

Inhaltsverzeichnis

Vorbemerkung	XXVII
---------------------------	-------

1 Grundlagen der Genetik **3**

Aufbau des Genoms und Weitergabe der genetischen Information	3
<i>G. Poeggel, T. Meitinger</i>	

1.1.1	Aufbau des Genoms	3
1.1.1.1	Grundstruktur der Nukleotide	3
1.1.1.2	Aufbau von DNA und RNA	4
1.1.2	DNA als Träger der genetischen Information	7
1.1.3	Das menschliche Genom	9
1.1.3.1	Struktur eukaryontischer Gene	11
1.1.3.2	Repetitive Sequenzen	12
1.1.3.3	Variabilität des Genoms	13
1.1.4	Replikation	15
1.1.4.1	Entwindung der DNA-Doppelhelix	16
1.1.4.2	Der Replikationsprozess	16

Von der DNA zum Protein	20
<i>G. Poeggel, T. Meitinger</i>	

1.2.1	Transkription	21
1.2.1.1	Ablauf der Transkription	21
1.2.1.2	Posttranskriptionelle Modifikation der mRNA	22
1.2.1.3	Regulation der Transkription	25
1.2.1.4	Differenzielle Genaktivität	27
1.2.2	RNA-Stabilität	28
1.2.3	Translation	29
1.2.3.1	Ablauf der Translation	29
1.2.3.2	Aminoacyl-tRNA-Synthetasen	32
1.2.3.3	Posttranslationale Modifikation von Proteinen	32
1.2.3.4	Translation am rauen ER und cotranslationale N-Glykosylierung	34
1.2.3.5	Regulation der Translation	37
1.2.4	Lebensdauer von Proteinen	40

Mutationen beim Menschen und ihre Folgen 40*E. Holinski-Feder*

1.3.1	<i>Klassifikationen von Mutationen</i>	42
1.3.1.1	Genommutationen (Ploidiemutationen)	42
1.3.1.2	Chromosomenmutationen	43
1.3.1.3	Genmutation	43
1.3.2	<i>Arten von Genmutationen</i>	44
1.3.2.1	Punktmutationen	44
1.3.2.2	Deletionen und Insertionen im Kilobasenbereich . . .	49
1.3.2.3	Deletionen und Insertionen im Megabasenbereich . .	50
1.3.2.4	Inversionen	52
1.3.2.5	Dynamische Mutationen	53
1.3.3	<i>Mutationen und deren Verteilung im Körper</i>	56
1.3.4	<i>Ursachen von Mutationen</i>	57
1.3.4.1	Zerfallsreaktionen von Nukleinsäuren	57
1.3.4.2	Chemische Modifikation von Nukleinsäuren	58
1.3.4.3	Strahleninduzierte Modifikation von Nukleinsäuren	63
1.3.4.4	Repetitive DNA-Sequenzen als Ursache für Mutationen	67
1.3.5	<i>Häufigkeit der einzelnen Mutationen</i>	68
1.3.5.1	Spontanmutationen	69
1.3.5.2	Geschlechtsspezifische Unterschiede	70
1.3.5.3	Elterliches Alter	71
1.3.6	<i>Genotyp-Phänotyp-Korrelation</i>	73
1.3.6.1	„Gain of function“-Mutation	73
1.3.6.2	„Loss of function“-Mutation	74
1.3.6.3	Dominant negative Mutation	74
1.3.6.4	Haploinsuffizienz	75
1.3.6.5	Positionseffekte	75
1.3.6.6	Fusionsproteine	76
1.3.6.7	Klinische Aspekte der Genotyp-Phänotyp- Korrelation	77

DNA-Reparaturmechanismen 79*H. Höhn*

1.4.1	<i>Ursachen von DNA-Schäden</i>	80
1.4.2	<i>Schadenserkennung und Vorbereitung der DNA-Reparatur</i>	80
1.4.3	<i>Chromatin-Modifikation als Voraussetzung für DNA-Reparatur</i> .	82

