
Inhaltsverzeichnis

1	Molekulare Grundlagen	1
1.1	DNA als genetische Information	1
1.2	Struktur der DNA	1
1.3	Genetischer Code	3
1.4	Aufbau der Gene	5
1.5	Biologische Funktionen der DNA	9
1.5.1	Replikation der DNA	9
1.5.2	Transkription	11
1.5.3	Translation	14
1.6	Gene und Mutationen	15
1.7	Prinzipien und Möglichkeiten der DNA-Diagnostik	16
1.7.1	Hilfsmittel der DNA-Diagnostik	18
1.7.2	Die wichtigsten molekulargenetischen Untersuchungsmethoden	19
1.7.3	Direkte und indirekte molekulargenetische Diagnostik	22
	Literatur	30
2	Chromosomen	31
2.1	Struktur und Funktion	31
2.2	Darstellungsmethoden	32
2.3	Nomenklatur	38
2.4	Gametogenese	40
2.4.1	Spermatogenese	41
2.4.2	Oogenese	43
	Literatur	44

3	Chromosomenaberrationen	45
3.1	Entstehungsmechanismus numerischer Chromosomenaberrationen (Non-disjunction)	45
3.2	Krankheiten mit gonosomalen Chromosomenaberrationen	48
3.2.1	Ullrich-Turner-Syndrom (UTS)	48
3.2.2	Triple-X-Syndrom	50
3.2.3	Klinefelter-Syndrom	51
3.2.4	XYY-Syndrom	53
3.2.5	XX-Männer	54
3.3	Krankheiten mit autosomalen Chromosomenaberrationen	54
3.3.1	Trisomie 21 (Down-Syndrom)	55
3.3.2	Trisomie 18 (Edwards-Syndrom)	61
3.3.3	Trisomie 13 (Patau-Syndrom)	61
3.3.4	Trisomie 8	63
3.3.5	Triploidie	64
3.4	Entstehungsmechanismus struktureller Chromosomenaberrationen	65
3.4.1	Translokation	66
3.4.2	Weitere strukturelle Chromosomenaberrationen	70
3.5	Krankheiten mit strukturellen autosomalen Chromosomenaberrationen	71
3.5.1	Partielle Monosomie 4p (Wolf-Hirschhorn-Syndrom)	71
3.5.2	Partielle Monosomie 5p (Katzenschrei- bzw. Cri-du-chat-Syndrom)	73
3.5.3	18p-Monosomie (DeGrouchy I)	75
3.5.4	18q-Monosomie (DeGrouchy II)	76
3.5.5	Trisomie 9p	76
3.5.6	Invertierte Duplikation 15 (inv dup15)	77
3.5.7	Markerchromosomen	77
3.5.8	Cat-eye-Syndrom (Extrachromosom 22)	78
3.6	Strukturelle gonosomale Chromosomenaberrationen	78
3.6.1	Strukturelle X-Chromosomen-Aberrationen	78
3.6.2	Strukturelle Y-Chromosomen-Aberrationen	79
3.7	Mikrodeletionssyndrome	80
3.7.1	Autosomale Mikrodeletionssyndrome bzw. Contiguous-gene-Syndrome und monogene Erkrankungen	81
3.7.2	X-chromosomale Mikrodeletionssyndrome bzw. Contiguous-gene-Syndrome und monogene Erkrankungen	83
3.8	Krankheiten mit molekularen Duplikationen	84
3.8.1	Beckwith-Wiedemann-Syndrom (11p15-Duplikation)	84
3.8.2	Charcot-Marie-Tooth IA (17p11.2-Duplikation)	85

3.9	Chromosomeninstabilität	86
3.9.1	Fanconi-Anämie/-Panzytopenie	86
3.9.2	Bloom-Syndrom	87
3.9.3	Ataxia teleangiectatica	87
3.9.4	Roberts-Syndrom (Pseudothalidomidsyndrom)	88
3.10	Chromosomenaberrationen bei Spontanaborten	88
3.11	Genetische Beratung bei Chromosomenstörungen	88
3.11.1	Genetische Beratung nach Geburt eines Kindes mit einer Chromosomenstörung	88
3.11.2	Genetische Beratung bei familiärer struktureller Chromosomenaberration	89
3.11.3	Altersbedingtes Risiko für eine Chromosomenstörung	92
Literatur		94
4	Mendelsche Erbgänge und monogene Erkrankungen	97
4.1	Autosomal-rezessive Vererbung und Erkrankungen	97
4.1.1	Auswirkungen von Homozygotie und Heterozygotie	101
4.2	Autosomal-dominante Vererbung und Erkrankungen	102
4.3	X-chromosomal-rezessive Vererbung und Erkrankungen	106
4.3.1	Unterschiedliche Genaktivität in Einzelzellen von Heterozygoten (Lyon-Hypothese)	111
4.4	X-chromosomal-dominante Vererbung und Erkrankungen	114
4.5	Besonderheiten der monogenen Erkrankungen	115
4.5.1	Genetische Heterogenität	115
4.5.2	Geschlechtsbegrenzung und Geschlechtseinfluß	116
4.5.3	Pleiotropie	120
4.5.4	Expressivität und Penetranz	120
4.5.5	Manifestationsalter	121
4.5.6	Somatische Mutationen und Mosaik	123
4.5.7	Keimzellmosaik	123
4.5.8	Genomische Prägung (genomic imprinting)	123
4.5.9	Uniparentale Disomie	125
4.5.10	Expandierende Trinukleotide	127
4.6	Genetische Beratung bei monogenen Erkrankungen	131
4.6.1	Autosomal-rezessive Erkrankungen	131
4.6.2	Autosomal-dominante Erkrankungen	135
4.6.3	X-chromosomal-rezessive Erkrankungen	137
4.6.4	X-chromosomal-dominante Erkrankungen	140
Literatur		141

