

Inhalt

1	Molekulare Grundlagen der Humangenetik	
1.1	Aufbau und Funktion des Genoms	1
1.1.1	Grundlagen	1
1.1.2	Eukaryontengenom	2
1.1.3	Variabilität des Genoms	4
1.2	Transkription und Translation der genetischen Information	4
1.2.1	DNA und RNA	4
1.2.2	Verarbeitung der hnRNA	5
1.2.3	Proteinsynthese	5
1.2.4	Biologisch aktive Proteine	6
1.3	DNA-Untersuchung – diagnostische Anwendung beim Menschen	8
1.3.1	Prinzipien der DNA-Analyse	8
1.3.1.1	DNA-Enzyme	8
1.3.1.2	Direkter Nachweis von Genmutationen	10
1.3.1.3	Indirekter Nachweis von Genmutationen	13
1.3.2	Genkopplung	14
1.3.3	Genkartierung	14
1.3.4	Molekulargenetische Diagnostik bei Tumorerkrankungen	17
2	Mutationen beim Menschen und ihre Folgen	
2.1	Arten von Mutationen	18
2.1.1	Klassifizierung	18
2.1.2	Mechanismen der Genmutation	18
2.2	Ursachen von Mutationen	23
2.2.1	Spontanmutationen	23
2.2.2	Väterliches Alter und Geschlechtsunterschiede bei Genmutationen	25
2.2.3	Induzierte Mutationen	25
2.3	Beziehungen zwischen Genotyp und Phänotyp	27
2.3.1	Funktionelle Folgen von Genmutationen	28
2.3.2	Multiple Allelie	29
2.3.3	Mutationen nicht gekoppelter Loci mit verwandter Funktion	29
2.3.4	Zeitliche und örtliche Unterschiede von Genaktivitäten	29
3	Chromosomen des Menschen	
3.1	Charakterisierung und Darstellung menschlicher Chromosomen	31
3.1.1	Mitose	32
3.1.1.1	Chromosomendarstellung und -identifizierung	33
3.1.2	Meiose	37
3.1.3	Chromosomenstruktur und -funktion	40
3.1.4	Nomenklatur von Chromosomenaberrationen	41
3.1.5	Strukturelle Varianten menschlicher Chromosomen	41
3.1.5.1	Bedeutung von Formunterschieden	41
3.1.5.2	Bedeutung brüchiger („fragiler“) Stellen	42

3.1.6	Grenzen der diagnostischen Möglichkeiten der Chromosomenanalyse ..	43
3.1.7	Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (FISH)	43
3.2	Störungen der Geschlechtsentwicklung	47
3.2.1	Geschlechtsbestimmung und Geschlechtsdifferenzierung	47
3.2.2	Bedeutung der Chromosomenaberrationen für die Differenzierung und Entwicklung des Geschlechts	49
3.2.3	Monogene Syndrome mit Störung der Geschlechtsentwicklung	49
3.2.3.1	Echter Hermaphroditismus	50
3.2.3.2	XX-Männer	50
3.2.3.3	Reine Gonadendysgenese	50
3.2.3.4	Pseudo-Hermaphroditismus masculinus	51
3.2.3.5	Pseudo-Hermaphroditismus femininus	51
3.2.4	Kriterien für die Geschlechtszuordnung und die standesamtliche Ein- tragung des Geschlechts	55
3.3	X-Inaktivierung	55
3.3.1	Lyon-Hypothese	55
3.3.2	Bedeutung der X-Inaktivierung für die Genwirkung	57
4	Chromosomenaberrationen	
4.1	Nondisjunction	59
4.1.1	Faktoren, die die Häufigkeit meiotischer Nondisjunction beein- flussen	59
4.1.2	Mitotische Nondisjunction und deren Folgen	60
4.2	Fehlverteilungen der Geschlechtschromosomen und deren klinische Bilder	60
4.2.1	Karyotyp 45,X (Ullrich-Turner-Syndrom)	60
4.2.2	Karyotyp 47,XXX	63
4.2.3	Karyotyp 47,XXY (Klinefelter-Syndrom)	63
4.2.4	Karyotyp 47,XYY	65
4.3	Fehlverteilung von Autosomen und deren klinische Bilder	66
4.3.1	Trisomie 21 (Down-Syndrom)	66
4.3.2	Trisomie 18 (Edwards-Syndrom)	67
4.3.3	Trisomie 13 (Patau-Syndrom)	67
4.3.4	Triploidie	68
4.4	Strukturelle Chromosomenaberrationen und deren klinische Bilder	69
4.4.1	Elterliche Robertsonsche Translokation	71
4.4.2	Elterliche reziproke Translokation	73
4.4.3	Sonstige elterliche Strukturaberrationen	75
4.4.4	Klinische Bedeutung struktureller Autosomenaberrationen	77
4.4.4.1	Partielle Monosomie 5p (Katzenschrei-Syndrom)	77
4.4.4.2	Partielle Monosomie 4p (Wolf-Syndrom)	78
4.4.4.3	Autosomale Mikrodeletionssyndrome	78
4.4.4.4	Das fragile X-Chromosom (Martin-Bell-Syndrom)	81
4.5	Chromosomenaberrationen bei Spontanaborten	82
4.6	Häufigste gemeinsame Symptome bei unbalancierten autosomalen Chromosomenaberrationen	83
4.6.1	Entwicklungsretardierung	83
4.6.2	Dysmorphiezeichen	84