1.4.4	<i>DNA-Reparatur in Säugerzellen</i>	82
1.4.4.1	Reversions-Reparatur (RER)	82
1.4.4.2	Basen-Exzisions-Reparatur (BER)	84
1.4.4.3	Mismatch-Reparatur (MMR)	86
1.4.4.4	Nukleotid-Exzisions-Reparatur (NER)	86
1.4.4.5	Rekombinations-Reparatur (RR)	87
1.4.5	<i>Klinische Auswirkungen von Defekten der DNA-Schadenserkennung und DNA-Reparatur</i>	89
1.4.5.1	Xeroderma-pigmentosum-(XP-)Gruppe	89
1.4.5.2	Ataxia Teleangiectasia (AT) und verwandte (Strahlensensitivitäts-)Syndrome	90
1.4.5.3	Bloom-Syndrom (BS)	92
1.4.5.4	Fanconi-Anämie (FA)	93
	DNA-Untersuchung – Diagnostische Anwendung beim Menschen	95
	<i>E. Holinski-Feder</i>	
1.5.1	<i>Grundlegende Verfahren zur Analyse genomischer DNA</i>	95
1.5.1.1	DNA-Isolierung	95
1.5.1.2	Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	96
1.5.1.3	DNA-Sequenzierung	98
1.5.1.4	Restriktionsverdau von DNA	99
1.5.1.5	Gelelektrophorese	101
1.5.1.6	Southern-Blot-Hybridisierung	101
1.5.2	<i>Verfahren zum Nachweis unbekannter Mutationen</i>	104
1.5.2.1	Denaturierende Hochdruck-Flüssigkeits- Chromatographie (DHPLC)	105
1.5.2.2	Denaturierende Gradienten-Gelelektrophorese (DGGE)	106
1.5.2.3	Chemische Spaltung an einem Mismatch	106
1.5.2.4	Single-Strand-Conformation-Polymorphism (SSCP)	106
1.5.2.5	Protein-Truncation-Test	108
1.5.3	<i>Verfahren zum Nachweis bekannter Mutationen</i>	109
1.5.3.1	Restriktionsenzym-Spaltung	109
1.5.3.2	Allelspezifische Polymerase-Ketten-Reaktion	110
1.5.3.3	Primer-Extension-Reaktion	110
1.5.3.4	Allelspezifische Hybridisierung	111
1.5.3.5	Oligonukleotid-Ligation	112
1.5.3.6	TaqMan-Methode	113
1.5.3.7	Invader-Methode	113
1.5.3.8	Mikro-Array-Methoden	116

1.5.4	<i>Verfahren zum Nachweis genomischer Deletionen</i>	119
1.5.4.1	MLPA (Multiplex-Ligation-dependent-Probe-Amplification)	119

2 Zytogenetik 125

2.1	Chromosomen des Menschen	126
	<i>M. Speicher</i>	
2.1.1	<i>Chromosomenevolution</i>	126
2.1.2	<i>Chromosomenstruktur und Funktion</i>	127
2.1.2.1	Heterochromatin und Euchromatin	127
2.1.2.2	Die Kondensierung des Chromatins	128
2.1.2.3	Das Zentromer	131
2.1.2.4	Die Telomere	133
2.1.2.5	Die Telomerase	135
2.1.2.6	Nukleolus	137
2.1.2.7	Mobile genetische Elemente	138
2.1.2.8	Artifizielle humane Chromosomen	140
2.1.3	<i>Chromosomendarstellung und -identifizierung</i>	141
2.1.3.1	Präparation von Chromosomen	141
2.1.3.2	Bänderungstechniken	142
2.1.3.3	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)	149
2.1.4	<i>Chromosomen während der Zellzyklusphasen</i>	156
2.1.4.1	Der Zellzyklus	156
2.1.4.2	Mitose	159
2.1.4.3	Meiose	163
2.1.4.4	Gametogenese	168
2.1.5	<i>Chromosomen im Zellkern</i>	168
2.1.5.1	Strukturelle Organisation im Interphasekern	168
2.1.5.2	Matrix attachment regions (MARs)	170
2.1.6	<i>Geschlechtschromosomen</i>	170
2.1.6.1	Evolution der Geschlechtschromosomen	170
2.1.6.2	Gemeinsame Regionen zwischen den Geschlechtschromosomen	170
2.1.6.3	X-Chromosom	172
2.1.6.4	Y-Chromosom	174
2.1.7	<i>Zukünftige Entwicklungen der Chromosomenanalyse</i>	174

