

# Inhaltsverzeichnis

## Grundlagen der Genetik

|            |                                                                     |           |
|------------|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>   | <b>Grundlagen der Genetik</b>                                       | <b>3</b>  |
| <b>1.1</b> | <b>Aufbau des Genoms und Weitergabe der genetischen Information</b> | <b>3</b>  |
|            | G. Poeggel, T. Meitinger                                            |           |
| 1.1.1      | Aufbau des Genoms                                                   | 3         |
|            | Grundstruktur der Nukleotide                                        | 3         |
|            | Aufbau von DNA und RNA                                              | 4         |
| 1.1.2      | DNA als Träger der genetischen Information                          | 7         |
| 1.1.3      | Das menschliche Genom                                               | 9         |
|            | Struktur eukaryontischer Gene                                       | 10        |
|            | Repetitive Sequenzen                                                | 12        |
|            | Variabilität des Genoms                                             | 13        |
| 1.1.4      | Replikation                                                         | 15        |
|            | Entwindung der DNA-Doppelhelix                                      | 16        |
|            | Der Replikationsprozess                                             | 16        |
| <b>1.2</b> | <b>Von der DNA zum Protein</b>                                      | <b>21</b> |
|            | G. Poeggel, T. Meitinger                                            |           |
| 1.2.1      | Transkription                                                       | 21        |
|            | Ablauf der Transkription                                            | 21        |
|            | Posttranskriptionelle Modifikation der mRNA                         | 23        |
|            | Regulation der Transkription                                        | 26        |
|            | Differenzielle Genaktivität                                         | 27        |
| 1.2.2      | RNA-Stabilität                                                      | 28        |
| 1.2.3      | Mikro-RNAs (miRNA)                                                  | 29        |
| 1.2.4      | Translation                                                         | 30        |
|            | Ablauf der Translation                                              | 30        |
|            | Aminoacyl-tRNA-Synthetasen                                          | 33        |
|            | Posttranslationale Modifikation von Proteinen                       | 33        |
|            | Translation am rauen ER und cotranslationale N-Glykosylierung       | 35        |
|            | Regulation der Translation                                          | 38        |
| 1.2.5      | Lebensdauer von Proteinen                                           | 40        |

|            |                                                                                   |    |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>1.3</b> | <b>Epigenetik</b> .....                                                           | 42 |
|            | K. Zerres                                                                         |    |
| 1.3.1      | Genregulation als Schlüssel für das Verständnis differenzierter Entwicklung ..... | 42 |
| 1.3.2      | Genomisches Imprinting .....                                                      | 44 |
|            | Prader-Willi-Syndrom und Angelman-Syndrom .....                                   | 46 |
| 1.3.3      | Bedeutung epigenetischer Mechanismen für die Krankheitsentstehung .....           | 46 |
| 1.3.4      | Bedeutung und Ausblick .....                                                      | 48 |
| <b>1.4</b> | <b>Mutationen beim Menschen und ihre Folgen</b> .....                             | 49 |
|            | E. Holinski-Feder                                                                 |    |
| 1.4.1      | Klassifikationen von Mutationen .....                                             | 49 |
|            | Genommutationen (Ploidiemutationen) .....                                         | 50 |
|            | Chromosomenmutationen .....                                                       | 50 |
|            | Genmutation .....                                                                 | 51 |
| 1.4.2      | Arten von Genmutationen .....                                                     | 51 |
|            | Punktmutationen .....                                                             | 51 |
|            | Deletionen und Insertionen im Kilobasenbereich .....                              | 57 |
|            | Deletionen und Insertionen im Megabasenbereich .....                              | 58 |
|            | Inversionen .....                                                                 | 59 |
|            | Dynamische Mutationen .....                                                       | 61 |
| 1.4.3      | Mutationen und deren Verteilung im Körper .....                                   | 64 |
| 1.4.4      | Ursachen von Mutationen .....                                                     | 64 |
|            | Zerfallsreaktionen von Nukleinsäuren .....                                        | 65 |
|            | Chemische Modifikation von Nukleinsäuren .....                                    | 66 |
|            | Strahleninduzierte Modifikation von Nukleinsäuren .....                           | 72 |
|            | Repetitive DNA-Sequenzen als Ursache für Mutationen .....                         | 75 |
| 1.4.5      | Häufigkeit der einzelnen Mutationen .....                                         | 76 |
|            | Spontanmutationen .....                                                           | 77 |
|            | Geschlechtsspezifische Unterschiede .....                                         | 78 |
|            | Elterliches Alter .....                                                           | 80 |
| 1.4.6      | Genotyp-Phänotyp-Korrelation .....                                                | 81 |
|            | „Gain of function“-Mutation .....                                                 | 81 |
|            | „Loss of function“-Mutation .....                                                 | 82 |
|            | Dominant negative Mutation .....                                                  | 82 |
|            | Haploinsuffizienz .....                                                           | 83 |
|            | Positionseffekte .....                                                            | 83 |
|            | Fusionsproteine .....                                                             | 85 |
|            | Klinische Aspekte der Genotyp-Phänotyp-Korrelation .....                          | 85 |

