

Inhaltsverzeichnis

Vorwort — V

Autorenverzeichnis — XV

Verzeichnis Abkürzungen — XVII

Rolf-Dieter Wegner

1 Einleitung — 1

Marc Trimborn und Claus-Eric Ott

2 Grundlagen — 3

2.1 Nukleinsäuren — 3

2.1.1 Desoxyribonucleic Acid (DNA) — 3

2.1.2 Ribonucleic Acid (RNA) — 5

2.1.3 Proteine — 6

2.2 Die DNA als Träger der genetischen Information — 6

2.2.1 Der Fluss der genetischen Information — 8

2.2.2 Genstruktur — 9

2.2.3 Genregulation — 11

2.3 Chromosomen — 13

2.3.1 Funktionelle Elemente eines Chromosoms — 14

2.3.2 Zellzyklus — 14

2.3.3 Replikation — 15

2.3.4 Zellteilung — 15

2.4 Meiose — 17

2.4.1 Meiose I – Reduktionsteilung — 18

2.4.2 Meiose II – Äquationsteilung — 18

2.4.3 Meiose der Frau — 18

2.4.4 Meiose des Mannes — 19

2.4.5 Alterseffekte — 19

2.5 Mutationen — 20

2.5.1 Klassifikation von Mutationen — 21

2.5.2 Besondere Aspekte
der Genotyp-Phänotyp-Korrelation — 26

2.5.3 Ursachen von Mutationen — 27

2.5.4 Mutation oder Polymorphismus — 27

2.6 Literatur — 29

Peter Wieacker

3 Genetische Beratung — 31

3.1 Allgemeine Aspekte genetischer Beratung — 31

3.2 Gendiagnostikgesetz — 34

- 3.2.1 Genetische Untersuchungen zur Diagnosesicherung oder prädiktiven Diagnostik — **34**
- 3.2.2 Aufklärung und Einwilligung — **36**
- 3.2.3 Vorgeburtliche genetische Diagnostik — **37**
- 3.2.4 Mitteilung von genetischen Ergebnissen — **38**
- 3.2.5 Aufbewahrung von Befunden — **38**
- 3.2.6 Verwendung und Vernichtung genetischer Proben — **38**
- 3.2.7 Qualitätssicherung — **38**
- 3.3 Formale Genetik — **39**
- 3.3.1 Monogene Vererbung — **39**
- 3.3.2 Nicht-Mendelsche genetische Krankheitsursachen — **46**
- 3.4 Genetische Risikobestimmung — **49**
- 3.4.1 Risikobestimmung bei Mendelschen Erkrankungen — **49**
- 3.4.2 Polygen-multifaktorielle Vererbung — **52**
- 3.5 Literatur — **52**

Rolf-Dieter Wegner

- 4 Zytoгенетische Pränataldiagnostik — 53**
- 4.1 Einführung — **53**
- 4.1.1 Chromosomendarstellung — **53**
- 4.1.2 Karyogramm und Chromosomenbeurteilung — **53**
- 4.2 Chromosomenstörungen — **55**
- 4.2.1 Genomaberrationen — **55**
- 4.2.2 Chromosomenaberrationen — **57**
- 4.2.3 Befundmitteilung — **59**
- 4.3 Pränatale Chromosomendiagnostik — **60**
- 4.3.1 Einleitung — **60**
- 4.3.2 Präanalytik — **62**
- 4.3.3 Indikationen — **65**
- 4.3.4 Untersuchungsmethoden — **66**
- 4.3.5 Ergebnisse und Zuverlässigkeit — **71**
- 4.3.6 Mütterliche Zellkontamination — **89**
- 4.3.7 Ergebnismitteilung und prognostische Aspekte — **90**
- 4.3.8 Fazit für die gynäkologische Praxis — **91**
- 4.4 Literatur — **92**

Marc Trimborn

- 5 Zytoгенетische Postnataldiagnostik — 93**
- 5.1 Einleitung — **93**
- 5.2 Präanalytik — **94**
- 5.3 Probengewinnung und Versand — **94**
- 5.4 Indikationen — **94**

- 5.5 Untersuchungsmethoden — 95
- 5.6 Ergebnisse und Zuverlässigkeit — 98
- 5.7 Literatur — 99

Rolf-Dieter Wegner und Markus Stumm

- 6 Molekular-zytogenetische Diagnostik — 101**
 - 6.1 Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (FISH) — 101
 - 6.1.1 Die FISH in der klinischen Zytogenetik — 102
 - 6.1.2 Identifizierung von Aneuploidien — 105
 - 6.1.3 Die FISH in der Reproduktionsmedizin — 108
 - 6.1.4 Möglichkeiten und Grenzen der FISH — 108
 - 6.2 Array-CGH — 109
 - 6.2.1 Postnatale Array-Diagnostik — 111
 - 6.2.2 Pränatale Array-Diagnostik — 111
 - 6.3 Literatur — 114