	Chromosomenaberrationen	175
	<i>M. Speicher</i>	
2.2.1	<i>Ursachen von Chromosomenaberrationen</i>	175
2.2.1.1	Chromosomenaberrationen nach Einwirkung exogener Noxen	175
2.2.2	<i>Zytogenetische Nomenklatur</i>	176
2.2.3	<i>Arten von Chromosomen-Aberrationen</i>	177
2.2.3.1	Numerische Aberrationen	180
2.2.3.2	Strukturelle Chromosomenaberrationen	184
2.2.4	<i>Marker-Chromosomen</i>	197
2.2.5	<i>Chromosomenpolymorphismen und Formunterschiede</i>	197
	Klinische Beispiele von Chromosomenaberrationen	199
	<i>A. Schinzel</i>	
2.3.1	<i>Allgemeine Beobachtungen</i>	199
2.3.1.1	Dysmorphien	199
2.3.1.2	Fehlbildungen	200
2.3.1.3	Wachstumsrückstand	202
2.3.1.4	Großwuchs	202
2.3.2	<i>Fehlverteilung von Autosomen und deren klinische Bilder</i>	202
2.3.2.1	Down-Syndrom, Trisomie 21	202
2.3.2.2	Edwards-Syndrom, Trisomie 18	206
2.3.2.3	Patau-Syndrom, Trisomie 13	208
2.3.2.4	Mosaik-Trisomie 8	209
2.3.2.5	Triploidie	210
2.3.2.6	Haploidie und Tetraploidie	211
2.3.3	<i>Fehlverteilungen der Geschlechtschromosomen und deren klinische Bilder</i>	211
2.3.3.1	Ullrich-Turner-Syndrom, 45,X	211
2.3.3.2	Trisomie X, 47,XXX	213
2.3.3.3	48,XXXX und 49,XXXXX	214
2.3.3.4	Klinefelter-Syndrom, 47,XXY	214
2.3.3.5	47,XYY	216
2.3.4	<i>Strukturelle Autosomenaberrationen</i>	217
2.3.4.1	Distale Deletion des kurzen Arms von Chromosom 1 (1p)	217
2.3.4.2	Cri-du-chat-Syndrom, distale Deletion des kurzen Arms von Chromosom 5 (5p)	217

2.3.4.3	Wolf-Hirschhorn-Syndrom, distale Deletion des kurzen Arms von Chromosom 4 (4p)	219
2.3.4.4	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 18 (De-Grouchy-Syndrom Typ I)	220
2.3.4.5	Deletion des langen Arms von Chromosom 18 (De-Grouchy-Syndrom Typ II)	221
2.3.4.6	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 9	224
2.3.4.7	Duplikation des kurzen Arms von Chromosom 9, Trisomie 9p	224
2.3.4.8	Cat-Eye-Syndrom, partielle Tetrasomie 22(pter-q11.2)	226
2.3.4.9	Partielle Tetrasomie 15 (pter-q13)	227
2.3.5	<i>Autosomale Mikrodeletionssyndrome</i>	227
2.3.5.1	Prader-Willi-Syndrom, väterliche Deletion 15q11.2-q12	228
2.3.5.2	Angelman-Syndrom, mütterliche Deletion 15q11.2-q12	229
2.3.5.3	Williams-Beuren-Syndrom	229
2.3.5.4	Giedion-Langer-Syndrom, Deletion des Segments 8q24.1	230
2.3.5.5	DiGeorge-Syndrom, Velo-cardio-faciales- (Shprintzen- oder Sedlackova-)Syndrom, Takao-Syndrom, Mikrodeletion 22q11.22	231
2.3.6	<i>Chromosomenaberrationen bei Spontan-Aborten</i>	232
2.3.6.1	Hauptbefunde	232
2.3.6.2	Weitere Befunde	233
2.3.6.3	Chromosomenuntersuchung bei den Eltern	233
2.3.7	<i>Pränatale Ultraschallbefunde</i>	233

3 Formale Genetik 237

Stammbaumnomenklatur	237
T. Grimm	

Mendel-Erbgänge	237
T. Grimm	

3.2.1	<i>Begrifflichkeiten</i>	240
-------	--------------------------------	-----