|            |                                                                                          |            |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>1.5</b> | <b>DNA-Reparaturmechanismen</b>                                                          | <b>88</b>  |
|            | H. Höhn                                                                                  |            |
| 1.5.1      | Ursachen von DNA-Schäden                                                                 | 88         |
| 1.5.2      | Schadenserkennung und Vorbereitung der DNA-Reparatur                                     | 88         |
| 1.5.3      | Chromatin-Modifikation als Voraussetzung für DNA-Reparatur                               | 90         |
| 1.5.4      | DNA-Reparatur in Säugerzellen                                                            | 91         |
|            | Reversions-Reparatur (RER)                                                               | 91         |
|            | Basen-Exzisions-Reparatur (BER)                                                          | 91         |
|            | Mismatch-Reparatur (MMR)                                                                 | 94         |
|            | Nukleotid-Exzisions-Reparatur (NER)                                                      | 94         |
|            | Rekombinations-Reparatur (RR)                                                            | 95         |
| 1.5.5      | Beispiele für klinische Auswirkungen von Defekten der DNA-Reparatur                      | 99         |
|            | Xeroderma pigmentosum und (XP-)Gruppe                                                    | 99         |
|            | Ataxia telangiectasia (AT) und verwandte mit Strahlensensitivität einhergehende Syndrome | 100        |
|            | Bloom-Syndrom (BS)                                                                       | 101        |
|            | Fanconi-Anämie (FA)                                                                      | 101        |
| <b>1.6</b> | <b>DNA-Untersuchung – Diagnostische Anwendung beim Menschen</b>                          | <b>103</b> |
|            | E. Holinski-Feder                                                                        |            |
| 1.6.1      | Grundlegende Verfahren zur Analyse genomischer DNA                                       | 104        |
|            | DNA-Isolierung                                                                           | 104        |
|            | Polymerase-Kettenreaktion (PCR)                                                          | 104        |
|            | DNA-Sequenzierung                                                                        | 106        |
|            | Spezifische Verwendungsmöglichkeiten des „Whole Genome Sequencing“ (WGS)                 | 116        |
|            | Restriktionsverdau von DNA                                                               | 116        |
|            | Gelelektrophorese                                                                        | 117        |
|            | Southern-Blot-Hybridisierung                                                             | 117        |
| 1.6.2      | Verfahren zum Nachweis unbekannter Mutationen                                            | 119        |
|            | Qualitätskriterien für Next Generation Sequencing                                        | 121        |
|            | Vorgehen in Abhängigkeit von der Fragestellung                                           | 123        |
| 1.6.3      | Verfahren zum Nachweis bekannter Mutationen                                              | 124        |
|            | Restriktionsenzym-Spaltung                                                               | 125        |
|            | Allelspezifische Polymerase-Ketten-Reaktion                                              | 125        |
|            | Primer-Extension-Reaktion                                                                | 126        |
|            | Oligonukleotid-Ligation                                                                  | 126        |
|            | TaqMan-Methode, Real Time PCR                                                            | 127        |
|            | Mikro-Array: Minisequencing, SNP-Array                                                   | 130        |
|            | Mikro-Array: Primer-Extension, SNP-Array                                                 | 132        |
| 1.6.4      | Verfahren zum Nachweis genomischer Deletionen                                            | 134        |
|            | MLPA: Multiplex-Ligation-dependent Probe-amplification                                   | 134        |
|            | NGS-basierte Deletions- und Duplikationsanalyse                                          | 136        |

## Zytogenetik

|            |                                                         |            |
|------------|---------------------------------------------------------|------------|
| <b>2</b>   | <b>Zytogenetik</b>                                      | <b>139</b> |
| <b>2.1</b> | <b>Chromosomen des Menschen</b>                         | <b>139</b> |
|            | M. Speicher                                             |            |
| 2.1.1      | Chromosomenevolution                                    | 139        |
| 2.1.2      | Chromosomenstruktur und Funktion                        | 140        |
|            | Heterochromatin und Euchromatin                         | 140        |
|            | Die Kondensierung des Chromatins                        | 141        |
|            | Das Zentromer                                           | 144        |
|            | Die Telomere                                            | 146        |
|            | Die Telomerase                                          | 148        |
|            | Nukleolus                                               | 150        |
|            | Mobile genetische Elemente                              | 150        |
| 2.1.3      | Chromosomendarstellung und -identifizierung             | 152        |
|            | Präparation von Chromosomen                             | 153        |
|            | Bänderungstechniken                                     | 154        |
|            | Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)               | 156        |
| 2.1.4      | Chromosomen während der Zellzyklusphasen                | 163        |
|            | Der Zellzyklus                                          | 163        |
|            | Mitose                                                  | 165        |
|            | Meiose                                                  | 168        |
|            | Gametogenese                                            | 170        |
| 2.1.5      | Geschlechtschromosomen                                  | 172        |
|            | Evolution der Geschlechtschromosomen                    | 172        |
|            | Gemeinsame Regionen zwischen den Geschlechtschromosomen | 173        |
|            | X-Chromosom                                             | 174        |
|            | Y-Chromosom                                             | 176        |
| 2.1.6      | Zukünftige Entwicklungen der Chromosomenanalyse         | 176        |
| 2.1.7      | Zytogenetische Nomenklatur                              | 177        |
| <b>2.2</b> | <b>Chromosomenaberrationen</b>                          | <b>180</b> |
|            | M. Speicher                                             |            |
| 2.2.1      | Ursachen von Chromosomenaberrationen                    | 180        |
|            | Chromosomenaberrationen nach Einwirkung exogener Noxen  | 180        |
| 2.2.2      | Arten von Chromosomenaberrationen                       | 181        |
|            | Numerische Aberrationen                                 | 183        |
|            | Strukturelle Chromosomenaberrationen                    | 186        |
| 2.2.3      | Marker-Chromosomen                                      | 200        |
| 2.2.4      | Chromosomenpolymorphismen und Formunterschiede          | 200        |

