkeit dokumentiert. Im kraniofazialen Bereich zeigt sich eine Mittelgesichtshypoplasie; anamnestisch bzw. klinisch besteht eine Pierre-Robin-assoziierte Gaumenproblematik.

4. Familienanamnese

Das Stickler-Syndrom Typ 1 wird autosomal-dominant vererbt. Ein Elternteil ist in ca. 70-80 % der Fälle ebenfalls Träger der pathogenen Variante; Neumutationen kommen vor, sind bei kanonischen Loss-of-Function-Varianten jedoch seltener. Ein Wiederholungsrisiko von 50 % für Geschwister und Nachkommen des Betroffenen ist bei gesicherter autosomal-dominanter Vererbung anzunehmen.

Klinisch nicht oder mild betroffene Elternteile können als Konsequenz der variablen Expressivität übersehen worden sein. Eine gezielte ophthalmologische und klinische Untersuchung der Eltern sowie der Geschwister wird empfohlen.

5. Klinischer Befund und phänotypische Gesamtbewertung

5.1 Befundkonstellation

- Wachstum: Kleinwuchs seit frühester Kindheit, disproportionsverdächtige Konstitution, radiologisch milde spondyloepiphysäre Beteiligung
- Bewegungsapparat: ligamentäre Hypermobilität
- Augen: hochgradige Myopie (frühmanifest), vitreoretinale Auffälligkeit
- Kraniofazial: Mittelgesichtshypoplasie, Pierre-Robin-assoziierte Gaumenproblematik

5.2 Diagnostische Bewertung der Befundkonstellation

Diese Merkmalskombination ist für die humangenetische Bewertung hochgradig richtungsweisend. Ein solcher Befundkomplex ist nicht mehr mit einem unspezifischen oder idiopathischen Kleinwuchs gleichzusetzen, sondern zwingt zur Einordnung als syndromale Bindegewebs- bzw. Kollagenerkrankung. Für das COL2A1-assoziierte Stickler-Syndrom Typ 1 beschreibt GeneReviews [2] genau diese Leitachsen: okuläre Manifestationen mit hoher Myopie und erhöhtem Risiko vitreoretinaler Komplikationen, kraniofaziale Auffälligkeiten einschließlich Pierre-Robin-Sequenz oder isolierter Gaumenspalte sowie variable, meist milde bis moderate skelettale Manifestationen.

Relevante Häufigkeitsangaben bei COL2A1-Stickler Typ 1 [2-6]: *Myopie 80-90 %; Netzhautablösung 40-70 %; Gaumenspalte 30-60 %; Hörstörung 20-50 %; skelettale Manifestationen 35-40 %*. Die im Musterfall kombinierte okuläre, orofaziale und skelettale Symptomatik stellt kein zufälliges Zusammentreffen von Einzelmerkmalen dar, sondern ein klassisches COL2A1-assoziiertes Organmuster. [1-6]

Die okuläre Achse hat in der Beweisführung besonderes Gewicht. Beim Stickler-Syndrom Typ 1 ist die vitreoretinale Beteiligung pathophysiologisch eng mit der Funktion von Typ-II-Kollagen im Glaskörper verknüpft. Hoornärt et al. [1] konnten in ihrer Serie von 100 molekular bestätigten COL2A1-Fällen zeigen, dass vitreose Anomalien und Netzhautablösungen bei COL2A1-positiven Fällen signifikant häufiger waren. Gaumenspalte, vitreoretinale Auffälligkeiten und positive Familienanamnese waren gute Prädiktoren für eine COL2A1-assoziierte Erkrankung.

6. Molekulargenetischer Befund

6.1 Nachgewiesene Variante

Molekulargenetischer Befund

Gen: COL2A1 (Chromosom 12q13.11)

Transkript: NM_001844.4

Variante: c.1833+1G>A | Exon-Intron-Grenze (kanonische +1-Spleissstelle)

Zygotie: heterozygot

Klassifikation: Pathogen (ACMG Klasse 5)