3.3.3	<i>X-chromosomal rezessive Krankheiten</i>	293
3.3.3.1	Hämophilie A und Hämophilie B	293
3.3.3.2	Muskeldystrophie Duchenne (DMD)	295
3.3.3.3	Muskeldystrophie Becker (BMD)	297
3.3.3.4	Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel	297
3.3.3.5	Fra-X-Syndrom	299
3.3.4	<i>X-chromosomal-dominante Krankheiten</i>	301
3.3.4.1	Vitamin-D resistente hypophosphatämische Rachitis (Phosphatdiabetes)	301
3.3.4.2	Rett-Syndrom	301
	Mitochondriale Vererbung	302
	<i>T. Grimm</i>	
3.4.1	<i>Mitochondriales Genom</i>	302
3.4.2	<i>Mitochondriale Gendefekte</i>	305
	Multifaktorielle Merkmale und Erkrankungen	307
	<i>G. Utermann</i>	
3.5.1	<i>Einleitung und Definition</i>	307
3.5.1.1	Qualitative und quantitative multifaktorielle Merkmale	309
3.5.1.2	Grenzwertbestimmung für multifaktoriell bedingte Merkmale	312
3.5.1.3	Der Korrelationskoeffizient	313
3.5.1.4	Gen-Umwelt-Interaktionen	315
3.5.1.5	Multifaktoriell vs. monogen	317
3.5.2	<i>Modifier-Gene, digene Vererbung und maternale Faktoren</i>	318
3.5.3	<i>Resistenzgene und Suszeptibilitätsgene für Infektionskrankheiten</i>	320
3.5.4	<i>Genetische Tests bei komplexen Erkrankungen</i>	321
3.5.5	<i>Beispiele für komplexe Erkrankungen</i>	323
3.5.5.1	Apolipoprotein E und Alzheimer-Erkrankung	323
3.5.5.2	Alkoholabhängigkeit	324
3.5.5.3	Cholesterolkonzentrationen als Beispiel eines krankheitsassoziierten quantitativen Merkmals	324
3.5.5.4	Hirschsprung-Erkrankung	328
3.5.5.5	Neuralrohrdefekte	328

3.2.2	<i>Kodominante und intermediäre Vererbung</i>	240
3.2.3	<i>Autosomal dominanter Erbgang</i>	241
3.2.4	<i>Autosomal rezessiver Erbgang</i>	246
3.2.4.1	Wiederholungsrisiko	248
3.2.4.2	Verhältnis Homozygotie zu Heterozygotie	249
3.2.4.3	Blutsverwandtschaft	250
3.2.4.4	Pseudodominanz	253
3.2.4.5	Heterozygotentest	253
3.2.4.6	Häufigkeit autosomal rezessiver Krankheiten	254
3.2.5	<i>X-chromosomale Vererbung</i>	255
3.2.5.1	X-chromosomal rezessive Vererbung	255
3.2.5.2	X-chromosomal-dominante Vererbung	260
3.2.6	<i>Y-chromosomale Vererbung</i>	261
3.2.7	<i>Genetische Heterogenität</i>	262
3.2.7.1	Mutations-Heterogenität	264
3.2.8	<i>Abweichungen von den Mendel-Regeln</i>	265
3.2.8.1	Keimzellmosaik	265
3.2.8.2	Chimäre	267
3.2.8.3	Antizipation	268
3.2.8.4	Uniparentale Disomie (UPD)	269
3.2.9	<i>Epigenetik</i>	273
3.2.9.1	Genomisches Imprinting	274
3.2.9.2	X-Inaktivierung	276
	Klinische Beispiele für monogene Erkrankungen	277
	<i>T. Grimm, E. Holinski-Feder</i>	
3.3.1	<i>Autosomal dominante Krankheiten</i>	277
3.3.1.1	Huntington-Krankheit	277
3.3.1.2	Marfan-Syndrom	278
3.3.1.3	Myotone Dystrophie	280
3.3.1.4	Achondroplasie	282
3.3.1.5	Charcot-Marie-Tooth-Neuropathien	284
3.3.2	<i>Autosomal rezessive Krankheiten</i>	285
3.3.2.1	Mukoviszidose (Zystische Fibrose = CF [cystic fibrosis])	285
3.3.2.2	Phenylketonurie (PKU)	288
3.3.2.3	Spinale Muskelatrophie (SMA)	290
3.3.2.4	Albinismus	292