|            |                                                                                                                             |            |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>2.3</b> | <b>Klinische Beispiele von Chromosomenaberrationen</b>                                                                      | <b>201</b> |
|            | A. Schinzel                                                                                                                 |            |
| 2.3.1      | Allgemeine Beobachtungen                                                                                                    | 202        |
|            | Dysmorphien                                                                                                                 | 202        |
|            | Fehlbildungen                                                                                                               | 203        |
|            | Wachstumsrückstand                                                                                                          | 203        |
|            | Großwuchs                                                                                                                   | 203        |
| 2.3.2      | Fehlverteilung von Autosomen und deren klinische Bilder                                                                     | 204        |
|            | Down-Syndrom, Trisomie 21                                                                                                   | 204        |
|            | Edwards-Syndrom, Trisomie 18                                                                                                | 207        |
|            | Patau-Syndrom, Trisomie 13                                                                                                  | 209        |
|            | Mosaik-Trisomie 8                                                                                                           | 211        |
|            | Triploidie                                                                                                                  | 212        |
|            | Haploidie und Tetraploidie                                                                                                  | 212        |
| 2.3.3      | Fehlverteilungen der Geschlechtschromosomen und deren klinische Bilder                                                      | 213        |
|            | Ullrich-Turner-Syndrom, 45,X                                                                                                | 213        |
|            | Trisomie X, 47,XXX                                                                                                          | 215        |
|            | 48,XXXX und 49,XXXXX                                                                                                        | 216        |
|            | Klinefelter-Syndrom, 47,XXY                                                                                                 | 216        |
|            | 47,YYY                                                                                                                      | 218        |
| 2.3.4      | Strukturelle Autosomenaberrationen                                                                                          | 218        |
|            | Distale Deletion des kurzen Arms von Chromosom 1 (1 p)                                                                      | 218        |
|            | Cri-du-Chat-Syndrom, distale Deletion des kurzen Arms von Chromosom 5 (5p)                                                  | 219        |
|            | Wolf-Hirschhorn-Syndrom, distale Deletion des kurzen Arms von Chromosom 4 (4p)                                              | 221        |
|            | Deletion des gesamten kurzen Arms von Chromosom 18 (De-Grouchy-Syndrom Typ I)                                               | 223        |
|            | Deletion des distalen langen Arms von Chromosom 18 (De-Grouchy-Syndrom Typ II)                                              | 224        |
|            | Distale Deletion des kurzen Arms von Chromosom 9                                                                            | 226        |
|            | Duplikation des kurzen Arms von Chromosom 9, Trisomie 9p                                                                    | 227        |
|            | Cat-Eye-Syndrom, partielle Tetrasomie 22 (pter-q11.2)                                                                       | 228        |
|            | Partielle Tetrasomie 15 (pter-q13)                                                                                          | 229        |
| 2.3.5      | Autosomale Mikrodeletionssyndrome                                                                                           | 230        |
|            | Prader-Willi-Syndrom, väterliche Deletion 15q11.2-q12                                                                       | 230        |
|            | Angelman-Syndrom, mütterliche Deletion 15q11.2-q12                                                                          | 231        |
|            | Williams-Beuren-Syndrom                                                                                                     | 232        |
|            | Giedion-Langer-Syndrom, Deletion des Segments 8q24.1                                                                        | 232        |
|            | DiGeorge-Syndrom, Velo-cardio-faciales Syndrom (Shprintzen- oder Sedlackova-Syndrom), Takao-Syndrom, Mikrodeletion 22q11.22 | 233        |

|       |                                                        |     |
|-------|--------------------------------------------------------|-----|
|       | Andere submikroskopische Chromosomenaberrationen ..... | 234 |
| 2.3.6 | Chromosomenaberrationen bei Spontanaborten .....       | 235 |
|       | Hauptbefunde .....                                     | 235 |
|       | Weitere Befunde .....                                  | 236 |
|       | Chromosomenuntersuchung bei den Eltern .....           | 236 |
| 2.3.7 | Pränatale Ultraschallbefunde .....                     | 237 |