6.2 Molekulare Grundlage und funktionelle Einordnung

Bei der Variante c.1833+1G>A handelt es sich um eine kanonische Splice-Donor-Variante an der invarianten +1-Position des Introns. Die +-1/+2-Positionen sind für das korrekte Spleißen essenziell. [7-9] Die ClinGen-SVI-Empfehlungen zur Anwendung des ACMG-Kriteriums PVS1 nennen kanonische +-1/+2-Spleissvarianten ausdrücklich als prototypische Loss-of-Function-Varianten, sofern für das betreffende Gen ein Loss-of-Function-Mechanismus krankheitsverursachend etabliert ist. [8,9]

Genau dies ist für COL2A1 im Kontext des Stickler-Syndroms Typ 1 der Fall: GeneReviews hält fest, dass COL2A1-assoziiertes Stickler-Syndrom typischerweise durch Loss-of-Function-Varianten mit Haploinsuffizienz des Typ-II-Kollagens verursacht wird; dazu gehören ausdrücklich Nonsense-, Frameshift- und Spleißvarianten, die zu vorzeitigem Stopkodon bzw. zu Nonsense-mediated decay führen. [2,4,5]

Hoornärt et al. [1] konnten in ihrer 100-Patienten-Serie zeigen, dass über 90 % der COL2A1-Mutationen, die Stickler Typ 1 verursachen, zu Nonsense-mediated decay führen; unter den 77 verschiedenen Varianten fanden sich 22 Splice-Site-Veränderungen, und RNA-Analysen ergaben ungewöhnliche Isoformen mit vorzeitigem Stopkodon. Die vorliegende Variante c.1833+1G>A ist in dieser Serie wiederholt beobachtet worden und wurde in späteren ostasiatischen Kohorten [10,11] als rekurrente Stickler-Variante bestätigt.

6.3 ACMG-Klassifikation in gutachterlicher Auslegung

Die Variante COL2A1 c.1833+1G>A ist im gutachterlichen Kontext als pathogen (ACMG Klasse 5) zu bewerten. Die Begründung erschöpft sich nicht in der bloßen Nennung des ACMG-Endergebnisses, sondern wird transparent gemacht:

- PVS1 (sehr stark): Kanonische +1-Spleissvariante in einem Gen, bei dem Loss of function ein gesicherter Krankheitsmechanismus ist [7-9]
- PM2 (mäßig): Variante nicht oder nur extrem selten in großen populationsbasierten Kontrollkohorten (gnomAD); konsistent mit einer hoch penetranten autosomal-dominanten Erkrankung [7,8]
- PP4 (unterstützend): Phänotyp mit hochgradiger Myopie, vitreoretinaler Beteiligung, Pierre-Robin-/Gaumenkomponente und milder skelettaler Manifestation entspricht modellhaft dem COL2A1-Stickler-Spektrum [1-5]
- PS1/PS3 (unterstützend): Identische Variante wiederholt in großen molekular bestätigten Stickler-Kohorten beschrieben [1,10,11]

Die Kombination aus kanonischer Spleiß-Stellenveränderung, etabliertem Haploinsuffizienz-Mechanismus und hochspezifischem Phänotyp trägt die Einstufung als pathogen ohne relevante Restzweifel.

7. Beurteilung und humangenetische Einordnung

7.1 Genotyp-Phänotyp-Korrelation

Für COL2A1 genügt es nicht, zu sagen, das Gen passe zum Phänotyp. Es muss gezeigt werden, warum gerade der Variantentyp die beobachtete Ausprägung erwarten lässt. GeneReviews betont, dass COL2A1-assoziiertes Stickler-Syndrom typischerweise durch Loss-of-Function-Varianten mit Haploinsuffizienz entsteht, während schwerere Typ-II-Kollagenopathien (z.B. spondyloepiphysäre Dysplasia congenita) häufiger durch dominant-negative Missense-

Varianten, insbesondere Glycin-Substitutionen in der Tripelhelix, verursacht werden. [2,4,5,11,17]

Diese Unterscheidung ist gutachterlich zentral: Sie erklärt, warum bei einer kanonischen Spleiß-Stellenvariante wie c.1833+1G>A eben nicht das Bild einer schweren neonatalen Skelettdysplasie, sondern ein milderer, okulär-kraniofazial dominiertes Stickler-Syndrom mit variabler skelettaler Beteiligung zu erwarten ist. Dieser Erwartung deckt sich exakt mit der Klinik des vorliegenden Falls. [4,5,11,17]