4.6.3	Auffälligkeiten der Hautleisten und -furchen	84
4.6.4	Fehlbildungen	84
4.7	Somatische Chromosomenaberrationen	85
4.7.1	Chromosomenbrüche nach Einwirkung exogener Noxen	85
4.7.1.1	Chromosomenaberrationen nach Einwirkung ionisierender Strahlen ...	85
4.7.1.2	Chromosomenaberrationen nach Einwirkung chemischer Substanzen ..	86
4.7.1.3	Chromosomenaberrationen nach Einwirkung biologischer Noxen	87
4.7.2	Chromosomenbruchsyndrome	87
4.7.2.1	Fanconi-Anämie	87
4.7.2.2	Bloom-Syndrom	87
4.7.2.3	Ataxia teleangiectasia	88
4.7.2.4	Xeroderma pigmentosum	88
4.8	Chromosomenanomalien und Tumorgenese	88
4.8.1	Genetische Aspekte der Tumorgenese	88
4.8.2	Tumorzytogenetik	89
5	Formale Genetik (<i>Mendelsche</i> Erbgänge)	
5.1	Kodominante Vererbung	93
5.2	Autosomal dominanter Erbgang	94
5.2.1	Definition und Art der Weitergabe des Gens	94
5.2.2	Häufigkeit	95
5.2.3	Klinische Beispiele autosomal dominanter Krankheiten	95
5.2.4	Klinische Bedeutung dominanter Gene	100
5.2.5	Unregelmäßig dominante Vererbung	101
5.2.6	Pleiotropie (Polyphänie)	101
5.2.7	Genetische Grundlagen morphologischer Anomalien	101
5.3	Autosomal rezessiver Erbgang	102
5.3.1	Definition und Art der Weitergabe des Gens	102
5.3.2	Häufigkeit	103
5.3.3	Klinische Beispiele autosomal rezessiver Krankheiten	103
5.3.4	Klinische Bedeutung rezessiver Gene	106
5.3.5	Blutsverwandtschaft	107
5.3.6	Pseudodominanz	108
5.3.7	Heterozygotentests	108
5.3.8	Auswirkung von Homozygotie und Heterozygotie	109
5.4	X-chromosomale Vererbung	109
5.4.1	Definition und Art der Weitergabe X-chromosomal rezessiver Gene ...	109
5.4.2	Häufigkeit	111
5.4.3	Klinische Beispiele	111
5.4.4	Definition und Art der Weitergabe X-chromosomal dominanter Gene ...	111
5.5	Mitochondriale Vererbung	112
5.6	Genkopplung	114
5.6.1	Die HLA-Kopplungsgruppe auf Chromosom 6	115
5.7	Geschlechtsbegrenzung	118
5.8	Genetische Heterogenität (Heterogenie)	119

6	Multifaktorielle (polygene) Vererbung	
6.1	Erbgrundlage normaler Merkmale	122
6.1.1	Körperhöhe	124
6.1.2	Intelligenz	124
6.2	Pathologische Merkmale	125
6.3	Multifaktorielle Vererbung mit Schwellenwerteffekt	128
6.4	Vergleich zwischen multifaktorieller und monogener Vererbung	131
7	Zwillinge in der humangenetischen Forschung	
7.1	Grundlagen	132
7.1.1	Häufigkeiten	132
7.2	Unterscheidung von eineiigen und zweieiigen Zwillingen	133
7.2.1	Siamesische Zwillinge	134
7.3	Auswertung	135
7.3.1	Getrennt aufgewachsene EZ	137
7.3.2	Co-twin-control-Methode	138
7.3.3	Befunde bei multifaktoriell bedingten körperlichen Leiden	138
7.3.4	Klinische Bedeutung der Zwillingsmethode bei multifaktoriellen und monogenen Leiden	139
7.4	Einschränkungen der Aussagen	139
8	Populationsgenetik	
8.1	Population	141
8.2	Genhäufigkeit	141
8.3	Unterschiede von Genhäufigkeiten zwischen verschiedenen Bevölkerungen	143
8.4	Zusammenwirken von Mutation und Selektion	143
8.5	Balancierter genetischer Polymorphismus	146
9	Enzymdefekte und deren Folgen	
9.1	Grundlagen von genetisch bedingten Stoffwechselstörungen	147
9.2	Pharmakogenetik	148
9.2.1	Grundlagen	148
9.2.2	Genmutationen als Grundlage atypischer Arzneimittelwirkungen	149
10	Genetische Diagnostik und Beratung	
10.1	Ziele der Humangenetik	151
10.1.1	Möglichkeiten und Grenzen der genetischen Beratung	152
10.1.2	Indikationen für eine genetische Beratung	153
10.1.3	Allgemeine ärztliche Maßnahmen	154
10.1.4	Psychologische, soziologische und kulturelle Aspekte genetischer Beratung	156
10.2	Autosomal rezessive Erbkrankheiten	157
10.2.1	Wiederholungsrisiken	157