## Formale Genetik

|            |                                                     |            |
|------------|-----------------------------------------------------|------------|
| <b>3</b>   | <b>Formale Genetik .....</b>                        | <b>241</b> |
| <b>3.1</b> | <b>Stammbaumnomenklatur .....</b>                   | <b>241</b> |
|            | T. Grimm                                            |            |
| <b>3.2</b> | <b>Mendel-Erbgänge .....</b>                        | <b>241</b> |
|            | T. Grimm                                            |            |
| 3.2.1      | Begrifflichkeiten .....                             | 244        |
| 3.2.2      | Kodominante und intermediäre Vererbung .....        | 245        |
| 3.2.3      | Autosomal dominanter Erbgang .....                  | 245        |
|            | Wiederholungsrisiken .....                          | 247        |
|            | Merkmalsausprägung .....                            | 247        |
|            | Homozygotie beim autosomal dominanten Erbgang ..... | 249        |
|            | Häufigkeit autosomal dominanter Krankheiten .....   | 250        |
| 3.2.4      | Autosomal rezessiver Erbgang .....                  | 251        |
|            | Wiederholungsrisiken .....                          | 252        |
|            | Verhältnis Homozygotie zu Heterozygotie .....       | 254        |
|            | Blutsverwandtschaft .....                           | 255        |
|            | Pseudodominanz .....                                | 258        |
|            | Heterozygotentest .....                             | 258        |
|            | Häufigkeit autosomal rezessiver Krankheiten .....   | 259        |
| 3.2.5      | X-chromosomale Vererbung .....                      | 260        |
|            | X-chromosomal rezessive Vererbung .....             | 260        |
|            | X-chromosomal dominante Vererbung .....             | 266        |
| 3.2.6      | Y-chromosomale Vererbung .....                      | 267        |
| 3.2.7      | Genetische Heterogenität .....                      | 267        |
| 3.2.8      | Mutationsheterogenität .....                        | 271        |
| 3.2.9      | Abweichungen von den Mendel-Regeln .....            | 271        |
|            | Keimzellmosaik .....                                | 272        |
|            | Chimäre .....                                       | 272        |
|            | Antizipation .....                                  | 274        |
|            | Uniparentale Disomie (UPD) .....                    | 275        |

|            |                                                                         |     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>3.3</b> | <b>Klinische Beispiele für monogene Erkrankungen</b>                    | 280 |
|            | T. Grimm, E. Holinski-Feder                                             |     |
| 3.3.1      | Autosomal dominante Krankheiten                                         | 280 |
|            | Huntington-Krankheit                                                    | 280 |
|            | Marfan-Syndrom                                                          | 281 |
|            | Myotone Dystrophie                                                      | 283 |
|            | Achondroplasie                                                          | 285 |
|            | Charcot-Marie-Tooth-Neuropathien                                        | 287 |
| 3.3.2      | Autosomal rezessive Krankheiten                                         | 289 |
|            | Mukoviszidose (Cystische Fibrose)                                       | 289 |
|            | Phenylketonurie (PKU)                                                   | 292 |
|            | Spinale Muskelatrophie (SMA)                                            | 293 |
|            | Albinismus                                                              | 295 |
| 3.3.3      | X-chromosomal rezessive Krankheiten                                     | 297 |
|            | Hämophilie A und Hämophilie B                                           | 297 |
|            | Muskeldystrophie Duchenne (DMD)                                         | 299 |
|            | Muskeldystrophie Becker (BMD)                                           | 301 |
|            | Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel                                  | 302 |
|            | Fragiles-X-Syndrom                                                      | 303 |
| 3.3.4      | X-chromosomal dominante Krankheiten                                     | 305 |
|            | Vitamin-D resistente hypophosphatämische Rachitis<br>(Phosphatdiabetes) | 305 |
|            | Rett-Syndrom                                                            | 306 |
| <b>3.4</b> | <b>Mitochondriale Vererbung</b>                                         | 307 |
|            | A. Abicht, T. Grimm                                                     |     |
| 3.4.1      | Mitochondriales Genom                                                   | 307 |
| 3.4.2      | Mitochondriale Erkrankungen                                             | 310 |
|            | Mutationen der mtDNA                                                    | 311 |
|            | Nukleäre Gendefekte                                                     | 313 |
| <b>3.5</b> | <b>Multifaktorielle Merkmale und Erkrankungen</b>                       | 314 |
|            | G. Utermann                                                             |     |
| 3.5.1      | Einleitung und Definition                                               | 314 |
|            | Qualitative und quantitative multifaktorielle Merkmale                  | 316 |
|            | Grenzwertbestimmung für multifaktoriell bedingte Merkmale               | 319 |
|            | Der Korrelationskoeffizient                                             | 321 |
|            | Gen-Umwelt-Interaktionen                                                | 321 |
|            | Multifaktoriell vs. monogen                                             | 324 |
| 3.5.2      | Modifizier-Gene, digene Vererbung und maternale Faktoren                | 325 |
| 3.5.3      | Resistenzgene und Suszeptibilitätsgene für Infektionskrankheiten        | 327 |
| 3.5.4      | Genetische Tests bei komplexen Erkrankungen                             | 329 |

|       |                                                                                             |     |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.5.5 | Beispiele für komplexe Erkrankungen                                                         | 331 |
|       | Apolipoprotein E und Alzheimer-Erkrankung                                                   | 331 |
|       | Cholesterolkonzentrationen als Beispiel eines krankheitsassoziierten quantitativen Merkmals | 332 |
|       | Hirschsprung-Erkrankung                                                                     | 335 |
|       | Neuralrohrdefekte                                                                           | 336 |