7.2 Diagnostische Sicherheit

Die Stickler-Syndrom-Diagnose ist im vorliegenden Fall nicht als Verdacht, sondern als gesicherte molekulargenetische Diagnose zu formulieren. Die Grundlage ist die Konvergenz von: (1) einer pathogenen kanonischen COL2A1-Spleißvariante, (2) einem hochgradig typischen Mehrkomponenten-Phänotyp und (3) der publizierten Vorbeobachtung der identischen Veränderung in großen Stickler-Kohorten. Diese dreifache Konvergenz erfüllt die Anforderungen an eine evidenzbasierte, gerichtsfeste Kausalitätszuordnung.

8. Kausalitätsbewertung

8.1 Kausalität: genetische Ursache und klinische Manifestation

Der kausale Zusammenhang zwischen der nachgewiesenen COL2A1-Variante c.1833+1G>A und dem klinischen Beschwerdebild ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit herzustellen. Die Begründung folgt den Bradford-Hill-Kriterien:

- Stärke der Assoziation: kanonische Loss-of-Function-Variante in einem für das Stickler-Syndrom Typ 1 definierten Krankheitsgen
- Konsistenz: Variante in mehreren unabhängigen Kohorten (Hoornärt et al. [1], Kondo et al. [10], Wang et al. [11]) als krankheitsverursachend beobachtet
- Spezifität: Phänotyp entspricht hochspezifisch dem COL2A1-Stickler-Spektrum; keine gleichwertige Alternativhypothese
- Biologische Plausibilität: Haploinsuffizienz von Typ-II-Kollagen erklärt okuläre, kraniofaziale und skelettale Manifestationen pathomechanistisch vollständig
- Temporalität: genetische Ursache ist angeboren und geht der Manifestation zwangsläufig voraus

8.2 Differentialdiagnostische Abgrenzung

Differentialdiagnostisch muss insbesondere gegenüber anderen Typ-II-Kollagenopathien sowie den weiteren Stickler-Genen abgegrenzt werden:

- COL11A1-assoziiertes Stickler-Syndrom: klinisch ähnlich, genetisch anderer Mechanismus; echte Haploinsuffizienz in COL11A1 selten, führt eher zu milderem Phänotyp [2,4,5]
- COL11A2-assoziierte Formen: okulär NICHT in gleicher Weise beteiligte, da COL11A2 im Glaskörper nicht exprimiert wird; ausgeprägte Myopie und vitreoretinales Risiko sprechen deutlich für COL2A1 [5,6,18]
- Schwere COL2A1-Dysplasien (spondyloepiphysäre Dysplasia congenita): anderer molekularer Mechanismus (dominant-negativ), ausgeprägter skelettaler Schweregrad; nicht vereinbar mit vorliegendem Befund [4,5,11,17]

Im vorliegenden Musterfall liegt keine diagnostische Grauzone vor. COL2A1-Stickler Typ 1 bietet die insgesamt konsistenteste und literaturbestgegenstützte Erklärung für alle Befundkomponenten. Keine differentialdiagnostische Konkurrenzhypothese kann den Gesamtbefund aus Molekulargenetik, okulärem Profil, kraniofazialer Beteiligung und milder skelettaler Manifestation besser erklären. [1-6,18]