4

Statistische Genetik

333

4.1

Populationsgenetik

T. Grimm

333

- 4.1.1 *Population* 333
- 4.1.2 *Genfrequenzen* 333
- 4.1.3 *Hardy-Weinberg-Gleichgewicht* 334
 - 4.1.3.1 *Faktoren mit Einfluss auf das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht* 335
 - 4.1.3.2 *Unterschiede von Genhäufigkeiten zwischen verschiedenen Bevölkerungen* 339
- 4.1.4 *Genetische Polymorphismen* 339
- 4.1.5 *Segregationsanalysen* 340
 - 4.1.5.1 *Autosomal dominanter Erbgang* 340
 - 4.1.5.2 *Autosomal rezessiver Erbgang* 340

4.2

Kopplungsanalyse und Genkartierung

T. Grimm

342

- 4.2.1 *Begriffserklärung Haplotyp* 342
- 4.2.2 *Kopplungsanalyse und Genkartierung bei monogenen Erkrankungen* 343
 - 4.2.2.1 *Zwei-Punkt-Kopplungsanalysen und Lod-Scores* ... 344
 - 4.2.2.2 *Multipoint-Linkage-Analyse* 347
 - 4.2.2.3 *Homozygotie-Kartierung* 348
 - 4.2.2.4 *Kopplungsungleichgewicht* 348

4.3

Statistische Analysen bei multifaktoriellen Merkmalen und komplexen Erkrankungen

G. Utermann

348

- 4.3.1 *Nachweis der Beteiligung genetischer Faktoren an multifaktoriellen Merkmalen und komplexen Erkrankungen* .. 348
 - 4.3.1.1 *Familienuntersuchungen* 349
 - 4.3.1.2 *Zwillingsuntersuchungen* 352
 - 4.3.1.3 *Adoptionsstudien* 354
 - 4.3.1.4 *Identifikation der beteiligten Gene* 355

4.3.2	<i>Auffinden von chromosomalen Regionen und Nachweis pathogenetischer Genvarianten bei komplexen Erkrankungen</i>	355
4.3.2.1	Assoziationsstudien	356
4.3.2.2	Kopplungsuntersuchungen	359
4.3.2.3	Sib-pair-linkage und Allel-Sharing Methoden	361
	Spezielle Risikoberechnung	363
	<i>T. Grimm</i>	
4.4.1	<i>Das Bayes-Theorem</i>	364
	Genetischer Abstammungs- und Identifikationsnachweis	365
	<i>T. Grimm</i>	
4.5.1	<i>Nachweismethoden</i>	366
4.5.2	<i>Analyse von Merkmalen</i>	367
4.5.2.1	Blutgruppen-Systeme	367
4.5.2.2	HLA-System	368
4.5.3	<i>Analyse von DNA-Polymorphismen</i>	368
4.5.3.1	Mikrosatelliten (Short-tandem-repeats-Polymorphismus = STR) . . .	369
4.5.4	<i>Vaterschaftsausschluss und Vaterschaftswahrscheinlichkeit</i> . .	370
4.5.5	<i>Identitätsnachweis in der Kriminalistik</i>	370

5 Klinische Genetik 373

Aufgaben und Ziele der klinischen Genetik	373
<i>J. Murken</i>	

Humangenetische Beratung	374
<i>J. Murken, K. Zerres</i>	

5.2.1	<i>Paradigmenwandel in der angewandten Humangenetik</i>	374
5.2.2	<i>Definition humangenetischer Beratung</i>	374
5.2.3	<i>Anlässe für eine humangenetische Beratung</i>	375
5.2.3.1	Geburt eines Kindes mit einer angeborenen Erkrankung oder Entwicklungsstörung	375