## Statistische Genetik

|            |                                                                                                         |     |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>4</b>   | <b>Statistische Genetik</b>                                                                             | 341 |
| <b>4.1</b> | <b>Populationsgenetik</b>                                                                               | 341 |
|            | T. Grimm                                                                                                |     |
| 4.1.1      | Population                                                                                              | 341 |
| 4.1.2      | Genfrequenzen                                                                                           | 341 |
| 4.1.3      | Hardy-Weinberg-Gleichgewicht                                                                            | 342 |
|            | Faktoren mit Einfluss auf das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht                                              | 343 |
|            | Unterschiede von Genhäufigkeiten zwischen verschiedenen Bevölkerungen                                   | 347 |
| 4.1.4      | Genetische Polymorphismen                                                                               | 347 |
| 4.1.5      | Segregationsanalysen                                                                                    | 348 |
| <b>4.2</b> | <b>Kopplungsanalyse und Genkartierung</b>                                                               | 350 |
|            | T. Grimm                                                                                                |     |
| 4.2.1      | Begriffserklärung Haplotyp                                                                              | 350 |
| 4.2.2      | Kopplungsanalyse und Genkartierung bei monogenen Erkrankungen                                           | 351 |
|            | Zwei-Punkt-Kopplungsanalysen und Lod-Scores                                                             | 353 |
|            | Multipoint-Linkage-Analyse                                                                              | 356 |
|            | Homozygotie-Kartierung                                                                                  | 356 |
|            | Kopplungsungleichgewicht                                                                                | 356 |
| <b>4.3</b> | <b>Statistische Analysen bei multifaktoriellen Merkmalen und komplexen Erkrankungen</b>                 | 357 |
|            | G. Utermann                                                                                             |     |
| 4.3.1      | Nachweis der Beteiligung genetischer Faktoren an multifaktoriellen Merkmalen und komplexen Erkrankungen | 357 |
|            | Familienuntersuchungen                                                                                  | 357 |
|            | Zwillingsuntersuchungen                                                                                 | 360 |
|            | Adoptionsstudien                                                                                        | 363 |
|            | Identifikation der beteiligten Gene                                                                     | 363 |

|       |                                                                                                                      |     |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.3.2 | Auffinden von chromosomalen Regionen und Nachweis pathogenetischer Genvarianten bei komplexen Erkrankungen . . . . . | 364 |
|       | Assoziationsstudien . . . . .                                                                                        | 365 |
|       | Kopplungsuntersuchungen . . . . .                                                                                    | 367 |
|       | Sib-Pair-Linkage und Allel-Sharing-Methoden . . . . .                                                                | 370 |
| 4.4   | <b>Spezielle Risikoberechnung</b> . . . . .                                                                          | 372 |
|       | T. Grimm                                                                                                             |     |
| 4.4.1 | Das Bayes-Theorem . . . . .                                                                                          | 373 |
| 4.5   | <b>Genetischer Abstammungs- und Identifikationsnachweis</b> . . . . .                                                | 374 |
|       | T. Grimm                                                                                                             |     |
| 4.5.1 | Nachweismethoden . . . . .                                                                                           | 375 |
| 4.5.2 | Analyse von Merkmalen . . . . .                                                                                      | 376 |
|       | Blutgruppen-Systeme . . . . .                                                                                        | 376 |
|       | HLA-System . . . . .                                                                                                 | 377 |
| 4.5.3 | Analyse von DNA-Polymorphismen . . . . .                                                                             | 378 |
|       | Mikrosatelliten (Short-tandem-repeats-Polymorphismus, STR) . . . . .                                                 | 379 |
| 4.5.4 | Vaterschaftsausschluss und Vaterschaftswahrscheinlichkeit . . . . .                                                  | 379 |
| 4.5.5 | Identitätsnachweis in der Kriminalistik . . . . .                                                                    | 379 |

## Klinische Genetik

|          |                                                                                            |     |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>5</b> | <b>Klinische Genetik</b> . . . . .                                                         | 383 |
| 5.1      | <b>Aufgaben und Ziele der klinischen Genetik</b> . . . . .                                 | 383 |
|          | J. Murken                                                                                  |     |
| 5.2      | <b>Humangenetische Beratung</b> . . . . .                                                  | 384 |
|          | J. Murken, K. Zerres                                                                       |     |
| 5.2.1    | Definition humangenetischer Beratung . . . . .                                             | 384 |
| 5.2.2    | Anlässe für eine humangenetische Beratung . . . . .                                        | 385 |
|          | Geburt eines Kindes mit einer angeborenen Erkrankung oder Entwicklungsstörung . . . . .    | 386 |
|          | Erkrankungen oder Entwicklungsstörungen bei Verwandten eines Ratsuchenden . . . . .        | 387 |
|          | Ein Elternteil ist von einer Erkrankung oder einer Entwicklungsstörung betroffen . . . . . | 387 |
|          | Altersbedingte Risiken . . . . .                                                           | 387 |
|          | Blutsverwandschaft der Ratsuchenden . . . . .                                              | 388 |

