

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

VIII — Inhaltsverzeichnis

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	Zytogenetische 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	Zytogenetische 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	Polkörperdiagnostik und Präimplantationsdiagnostik — 165
9.1	Rechtliche Situation in Deutschland — 165
9.2	Diagnostisches Vorgehen — 166
9.3	Polkörperdiagnostik (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	Geschlechterdiskrepanz zwischen Ultraschallbefund und genetischem Befund — 259
13.3	Gene der Gonadendifferenzierung und -entwicklung — 261
13.3.1	<i>SRY</i> — 261
13.3.2	<i>SOX9</i> — 263
13.3.3	<i>SF1/NR5A1</i> — 264
13.3.4	<i>WT1</i> — 264

XII — Inhaltsverzeichnis

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 Tumogenetik — 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 Erblicher 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