9. Schlussfolgerung / Gutachterliche Bewertung

Zusammenfassung der gutachterlichen Feststellungen

6. **Gesicherte Diagnose:** Es liegt ein COL2A1-assoziiertes Stickler-Syndrom Typ 1 (OMIM #108300) vor, verursacht durch die pathogene heterozygote Variante c.1833+1G>A im COL2A1-Gen. Die Diagnose ist molekulargenetisch gesichert (ACMG Klasse 5). Die Formulierung als Verdacht ist medizinisch-wissenschaftlich nicht angemessen.
7. **Genotyp-Phänotyp-Kongruenz:** Der beobachtete Phänotyp ist nicht nur mit COL2A1 im Allgemeinen, sondern spezifisch mit einem Haploinsuffizienz-vermittelten COL2A1-Stickler-Mechanismus vereinbar. Die kanonische Spleiß-Variante erklärt die milde-moderate Ausprägung (nicht die schwere Skelettdysplasie). Die Genotyp-Phänotyp-Korrelation ist ausgeprägt konsistent.
8. **Kausalzusammenhang:** Der Kausalzusammenhang zwischen der genetischen Variante und dem klinischen Befundbild ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit gegeben. Die Erkrankung ist monokausal genetisch bedingt. Externe, umweltbedingte oder traumatische Mitverursachungen sind nicht anzunehmen.
9. **Prognose und Dauerhaftigkeit:** Die Erkrankung ist chronisch und irreversibel. Das Risiko progredienter okulärer Komplikationen (Netzhautablösung 40-70 %) und funktioneller Einschränkungen des Bewegungsapparates besteht dauerhaft. Ein strukturiertes Prävention- und Monitoring-Programm ist medizinisch indiziert.
10. **Sozialmedizinische Relevanz:** Die Diagnose begründet konkrete medizinische Maßnahmen, präventive Strategien und eine genetische Risikoberatung für Familienangehörige. Im rechtlichen Kontext ist sie als gesicherte Grundlage für versorgungsmedizinische und versicherungsrechtliche Fragestellungen anzusehen.

Die vorstehenden gutachterlichen Feststellungen werden nach bestem Wissen und Gewissen, unparteiisch und gewissenhaft im Sinne des § 407a ZPO erstattet. Der Unterzeichner versichert, dass er in keinem Abhängigkeitsverhältnis zu den Parteien steht und keine wirtschaftlichen Interessen am Ausgang des Verfahrens hat.

9a. Vorsorge, Prävention und Management

Die Diagnose hat unmittelbare Konsequenzen für das Management. Folgende Maßnahmen sind aus humangenetischer und klinischer Sicht indiziert:

Ophthalmologie (höchste Priorität)

- Regelmäßige augenärztliche Kontrollen mit vitreoretinaler Expertise sind obligat
- Bei entsprechenden Vorbefunden oder Risikomeerkmalen: prophylaktische bzw. interventionelle Strategie zur Prävention der Netzhautablösung (Cambridge-Protokoll [19,20]) erwägen
- Lupenbrille oder Kontaktlinsenversorgung bei hochgradiger Myopie

Audiologie

- Audiologische Verlaufsuntersuchungen (Hörbeteiligung bei COL2A1-Stickler nicht selten, ca. 20-50 %) [6,13]

Orthopädie

- Strukturierte Verlaufskontrolle des Skeletts; auch bei initial milder Dysplasie können spätere degenerative Gelenkveränderungen auftreten [2-5,11,17]

Humangenetische Beratung

- Darstellung des autosomal-dominanten Erbgangs und des 50 %igen Wiederholungsrisikos für Nachkommen
- Präsymptomatische Untersuchung der Eltern und Geschwister empfohlen

Interdisziplinär

- Je nach Ausprägung: Einbeziehung von Augenheilkunde, HNO, Kiefer-/Gaumenchirurgie, Orthopädie und Humangenetik

9b. Medizinisch-sozialrechtliche Einordnung

Die vorliegende Konstellation erfüllt die Kriterien einer gesicherten genetischen Systemerkrankung mit struktureller Bindegewebsbeteiligung und multisystemischer Manifestation. Aus medizinischer Sicht liegt damit keine funktionelle Variante des Normbereichs, sondern eine klar definierte, pathogen begründete Erkrankung mit objektivierbarer Organbeteiligung vor. [2-5,7-9]

Die diagnostische Sicherheit ergibt sich nicht nur aus der molekulargenetischen Klassifikation als pathogene Variante (ACMG Klasse 5), sondern insbesondere aus der hochgradigen Übereinstimmung von Genotyp, etabliertem Pathomechanismus und spezifischem klinischem Erscheinungsbild. Diese Konvergenz erfüllt die Anforderungen an eine evidenzbasierte, gerichtsfeste Kausalitätszuordnung. [1-5,7-11]