|                                                                                                             |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Habituelle Aborte, Totgeburten und pränatal diagnostizierte Auffälligkeiten .....                           | 388        |
| Störungen der Fertilität .....                                                                              | 389        |
| Teratogene/mutagene Einflüsse .....                                                                         | 389        |
| 5.2.3 Ablauf der humangenetischen Beratung .....                                                            | 390        |
| 5.2.4 Psychologische Aspekte genetischer Beratung .....                                                     | 393        |
| 5.2.5 Bedeutung der humangenetischen Beratung für pränatale, Heterozygoten- und prädiktive Diagnostik ..... | 394        |
| Pränatale genetische Diagnostik .....                                                                       | 394        |
| Heterozygotentestung .....                                                                                  | 394        |
| Prädiktive Diagnostik .....                                                                                 | 395        |
| 5.2.6 Professionelle Voraussetzungen für die Durchführung humangenetischer Beratung .....                   | 396        |
| <b>5.3 Pränatale Diagnostik .....</b>                                                                       | <b>397</b> |
| J. Murken, F. Kainer                                                                                        |            |
| 5.3.1 Indikationen zur pränatalen Diagnostik .....                                                          | 397        |
| Verdacht auf eine Chromosomenaberration .....                                                               | 398        |
| Risiko für eine monogen bedingte Erkrankung .....                                                           | 399        |
| Genetisches Risiko für schwere morphologische Fehlbildungen ....                                            | 404        |
| „Psychologische Indikation“ .....                                                                           | 404        |
| 5.3.2 Pränatale Diagnostikverfahren .....                                                                   | 405        |
| Untersuchungen vor Eintritt der Schwangerschaft .....                                                       | 405        |
| Nicht invasive Untersuchungen in der Schwangerschaft .....                                                  | 409        |
| Invasive Untersuchungen in der Schwangerschaft .....                                                        | 412        |
| Spezielle Probleme bei der pränatalen Diagnostik .....                                                      | 414        |
| Pathologische Chromosomenbefunde .....                                                                      | 418        |
| 5.3.3 Konfliktsituationen der Ratsuchenden .....                                                            | 419        |
| 5.3.4 Beratung, Aufklärung und Nachsorge .....                                                              | 421        |
| Aufklärung vor Inanspruchnahme einer invasiven pränatalen Diagnostik .....                                  | 422        |
| Beratung nach Inanspruchnahme einer invasiven pränatalen Diagnostik bei auffälligem Befund .....            | 423        |
| Nachsorge .....                                                                                             | 423        |
| <b>5.4 Genetische Ursachen des unerfüllten Kinderwunsches .....</b>                                         | <b>424</b> |
| P. Wieacker                                                                                                 |            |
| 5.4.1 Genetische Ursachen der männlichen Infertilität .....                                                 | 424        |
| Chromosomenstörungen .....                                                                                  | 424        |
| Aplasie der Vasa deferentia .....                                                                           | 426        |
| Genmutationen bei isolierten Spermatogenesestörungen .....                                                  | 427        |
| Übergeordnete Syndrome .....                                                                                | 429        |

|            |                                                            |            |
|------------|------------------------------------------------------------|------------|
| 5.4.2      | Genetische Ursachen der weiblichen Infertilität .....      | 429        |
|            | Genetische Ursachen der primären Ovarialinsuffizienz ..... | 429        |
|            | Störungen der Steroidhormonsynthese .....                  | 431        |
|            | Störungen der Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden-Achse .....   | 431        |
|            | Übergeordnete Syndrome .....                               | 433        |
| 5.4.3      | Genetische Risiken der assistierten Reproduktion .....     | 433        |
| 5.4.4      | Genetische Ursachen von Aborten .....                      | 434        |
|            | Chromosomenaberrationen bei Spontanaborten .....           | 434        |
|            | Blasenmole .....                                           | 435        |
|            | Chromosomenaberrationen bei habituellen Aborten .....      | 435        |
|            | Monogene und polygen-multifaktorielle Defekte .....        | 436        |
|            | Gerinnungsstörungen .....                                  | 437        |
| <b>5.5</b> | <b>Teratogene Faktoren</b> .....                           | <b>437</b> |
|            | C. Schaefer, P. Wieacker                                   |            |
| 5.5.1      | Physikalische Faktoren .....                               | 438        |
| 5.5.2      | Chemische Faktoren .....                                   | 440        |
|            | Drogen und Medikamente .....                               | 441        |
| 5.5.3      | Pränatale Infektionen .....                                | 451        |
|            | Röteln .....                                               | 452        |
|            | Ringelröteln .....                                         | 453        |
|            | Zytomegalie .....                                          | 454        |
|            | Varizellen .....                                           | 454        |
|            | HIV-Infektion .....                                        | 455        |
|            | Syphilis .....                                             | 455        |
|            | Toxoplasmose .....                                         | 455        |
| 5.5.4      | Mütterliche Erkrankungen .....                             | 456        |
|            | Mütterlicher Diabetes mellitus .....                       | 456        |
|            | Maternale Phenylketonurie .....                            | 458        |
|            | Mütterlicher Lupus erythematodes .....                     | 458        |
| <b>5.6</b> | <b>Dysmorphologie</b> .....                                | <b>459</b> |
|            | K. Zerres                                                  |            |
| 5.6.1      | Einteilung der Einzeldefekte .....                         | 460        |
|            | Malformationen .....                                       | 460        |
|            | Disruption .....                                           | 460        |
|            | Deformation .....                                          | 461        |
|            | Dysplasie .....                                            | 461        |
| 5.6.2      | Einteilung der multiplen Defekte .....                     | 461        |
|            | Sequenz .....                                              | 461        |
|            | Syndrom .....                                              | 462        |
|            | Assoziation .....                                          | 463        |