Marc Trimborn und Claus-Eric Ott

- 7 Molekulargenetische Diagnostik — 115**
 - 7.1 Einführung Molekulargenetik — 115
 - 7.2 Genmutationen — 116
 - 7.2.1 Veränderungen innerhalb der codierenden Sequenz eines Gens — 116
 - 7.2.2 Veränderungen außerhalb der codierenden Sequenzen — 118
 - 7.2.3 Trinukleotid-Repeat-Expansionen — 119
 - 7.2.4 Nomenklatur von Mutationen — 121
 - 7.2.5 Beurteilung von Mutationen — 123
 - 7.2.6 Diagnostik — 126
 - 7.3 Molekulargenetische Methoden — 127
 - 7.3.1 Gelelektrophorese — 128
 - 7.3.2 Restriktionsverdau — 128
 - 7.3.3 Southern Blot — 129
 - 7.3.4 PCR — 130
 - 7.3.5 Real-Time-PCR — 133
 - 7.3.6 DNA-Sequenzierung nach Sanger — 134
 - 7.3.7 DNA-Sequenzierung der zweiten und dritten Generation — 137
 - 7.3.8 Strip-Assays – reverse Hybridisierung — 139
 - 7.3.9 Oligonukleotid-Ligations-Assay (OLA) — 140
 - 7.3.10 MLPA — 141
 - 7.3.11 Mikrosatellitenanalyse und indirekte Gendiagnostik — 142
 - 7.4 Durchführung einer molekulargenetischen Diagnostik — 145
 - 7.4.1 Präanalytik — 145
 - 7.4.2 Untersuchungsverfahren — 147

- 7.4.3 Befundinterpretation — **147**
- 7.4.4 Welche Informationen enthält ein Befund? — **148**
- 7.4.5 Vorbereitung einer pränatalen molekulargenetischen Diagnostik in der Praxis — **149**
- 7.5 Literatur — **153**

Rolf-Dieter Wegner und Markus Stumm

- 8 Nicht-invasive pränatale Diagnostik aus mütterlichem Blut — 155**
- 8.1 Fetale Zellen im mütterlichen Blut — **155**
- 8.2 Fetale DNA — **155**
- 8.3 Qualitative Analysen — **156**
- 8.4 Quantitative Analysen — **157**
- 8.5 Wissenswertes für den Praxisalltag — **161**
- 8.6 Literatur — **162**

Markus Stumm und Rolf-Dieter Wegner

- 9 Polkörperperdiagnostik und Präimplantationsdiagnostik — 165**
- 9.1 Rechtliche Situation in Deutschland — **165**
- 9.2 Diagnostisches Vorgehen — **166**
- 9.3 Polkörperperdiagnostik (PKD) — **167**
- 9.4 Präimplantationsdiagnostik (PID) — **169**
- 9.5 Methodische Aspekte der PKD und PID — **170**
- 9.5.1 FISH-Analysen — **170**
- 9.5.2 Array-CGH-Analysen — **171**
- 9.6 Molekulargenetik — **173**
- 9.7 Fazit für die Praxis — **175**
- 9.8 Literatur — **176**

Ute Knoll, Markus Stumm und Rolf-Dieter Wegner

- 10 Zur Genetik von Störungen und Krankheitsbildern des Fetus im Ultraschall — 177**
- 10.1 Fetale strukturelle Entwicklungsstörungen — **177**
- 10.1.1 Fehlbildungen des Zentralnervensystems (ZNS) — **179**
- 10.1.2 Herzfehler — **188**
- 10.1.3 Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (LKGS) und Gaumenspalten (GS) — **190**
- 10.1.4 Bauchwand und Gastrointestinaltrakt — **193**
- 10.1.5 Nieren und Harnwege — **198**
- 10.1.6 Skelettentwicklungsstörungen — **201**
- 10.1.7 Genitaltrakt — **210**
- 10.2 Unspezifische Anomalien — **211**
- 10.2.1 Abnorme Fruchtwassermenge — **211**

- 10.2.2 Intrauteriner Wachstumsrückstand (IUGR) — 212
- 10.2.3 „Marker“ — 213
- 10.3 Literatur — 213