5.2.3.2	Erkrankungen oder Entwicklungsstörungen bei Verwandten eines Ratsuchenden	376
5.2.3.3	Ein Elternteil ist von einer Erkrankung oder einer Entwicklungsstörung betroffen	377
5.2.3.4	Altersbedingte Risiken	377
5.2.3.5	Blutsverwandtschaft der Ratsuchenden	378
5.2.3.6	Habituelle Aborte, Totgeburten und pränatal diagnostizierte Auffälligkeiten	378
5.2.3.7	Störungen der Fertilität	379
5.2.3.8	Teratogene/mutagene Einflüsse	379
5.2.4	<i>Ablauf der humangenetischen Beratung</i>	380
5.2.5	<i>Psychologische Aspekte genetischer Beratung</i>	382
5.2.6	<i>Bedeutung der humangenetischen Beratung für pränatale, Heterozygoten- und prädiktive Diagnostik</i>	383
5.2.6.1	Pränatale genetische Diagnostik	384
5.2.6.2	Heterozygotentestung	384
5.2.6.3	Prädiktive Diagnostik	385
5.2.7	<i>Professionelle Voraussetzungen für die Durchführung humangenetischer Beratung</i>	385
	Pränatale Diagnostik	386
	<i>J. Murken</i>	
5.3.1	<i>Indikationen zur pränatalen Diagnostik</i>	387
5.3.1.1	Verdacht auf eine Chromosomenaberration	387
5.3.1.2	Risiko für eine monogen bedingte Erkrankung	391
5.3.1.3	Genetisches Risiko für schwere morphologische Fehlbildungen	391
5.3.1.4	„Psychologische Indikation“	393
5.3.2	<i>Pränatale Diagnostikverfahren</i>	394
5.3.2.1	Untersuchungen vor Eintritt der Schwangerschaft ..	396
5.3.2.2	Nicht invasive Untersuchungen in der Schwangerschaft	398
5.3.2.3	Invasive Untersuchungen in der Schwangerschaft ..	399
5.3.2.4	Spezielle Probleme bei der pränatalen Diagnostik ..	404
5.3.2.5	Pathologische Chromosomenbefunde	405
5.3.3	<i>Konfliktsituationen der Ratsuchenden</i>	407
5.3.4	<i>Beratung, Aufklärung und Nachsorge</i>	409
5.3.4.1	Aufklärung vor Inanspruchnahme einer invasiven pränatalen Diagnostik	409

5.3.4.2	Beratung nach Inanspruchnahme einer invasiven pränatalen Diagnostik bei auffälligem Befund	410
5.3.4.3	Nachsorge	411



Genetische Ursachen des unerfüllten Kinderwunsches 411

P. Wieacker

5.4.1	<i>Genetische Ursachen der männlichen Infertilität</i>	411
5.4.1.1	Chromosomenstörungen	411
5.4.1.2	Aplasie der Vasa deferentia	413
5.4.1.3	Genmutationen bei isolierten Spermatogenese- störungen	414
5.4.1.4	Übergeordnete Syndrome	416
5.4.2	<i>Genetische Ursachen der weiblichen Infertilität</i>	416
5.4.2.1	Genetische Ursachen der primären Ovarial- insuffizienz	416
5.4.2.2	Störungen der Steroidhormonsynthese	418
5.4.2.3	Störungen der Hypothalamus-Hypophyse- Gonaden-Achse	418
5.4.2.4	Übergeordnete Syndrome	418
5.4.3	<i>Genetische Risiken der assistierten Reproduktion</i>	420
5.4.4	<i>Genetische Ursachen von Aborten</i>	421
5.4.4.1	Chromosomenaberrationen	421
5.4.4.2	Blasenmole	422
5.4.4.3	Chromosomenaberrationen bei habituellen Aborten	422
5.4.4.4	Monogene und polygen-multifaktorielle Defekte . .	423
5.4.4.5	Gerinnungsstörungen	423



Teratogene Faktoren 424

P. Wieacker

5.5.1	<i>Physikalische Faktoren</i>	425
5.5.2	<i>Chemische Faktoren</i>	427
5.5.2.1	Drogen und Medikamente	427
5.5.3	<i>Pränatale Infektionen</i>	438
5.5.3.1	Röteln	438
5.5.3.2	Ringelröteln	439
5.5.3.3	Zytomegalie	440
5.5.3.4	Varizellen	440