|            |                                                                                                        |            |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.6.3      | Kongenitale Störungen der menschlichen Entwicklung<br>und der Geschlechtsdifferenzierung .....         | 463        |
|            | Mutationen in Entwicklungsgenfamilien .....                                                            | 464        |
|            | Entwicklungsstörungen von Nabelschnur, Plazenta und Eihäuten ...                                       | 465        |
| <b>5.7</b> | <b>Störungen der Geschlechtsentwicklung</b> .....                                                      | <b>467</b> |
|            | K. Zerres                                                                                              |            |
| 5.7.1      | Geschlechtsbestimmung und Geschlechtsdifferenzierung .....                                             | 467        |
| 5.7.2      | Bedeutung von Chromosomenaberrationen für die Differenzierung<br>und Entwicklung des Geschlechts ..... | 470        |
| 5.7.3      | Syndrome mit Störung der Geschlechtsentwicklung .....                                                  | 471        |
|            | Echter Hermaphroditismus .....                                                                         | 471        |
|            | XX-Männer .....                                                                                        | 472        |
|            | Reine Gonadendysgenese .....                                                                           | 472        |
|            | Pseudo-Hermaphroditismus masculinus .....                                                              | 472        |
|            | Pseudo-Hermaphroditismus femininus .....                                                               | 474        |
| 5.7.4      | Kriterien für die Geschlechtszuordnung und die standesamtliche<br>Eintragung des Geschlechtes .....    | 476        |
| <b>5.8</b> | <b>Zwillinge</b> .....                                                                                 | <b>478</b> |
|            | T. Grimm                                                                                               |            |
| 5.8.1      | Grundlagen .....                                                                                       | 478        |
|            | Häufigkeiten .....                                                                                     | 478        |
|            | Unterscheidung von eineiigen und zweieiigen Zwillingen .....                                           | 480        |
| 5.8.2      | Siamesische Zwillinge .....                                                                            | 481        |
| 5.8.3      | Getrennt aufgewachsene eineiige Zwillinge .....                                                        | 481        |
| 5.8.4      | Fehlbildungen bei eineiigen Zwillingen .....                                                           | 483        |
|            | Fetofetales Transfusionssyndrom .....                                                                  | 483        |
| <b>5.9</b> | <b>Angeborene Stoffwechselstörungen</b> .....                                                          | <b>484</b> |
|            | G. Utermann                                                                                            |            |
| 5.9.1      | Definition und Einteilung .....                                                                        | 484        |
|            | Einteilung und Pathomechanismen .....                                                                  | 484        |
|            | Prinzip des „Inborn Error of Metabolism“ .....                                                         | 485        |
| 5.9.2      | Monogene Stoffwechselstörungen .....                                                                   | 488        |
|            | Störungen des Aminosäurestoffwechsels .....                                                            | 488        |
|            | Lysosomale Speicherkrankheiten .....                                                                   | 488        |
|            | Multiple Enzymdefekte und Biogenesestörungen .....                                                     | 491        |
|            | Störungen des Cholesterol-Metabolismus .....                                                           | 492        |
| 5.9.3      | Übergänge zwischen monogenen und multifaktoriellen<br>Stoffwechselstörungen .....                      | 499        |
|            | Dysbetalipoproteinämie und Typ-III-Hyperlipidämie .....                                                | 499        |
|            | Hereditäre Hämochromatose .....                                                                        | 500        |
| 5.9.4      | Multifaktorielle Stoffwechselstörungen und quantitative Merkmale .                                     | 501        |