10.2.1.1	DNA-Diagnostik	158
10.2.1.2	Verhältnis Homozygotie zu Heterozygotie	159
10.2.2	Verwandtenehen	160
10.3	Autosomal dominante Erbkrankheiten	160
10.3.1	Wiederholungsrisiko	160
10.3.1.1	DNA-Diagnostik	160
10.3.2	Neumutationen	161
10.4	Krankheiten mit geschlechtsgebundener Vererbung	162
10.4.1	Wiederholungsrisiko	162
10.4.2	Risiko, Überträger zu sein	162
10.4.2.1	DNA-Diagnostik	163
10.5	Multifaktoriell (polygen) bedingte Erbkrankheiten	164
10.5.1	Wiederholungsrisiko	164
10.6	Erkrankungen durch Chromosomenaberrationen	168
10.6.1	Wiederholungsrisiko	168
10.6.2	Alter der Mutter	169
10.6.3	Habituelle Fehlgeburten	169
10.6.4	Infertilität	170
10.7	Pränatale Diagnostik	170
10.7.1	Methode	170
10.7.1.1	Nicht-invasive Untersuchungen	171
10.7.1.2	Invasive Untersuchungen	171
10.7.2	Indikationen zur pränatalen Diagnostik	171
10.7.2.1	Verdacht auf eine Chromosomenaberration	172
10.7.2.2	Risiko für ein monogen bedingtes Leiden	174
10.7.2.3	Genetisches Risiko für schwere morphologische Fehlbildungen	175
10.7.2.4	Fetale Gewebsentnahme	175
10.7.2.5	„Psychologische Indikation“	176
10.7.3	Allgemeine ärztliche Maßnahmen – Praktisches Vorgehen	176
10.8	Teratogene Fruchtschädigung	181
10.8.1	Strahlenbelastung	181
10.8.2	Belastung durch Pharmaka, Chemikalien und Genußgifte	181
10.8.2.1	Thalidomid-Embryopathie	183
10.8.2.2	Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie	184
10.8.2.3	Valproinsäure und Carbamazepin als teratogene Noxen	184
10.8.2.4	Cumarin-Embryofetopathie	185
10.8.2.5	Schädigung durch Retinoide	186
10.8.2.6	Kokain	187
10.8.2.7	Alkohol-Embryopathie	187
10.8.2.8	Rauchen als Schwangerschafts-Noxe	189
10.8.2.9	Mütterliche Stoffwechselstörungen	190
10.8.3	Pränatale Infektionen	191
10.8.3.1	Röteln	191
10.8.3.2	Zytomegalie	193
10.8.3.3	Toxoplasmose	193
10.8.3.4	HIV-Infektionen	194
10.8.4	Amniogene Fehlbildungen	194
10.8.5	Intrauterinpressare	194

10.9	Therapie von Erbkrankheiten und genetische Manipulation	195
10.9.1	Therapie und Prävention durch diätetische und aufklärende Maßnahmen	196
10.9.2	Chirurgische Intervention	198
10.9.3	Transplantation	198
10.9.4	Pharmakologische Beeinflussung des Stoffwechsels	198
10.9.5	Substitution des fehlenden oder defekten Genproduktes	199
10.9.6	Somatische Gentherapie	199
10.9.7	Keimzelltherapie und genetische Manipulation am Menschen	200
11	Möglichkeiten des genetischen Abstammungsnachweises	
11.1	Allgemeines	202
11.1.1	Blutgruppen-Systeme	202
11.1.1.1	AB0-System	202
11.1.1.2	Das Rhesussystem	203
11.1.2	Serumgruppen	203
11.1.3	Erythrozytenenzyme	204
11.1.4	Das HLA-System	204
11.1.5	DNA-Polymorphismen	205
11.1.6	Vaterschaftsausschluß und Vaterschaftswahrscheinlichkeit	206
12	Anhang	
12.1	Untersuchungsschritte zur Erfassung und Abgrenzung bestimmter Dismorphiezeichen	207
12.2	Molekulargenetische Diagnostik von Erbkrankheiten (Auswahl)	209
12.3	Das Bayessche Theorem	210
12.4	Risikoabschätzung mittels mütterlicher Serumparameter (Triple-Test) und Ultraschall	210
12.5	Memorandum „Genetisches Screening“	212
12.6	Stellungnahme: Genomanalyse an Arbeitnehmern	213
12.7	Stellungnahme: Postnatale prädiktive genetische Diagnostik	216
12.8	Auszug aus dem Bericht der Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“	217
12.9	Facharzt für Humangenetik	219
12.10	Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik	221
	Literatur	222
	Sachregister	225