5.5.3.5	HIV-Infektion	441
5.5.3.6	Syphilis	441
5.5.3.7	Toxoplasmose	441
5.5.4	<i>Mütterliche Erkrankungen</i>	442
5.5.4.1	Mütterlicher Diabetes mellitus	442
5.5.4.2	Maternale Phenylketonurie	444
5.5.4.3	Mütterlicher Lupus erythematodes	445
	Dysmorphologie	445
	K. Zerres	
5.6.1	<i>Einteilung der Einzeldefekte</i>	445
5.6.1.1	Malformationen	445
5.6.1.2	Disruption	445
5.6.1.3	Deformation	446
5.6.1.4	Dysplasie	446
5.6.2	<i>Einteilung der multiplen Defekte</i>	447
5.6.2.1	Sequenz	447
5.6.2.2	Syndrom	448
5.6.2.3	Assoziation	448
5.6.3	<i>Kongenitale Störungen der menschlichen Entwicklung und der Geschlechtsdifferenzierung</i>	448
5.6.3.1	Mutationen in Entwicklungsgenfamilien	449
5.6.3.2	Entwicklungsstörungen von Nabelschnur, Plazenta und Eihäuten	452
	Störungen der Geschlechtsentwicklung	454
	K. Zerres	
5.7.1	<i>Geschlechtsbestimmung und Geschlechtsdifferenzierung</i>	454
5.7.2	<i>Bedeutung von Chromosomenaberrationen für die Differenzierung und Entwicklung des Geschlechts</i>	456
5.7.3	<i>Syndrome mit Störung der Geschlechtsentwicklung</i>	457
5.7.3.1	Echter Hermaphroditismus	457
5.7.3.2	XX-Männer	458
5.7.3.3	Reine Gonadendysgenese	458
5.7.3.4	Pseudo-Hermaphroditismus masculinus	459
5.7.3.5	Pseudo-Hermaphroditismus femininus	460
5.7.4	<i>Kriterien für die Geschlechtszuordnung und die standesamtliche Eintragung des Geschlechtes</i>	463

Zwillinge	464
<i>T. Grimm</i>	
5.8.1 Grundlagen	465
5.8.1.1 Häufigkeiten	465
5.8.1.2 Unterscheidung von eineiigen und zweieiigen Zwillingen	466
5.8.2 Siamesische Zwillinge	467
5.8.3 Getrennt aufgewachsene eineiige Zwillinge	468
5.8.4 Fehlbildungen bei eineiigen Zwillingen	468
5.8.4.1 Feto-fetales-Transfusionsyndrom	469
Angeborene Stoffwechselstörungen	470
<i>G. Utermann</i>	
5.9.1 Definition und Einteilung	470
5.9.1.1 Prinzip des „Inborn Error of Metabolism“	471
5.9.2 Monogene Stoffwechselstörungen	474
5.9.2.1 Störungen des Aminosäurestoffwechsels	474
5.9.2.2 Lysosomale Speicherkrankheiten	474
5.9.2.3 Multiple Enzymdefekte und Biogenesestörungen	477
5.9.2.4 Störungen des Cholesterol-Metabolismus	478
5.9.3 Übergänge zwischen monogenen und multifaktoriellen Stoffwechselstörungen	485
5.9.3.1 Dysbetalipoproteinämie und Typ-III-Hyperlipidämie	485
5.9.3.2 Hereditäre Hämochromatose (HFE)	486
5.9.4 Multifaktorielle Stoffwechselstörungen und quantitative Merkmale	487
Pharmakogenetik	488
<i>J.T. Epplen</i>	
5.10.1 Pharmakogenomik und Pharmakogenetik	488
5.10.1.1 Definitionen und Abgrenzungen	488
5.10.1.2 Aufgaben	489
5.10.2 Populationen und DNA-Profile in der pharmakogenetischen Forschung	492
5.10.3 Pathologische Reaktionen auf Medikamente	492
5.10.3.1 Maligne Hyperthermie und Central-Core-Disease	493