5	Mitochondriale Vererbung und Mitochondropathien	143
5.1	Molekulare Grundlagen der mitochondrialen DNA	143
5.2	Genetische Erkrankungen mit mitochondrialem Erbgang	145
5.3	Genetische Beratung bei mitochondrialen Erkrankungen	148
	Literatur	149
6	Multifaktorielle Vererbung und Erkrankungen	151
6.1	Genetische Grundlagen multifaktorieller Erkrankungen	152
6.2	Multifaktoriell bedingte Krankheiten	154
6.2.1	Diabetes mellitus	154
6.2.2	Hypertonie	157
6.2.3	Schizophrenie	157
6.2.4	Affektive Psychosen	159
6.2.5	Angeborene hypertrophische Pylorusstenose	160
6.2.6	Kongenitale Hüftluxation	161
6.2.7	Epilepsie	161
6.2.8	Geistige Retardierung	163
6.2.9	Atopien	166
6.2.10	Morbus Bechterew	167
6.2.11	Psoriasis	167
6.2.12	Morbus Crohn, Colitis ulcerosa	167
6.2.13	Multiple Sklerose	168
6.3	Genetische Beratung bei multifaktoriellen Erkrankungen	168
	Literatur	169
7	Geschlechtsentwicklungsstörungen	171
7.1	Geschlechtsdeterminierung und -differenzierung	171
7.2	Störungen der Geschlechtsdifferenzierung und -entwicklung	174
7.2.1	Gonadendysgenese	174
7.2.2	Echter Hermaphroditismus	176
7.2.3	Pseudohermaphroditismus masculinus	177
7.2.4	Pseudohermaphroditismus femininus	180
7.3	Genitalfehlbildungen	183
7.4	Genetische Aspekte bei der Entstehung der Ovarialinsuffizienz	185
7.4.1	Pubertas praecox	186
7.5	Fertilitätsstörung des Mannes	187
7.5.1	Genetische Beratung	188
	Literatur	189

8	Genetische Aspekte der Störungen in der Frühschwangerschaft	191
8.1	Aborte	191
8.1.1	Chromosomenaberrationen und Aborte	191
8.1.2	Procedere bei habituellen Aborten	195
8.2	Blasenmole	195
8.2.1	Komplette Blasenmole	195
8.2.2	Partielle Blasenmole	196
	Literatur	197
9	Angeborene Fehlbildungen und Dysmorphiesyndrome	199
9.1	Ätiologie der angeborenen Fehlbildungen	199
9.1.1	Homeobox-(HOX-)Gene	201
9.1.2	Paired-box-(PAX-)Gene	202
9.1.3	Zinkfinger-Gene	202
9.2	Einteilung der Fehlbildungssyndrome nach pathogenetischen Kriterien	202
9.2.1	Einzeldefekte	203
9.2.2	Multiple Fehlbildungen	204
9.3	Morphologische Anomalien durch verschiedene Genmutationen . .	206
9.3.1	Mutationen der Fibroblast-growth-factor-Rezeptorgene (FGFR) . . .	206
9.3.2	Mutation der Hedgehog-Gene und Holoprosenzephalie (HPE)	209
9.3.3	Mutation der PAX-Gene	210
9.3.4	Mutation der Zinkfinger-Gene	210
9.4	Beispiele für Fehlbildungs- oder Dysmorphiesyndrome	211
9.4.1	Cornelia-Brachmann-de-Lange-Syndrom	211
9.4.2	Dysostosis mandibulofacialis (Franceschetti- bzw. Treacher- Collins-Syndrom)	212
9.4.3	Freeman-Sheldon-Syndrom (Whistling-face-Syndrom)	212
9.4.4	Goldenhaar-Syndrom (okuloaurikulovertbrale Dysplasie)	212
9.4.5	Proteus-Syndrom	214
9.4.6	Robinow-Syndrom	214
9.4.7	Rubinstein-Taybi-Syndrom	215
9.4.8	Saethre-Chotzen-Syndrom	216
9.4.9	Seckel-Syndrom	216
9.4.10	Silver-Russel-Syndrom	216
9.5	Fehlbildungen durch teratogene Wirkungen	218
9.5.1	Ionisierende Strahlen	219
9.5.2	Medikamente, Chemikalien und Genußmittel	221
9.5.3	Mütterliche Infektionen	227
9.5.4	Mütterliche Stoffwechselerkrankungen	241
9.5.5	Amniogene Fehlbildungen	243