Rolf-Dieter Wegner, Markus Stumm und Ute Knoll

- 11 Genetisch bedingte Störungen – Chromosomenaberrationen und monogene Erkrankungen — 215**
 - 11.1 Chromosomenstörungen — 215
 - 11.1.1 Polyploidien — 215
 - 11.1.2 Triploidie — 215
 - 11.1.3 Tetraploidie — 216
 - 11.1.4 Autosomale Aneuploidien — 217
 - 11.1.5 Gonosomale Aneuploidien — 221
 - 11.1.6 Strukturelle Chromosomenaberrationen — 225
 - 11.1.7 Kryptische strukturelle Chromosomenaberrationen — 228
 - 11.2 Monogene Erkrankungen — 230
 - 11.2.1 Zystische Fibrose (OMIM* 602421) — 231
 - 11.2.2 Adrenogenitales Syndrom (OMIM #201910) — 232
 - 11.2.3 Beta-Thalassämie (OMIM #613985 und #603902) — 234
 - 11.2.4 Myotone Dystrophie Typ 1 (OMIM #160900) — 236
 - 11.2.5 Muskeldystrophie Typ Duchenne (OMIM #310200) und Typ Becker (OMIM #300376) — 237
 - 11.3 Literatur — 240

Rolf-Dieter Wegner

- 12 Uniparentale Disomie und genomische Prägung — 241**
 - 12.1 Literatur — 248

Rolf-Dieter Wegner und Birgit Köhler

- 13 Genetisch bedingte Störungen der Geschlechtsdifferenzierung und Geschlechtsentwicklung — 249**
 - 13.1 Normale Geschlechtsentwicklung — 251
 - 13.2 Störungen der Geschlechtsdifferenzierung und -entwicklung — 254
 - 13.2.1 Familiäre genetische Veränderung — 254
 - 13.2.2 Auffälliges fetales Genitale im Ultraschall — 256
 - 13.2.3 Geschlechtsdiskrepanz zwischen Ultraschallbefund und genetischem Befund — 259
 - 13.3 Gene der Gonadendifferenzierung und -entwicklung — 261
 - 13.3.1 SRY — 261
 - 13.3.2 SOX9 — 263
 - 13.3.3 SF1/NR5A1 — 264
 - 13.3.4 WT1 — 264

13.3.5	<i>RSPO1</i> —	265
13.3.6	<i>WNT4</i> —	265
13.4	Gene des Steroidhormonstoffwechsels —	265
13.4.1	<i>POR</i> -Gen —	266
13.4.2	<i>DHCR7</i> -Gen —	266
13.4.3	Androgeninsensitivität —	266
13.4.4	Androgenrezeptor-Gendefekte —	266
13.4.5	Androgensynthese-Defekte —	267
13.5	Chromosomenaberrationen als Ursache von DSD —	267
13.5.1	X-Chromosom —	268
13.5.2	Y-Chromosom —	268
13.5.3	Chromosom 8 —	269
13.5.4	Chromosom 9 —	270
13.5.5	Chromosom 11 —	270
13.5.6	Chromosom 17 —	270
13.6	Literatur —	271

Markus Stumm

14	Genetisch bedingte Fertilitätsprobleme —	273
14.1	Infertilität —	273
14.2	Die Infertilität des Mannes —	273
14.2.1	Chromosomenstörungen —	274
14.2.2	Weitere genetische Störungen —	275
14.3	Die Infertilität der Frau —	277
14.3.1	Chromosomenstörungen —	277
14.3.2	Weitere genetische Störungen —	278
14.4	Literatur —	279

Rolf-Dieter Wegner

15	Spontane Fehlgeburten —	281
15.1	Abortursachen und genetische Befunde —	281
15.2	Chromosomenbefunde aus Abortuntersuchungen —	283
15.3	Relevanz von Chromosomenbefunden aus Abortuntersuchungen —	284
15.4	Numerische Chromosomenaberration —	285
15.5	Strukturelle Chromosomenaberration —	286
15.6	Genetische Untersuchungen von Paaren mit habituellen Aborten —	288
15.6.1	Chromosomendiagnostik —	288
15.6.2	Molekulargenetische Diagnostik —	288

- 15.7 Relevanz von genetischen Befunden
aus Elternuntersuchungen — 289
- 15.8 Literatur — 290

Marc Trimborn

- 16 Tumorgenetik — 291**
 - 16.1 Einführung — 291
 - 16.2 Zellzyklus und Zellzykluskontrolle — 292
 - 16.3 DNA-Reparatur — 293
 - 16.4 Apoptose — 295
 - 16.5 Protoonkogene – Onkogene — 296
 - 16.6 Tumorsuppressor-Gene — 297
 - 16.7 Erbllicher Brust- und Eierstockkrebs — 297
 - 16.7.1 Risikogene — 298
 - 16.7.2 Molekulare Pathologie — 298
 - 16.7.3 Genetische Testung – Einschlusskriterien — 298
 - 16.7.4 Genetische Diagnostik – Strategie — 299
 - 16.7.5 Prävention und Früherkennung — 299
 - 16.8 Literatur — 300

Stichwortverzeichnis — 301