Aus sozialmedizinischer Perspektive ist hervorzuheben, dass die Erkrankung mit einem relevanten Risiko für progrediente okuläre Komplikationen, funktionelle Einschränkungen des Bewegungsapparats sowie potenzielle weitere Organmanifestationen verbunden ist. Daraus resultiert ein dauerhafter medizinischer Überwachungs- und Behandlungsbedarf. Die Diagnose begründet konkrete medizinische Maßnahmen und präventive Strategien sowie eine genetische Risikobewertung für Familienangehörige. Im rechtlichen Kontext ist sie als gesicherte Grundlage für versorgungsmedizinische und versicherungsrechtliche Fragestellungen anzusehen. [2-5,12-16,19,20]

10. Literaturverzeichnis

1. Hoornärt KP, Vereecke I, Dewinter C, et al. Stickler syndrome caused by COL2A1 mutations: genotype-phenotype correlation in a series of 100 patients. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(8):872-880.
2. Mortier G, Carron C, Bartels CF, et al. Stickler Syndrome. In: *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2023.
3. Boothe M, Morris R, Robin N, et al. Stickler Syndrome: A Review of Clinical Manifestations and the Genetics Evaluation. *J Pers Med.* 2020;10(3):105.
4. Snead MP, McNinch AM, Poulson AV, et al. Therapeutic and diagnostic advances in Stickler syndrome. *Ther Adv Ophthalmol.* 2020;12:2633004020978661.
5. Soh Z, Richards AJ, Acke FR, et al. Dominant Stickler Syndrome. *Genes (Basel).* 2022;13(6):1089.
6. Acke FRE, Dhooge IJM, Malfait F, De Leenheer EMR. Hearing impairment in Stickler syndrome: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:84.
7. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424.
8. Abou Tayoun AN, Pesaran T, DiStefano MT, et al. Recommendations for interpreting the loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion. *Hum Mutat.* 2018;39(11):1517-1524.
9. Walker LC, DiSera T, Bowser M, et al. Using the ACMG/AMP framework to capture evidence related to predicted and observed impact on splicing. *Am J Hum Genet.* 2023;110(9):1461-1477.
10. Kondo H, Tahira T, Hayashi K, et al. Novel mutations in the COL2A1 gene in Japanese patients with Stickler syndrome. *Hum Genome Var.* 2016;3:16018.
11. Wang DD, Xia K, Deng Y, et al. Mutation Spectrum of Stickler Syndrome Type I and Genotype-phenotype Analysis in East Asian Population. *BMC Med Genet.* 2020;21(1):27.
12. Ang A, Poulson AV, Goodburn SF, et al. Retinal detachment and prophylaxis in type 1 Stickler syndrome. *Ophthalmology.* 2008;115(1):164-168.
13. Acke FRE, Malfait F, Vanakker O, De Leenheer EMR. Hearing Loss in Stickler Syndrome: An Update. *Genes (Basel).* 2022;13(9):1571.
14. Fincham GS, Pasea L, Carroll C, et al. Prevention of retinal detachment in Stickler syndrome: the Cambridge prophylactic cryotherapy protocol. *Ophthalmology.* 2014;121(8):1588-1597.
15. Alexander P, Snead MP. Prevention of Blindness in Stickler Syndrome. *Genes (Basel).* 2022;13(7):1150.
16. Shapiro MJ, Blair MP, Solinski M, et al. The importance of early diagnosis of Stickler syndrome. *Taiwan J Ophthalmol.* 2018;8(4):189-196.
17. Barat-Houari M, Sarrabay G, Gatinois V, et al. Mutation Update for COL2A1 Gene Variants Associated with Type II Collagenopathies. *Hum Mutat.* 2016;37(1):7-15.
18. Snead MP, Yates JRW. Stickler syndrome, ocular-only variants and a key diagnostic role for the ophthalmologist. *Eye (Lond).* 2011;25(11):1389-1400.
19. Carroll C, Papaioannou D, Rees A, Kaltenthaler E. The clinical effectiveness and safety of prophylactic retinal interventions in Stickler syndrome. *Health Technol Assess.* 2011;15(16):1-62.
20. Alexander P, Poulson A, Snead M. Cambridge Prophylactic Protocol, Retinal Detachment, and Stickler Syndrome. *N Engl J Med.* 2023;388(14):1337-1339.

Erlangen, den 28. März 2026

Prof. Dr. med. Christian T. Thiel-Hirschmann, MBA

Facharzt für Humangenetik