9.6	Genetische Beratung	245
	Literatur	247
10	Tumorgenetik	251
10.1	Tumorsuppressor-Gene	251
10.2	Onkogene	252
10.3	Mutator-Gene	253
10.4	Chromosomenaberrationen und Tumorgenese	254
10.5	Knudsons „Two-hit“-Hypothese	255
10.6	Genetisch bedingte maligne Erkrankungen	256
10.6.1	Mammakarzinom	257
10.6.2	Genetisch bedingte kolorektale Karzinome ohne Polyposis	258
10.6.3	Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)	259
10.6.4	Li-Fraumeni-Syndrom	260
10.6.5	Multiple endokrine Neoplasien	260
10.6.6	Retinoblastom	261
10.6.7	Wilms-Tumor	262
10.7	Genetische Beratung bei malignen Erkrankungen	262
	Literatur	265
11	Genetische Beratung	267
11.1	Allgemeine Grundlagen	267
11.2	Psychosoziale und ethische Aspekte	268
11.3	Indikationen	270
11.4	Vorgehensweise	271
11.4.1	Stammbaumanalyse	272
11.4.2	Klinische Untersuchung	272
11.4.3	Diagnostik	274
11.5	Heterozygotentest	275
11.6	Prädiktivdiagnostik	276
11.7	Risikoberechnung	278
11.8	Das Bayes-Theorem	279
11.9	Risikoberechnung bei Verwandtenehe	281
	Literatur	285

12	Pränataldiagnostik	287
12.1	Allgemeine Grundlagen	287
12.2	Invasive Pränataldiagnostik	288
12.2.1	Standardamniozentese	290
12.2.2	Frühamniozentese	293
12.2.3	Chorionzottenbiopsie (CVS)	293
12.2.4	Plazentapunktion im 2. und 3. Trimenon	300
12.2.5	Chordozentese	300
12.2.6	Fetoskopie	302
12.2.7	Hautbiopsie	303
12.2.8	Leberbiopsie	304
12.3	Präimplantationsdiagnostik (PID)	304
12.4	Gewinnung von fetalen Zellen aus dem mütterlichen Kreislauf ...	305
12.5	α -Fetoprotein-Bestimmung im mütterlichen Serum (MS-AFP-Bestimmung)	306
12.6	Serumscreening auf Chromosomenanomalien (Triple-Test)	308
12.7	Ultraschalldiagnostik	313
12.7.1	Chorion und Plazenta	314
12.7.2	Nabelschnur	316
12.7.3	Dottersack	318
12.7.4	Intrauterine Wachstumsstörung	320
12.7.5	Fruchtwassermenge	324
12.7.6	Nichtimmunologischer Hydrops fetalis (NIHF)	326
12.7.7	Sonographische Hinweise auf Chromosomenstörungen	331
12.7.8	Mehrlingsschwangerschaft	351
12.7.9	Fehlbildungen des Zentralnervensystems	364
12.7.10	Auffälligkeiten und Anomalien im fetalen Gesichts- und Halsbereich	387
12.7.11	Auffälligkeiten des fetalen Thorax und Fehlbildungen der Thoraxorgane	397
12.7.12	Erkrankungen und Fehlbildungen des fetalen Skelettsystems	410
12.7.13	Fehlbildungen und Auffälligkeiten des Urogenitaltrakts	433
12.7.14	Bauchwanddefekte	448
12.7.15	Fehlbildungen und Auffälligkeiten des Gastrointestinaltrakts	452
	Literatur	460
13	Therapie genetischer Krankheiten	471
13.1	Konventionelle Therapie	471
13.2	Substitutionstherapie mit gentechnisch hergestellten Medikamenten	472

13.3	Somatische Gentherapie	473
13.4	Bisherige und geplante gentherapeutische Behandlungen	475
13.5	Gentransfer in Keimzellen	478
	Literatur	479
	Anhang	481
	Erklärung zum Schwangerschaftsabbruch nach Pränataldiagnostik	481
	Stellungnahme zur Neufassung des § 218 a StGB mit Wegfall der sogenannten embryopathischen Indikation zum Schwangerschaftsabbruch	488
	Positionspapier der Gesellschaft für Humangenetik e.V.	491
	Arbeitsgemeinschaften, Selbsthilfe- und Kontaktgruppen	503
	Literatur für Betroffene, Angehörige und Bezugspersonen	507
	Glossar	508
	Sachverzeichnis	523