|             |                                                                            |     |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>5.10</b> | <b>Pharmakogenetik</b> .....                                               | 503 |
|             | J.T. Epplen                                                                |     |
| 5.10.1      | Pharmakogenomik und Pharmakogenetik .....                                  | 503 |
|             | Definitionen und Abgrenzungen .....                                        | 503 |
|             | Aufgaben .....                                                             | 504 |
| 5.10.2      | Populationen und DNA-Profile in der pharmakogenetischen<br>Forschung ..... | 506 |
| 5.10.3      | Pathologische Reaktionen auf Medikamente .....                             | 507 |
|             | Maligne Hyperthermie .....                                                 | 509 |
|             | Central-Core-Disease .....                                                 | 509 |
|             | Pharmakogenetische Diagnostik für MH und CCD .....                         | 510 |
| 5.10.4      | Einsatzgebiete der Pharmakogenetik .....                                   | 510 |
|             | Genetische Klassifikation .....                                            | 510 |
|             | Wirkstoffprüfung in der Arzneimittelentwicklung .....                      | 511 |
|             | Individualisierte und maßgeschneiderte Therapie .....                      | 511 |
| 5.10.5      | Schlussfolgerungen und Ausblick .....                                      | 512 |
| <b>5.11</b> | <b>Genetik von Krebserkrankungen</b> .....                                 | 513 |
|             | E. Holinski-Feder                                                          |     |
| 5.11.1      | Grundlagen .....                                                           | 513 |
| 5.11.2      | Tumorsuppressorgene .....                                                  | 515 |
|             | „Two-Hit-Theory“ von Knudson .....                                         | 515 |
| 5.11.3      | Protoonkogene .....                                                        | 518 |
| 5.11.4      | Mutationsarten in Krebszellen .....                                        | 519 |
|             | Veränderung der Chromosomenanzahl .....                                    | 519 |
|             | Chromosomentranslokationen .....                                           | 519 |
|             | Amplifikation chromosomaler DNA .....                                      | 521 |
|             | Punktmutationen in Tumorzellen .....                                       | 522 |
|             | Exogene Gensequenzen .....                                                 | 523 |
|             | Imprinting-Mutationen .....                                                | 523 |
| 5.11.5      | Erbliche Tumorerkrankungen .....                                           | 525 |
|             | Erbliches nicht polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC) .....              | 525 |
|             | Brustkrebs .....                                                           | 527 |
|             | Familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP) .....                           | 529 |
|             | Juvenile Polyposis coli .....                                              | 530 |
|             | Peutz-Jeghers-Syndrom .....                                                | 531 |
|             | Neurofibromatose Typ 1 (NF1, Morbus Recklinghausen) .....                  | 532 |
|             | Neurofibromatose Typ 2 .....                                               | 533 |
|             | Nierenkarzinome .....                                                      | 534 |
|             | Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1) .....                            | 535 |
|             | Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2) .....                            | 535 |
|             | Retinoblastom .....                                                        | 537 |

|                                                                                           |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Li-Fraumeni-Syndrom .....                                                                 | 538        |
| Wilms-Tumor .....                                                                         | 539        |
| Malignes Melanom .....                                                                    | 541        |
| <b>5.12 Präventive Maßnahmen in der Humangenetik .....</b>                                | <b>542</b> |
| C. Scholz, E. Holinski-Feder                                                              |            |
| 5.12.1 Voraussetzungen für präventive Maßnahmen .....                                     | 544        |
| Behandelbarkeit genetisch bedingter Erkrankungen .....                                    | 544        |
| Genetische Diagnostik im Rahmen präventiver Maßnahmen .....                               | 545        |
| Zeitpunkt präventiver Maßnahmen .....                                                     | 545        |
| Personenkreis für präventive Maßnahmen .....                                              | 546        |
| 5.12.2 Genetische Screeningverfahren .....                                                | 546        |
| Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen<br>und Endokrinopathien ..... | 547        |
| Früherkennung und Vorsorgeuntersuchungen bei familiären<br>Kreberkrankungen .....         | 548        |
| Hämochromatose-Screening als Modellprojekt .....                                          | 548        |
| <b>5.13 Therapie von Erbkrankheiten .....</b>                                             | <b>549</b> |
| H. Höhn                                                                                   |            |
| 5.13.1 Therapie auf genotypischer Ebene .....                                             | 549        |
| Direkte DNA-Korrektur .....                                                               | 549        |
| Überlesen von prämaturen Terminations-Kodons (PTCs)<br>als therapeutische Strategie ..... | 551        |
| Somatische Gentherapie .....                                                              | 552        |
| Modifikation der Genexpression .....                                                      | 556        |
| Intervention auf RNA-Ebene .....                                                          | 556        |
| 5.13.2 Therapie auf phänotypischer Ebene .....                                            | 558        |
| Chirurgische und orthopädische Maßnahmen .....                                            | 558        |
| Organtransplantation und präventive Maßnahmen .....                                       | 559        |
| Knochenmarktransplantation (KMT, HSCT) .....                                              | 560        |
| 5.13.3 Pharmakologische Beeinflussung des Stoffwechsels .....                             | 561        |
| Pathophysiologisch orientierte Therapie .....                                             | 561        |
| Personalisierte Medizin .....                                                             | 563        |
| Substitution des fehlenden oder defekten Genproduktes .....                               | 564        |
| 5.13.4 Psychosoziale Interventionen bei genetisch (mit-)bedingten<br>Erkrankungen .....   | 566        |
| <b>5.14 Stammzellen – Bedeutung für die klinische Medizin .....</b>                       | <b>567</b> |
| S. Terstegge, F. Edenhofer, O. Brüstle                                                    |            |
| 5.14.1 Stammzellen .....                                                                  | 567        |
| Pluripotente Stammzellen .....                                                            | 568        |
| Gewebespezifische Stammzellen .....                                                       | 570        |

|        |                                                                                 |            |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------|------------|
|        | Induzierte pluripotente Stammzellen .....                                       | 571        |
| 5.14.2 | Zukunftsperspektiven .....                                                      | 573        |
|        | Direkte Konversion somatischer Zellen .....                                     | 573        |
|        | Biomedizinische Anwendungen von Stammzellen über<br>den Zellersatz hinaus ..... | 573        |
|        | <b>Sachverzeichnis .....</b>                                                    | <b>574</b> |