5.10.4	<i>Einsatzgebiete der Pharmakogenetik</i>	495
5.10.4.1	Genetische Klassifikation	495
5.10.4.2	Wirkstoffprüfung in der Arzneimittelentwicklung	496
5.10.4.3	Individualisierte und maßgeschneiderte Therapie	496
5.10.5	<i>Schlussfolgerungen und Ausblick</i>	497
 Genetik von Krebserkrankungen		498
<i>E. Holinski-Feder</i>		
5.11.1	<i>Grundlagen</i>	498
5.11.2	<i>Tumorsuppressorgene</i>	499
5.11.2.1	„Two-Hit-Theory“ von Knudson	500
5.11.3	<i>Protoonkogene</i>	502
5.11.3.1	„Gatekeeper- und Caretaker“-Theorie von Kinzler und Vogelstein	503
5.11.4	<i>Mutationsarten in Krebszellen</i>	504
5.11.4.1	Veränderung der Chromosomenanzahl	505
5.11.4.2	Chromosomentranslokationen	505
5.11.4.3	Amplifikation chromosomaler DNA	506
5.11.4.4	Punktmutationen in Tumorzellen	508
5.11.4.5	Exogene Gensequenzen	508
5.11.4.6	Imprinting-Mutationen	509
5.11.5	<i>Erbliche Tumorerkrankungen</i>	510
5.11.5.1	Erbliches nicht polypöses kolorektales Karzinom – HNPCC	511
5.11.5.2	Brustkrebs	512
5.11.5.3	Familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP)	514
5.11.5.4	Peutz-Jeghers-Syndrom	515
5.11.5.5	Juvenile Polyposis coli	517
5.11.5.6	Neurofibromatose Typ 1 (NF1, Morbus Recklinghausen)	517
5.11.5.7	Neurofibromatose Typ 2	518
5.11.5.8	Nierenkarzinome	519
5.11.5.9	Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1)	520
5.11.5.10	Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2)	520
5.11.5.11	Retinoblastom	522
5.11.5.12	Li-Fraumeni-Syndrom	523
5.11.5.13	Wilms-Tumor	524
5.11.5.14	Malignes Melanom	526

	Präventive Maßnahmen in der Humangenetik	527
	<i>C. Scholz, E. Holinski-Feder</i>	
5.12.1	<i>Voraussetzungen für präventive Maßnahmen</i>	528
5.12.1.1	Behandelbarkeit genetisch bedingter Erkrankungen	528
5.12.1.2	Genetische Diagnostik im Rahmen präventiver Maßnahmen	530
5.12.1.3	Zeitpunkt präventiver Maßnahmen	531
5.12.1.4	Personenkreis für präventive Maßnahmen	531
5.12.2	<i>Genetische Screeningverfahren</i>	532
5.12.2.1	Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien	533
5.12.2.2	Früherkennung und Vorsorgeuntersuchungen bei familiären Krebserkrankungen	534
5.12.2.3	Hämochromatose-Screening als Modellprojekt	534
	Genetik und Altern	535
	<i>H. Höhn</i>	
5.13.1	<i>Lebensspanne und Langlebigkeit</i>	535
5.13.2	<i>Warum sind Alterserkrankungen häufig und unvermeidbar?</i>	536
5.13.3	<i>Altern als Verlust der Homöostasefähigkeit</i>	536
5.13.3.1	Verlust der genetischen Homöostase durch endogene DNA-Schäden	537
5.13.3.2	Auswirkungen genetischer Instabilität: Neoplasie und Progerie	538
5.13.4	<i>Sinn und Unsinn von Anti-Aging</i>	540
	Therapie von Erbkrankheiten	541
	<i>H. Höhn</i>	
5.14.1	<i>Therapie auf genotypischer Ebene</i>	542
5.14.1.1	Somatische Gentherapie	542
5.14.1.2	Modifikation der Genexpression	550
5.14.1.3	Intervention auf RNA-Ebene	550
5.14.2	<i>Therapie auf phänotypischer Ebene</i>	551
5.14.2.1	Chirurgische und orthopädische Maßnahmen	551
5.14.2.2	Organtransplantation	552
5.14.2.3	Knochenmarktransplantation (KMT)	553

5.14.3	<i>Pharmakologische Beeinflussung des Stoffwechsels</i>	554
5.14.3.1	Pathophysiologisch orientierte Therapie	554
5.14.3.2	Substitution des fehlenden oder defekten Genproduktes	556
5.14.4	<i>Psychosoziale Interventionen bei genetisch (mit-)bedingten Erkrankungen</i>	558
	Stammzellen – Bedeutung für die klinische Medizin	558
	<i>S. Terstegge, O. Brüstle</i>	
5.15.1	<i>Stammzellen</i>	559
5.15.1.1	Pluripotente Stammzellen	559
5.15.1.2	Gewebespezifische Stammzellen	560
5.15.2	<i>Zukunftsperspektiven</i>	562
5.15.2.1	Kerntransfer und Zellreprogrammierung	562
5.15.2.2	Biomedizinische Anwendungen von Stammzellen über den Zellersatz hinaus	563