

Medizinische Genetik in der Pädiatrie

J. Murken und T. Grimm

3.1 Chromosomenaberrationen – 28

- 3.1.1 Numerische Chromosomenaberrationen – 28
- 3.1.2 Strukturelle Chromosomenaberrationen – 31

3.2 Molekulargenetik – 33

- 3.2.1 Grundlagen – 33

3.3 Formale Genetik – 35

- 3.3.1 Monogene Vererbung – 35
- 3.3.2 Multifaktorielle (polygene) Vererbung – 37
- 3.3.3 Mitochondriale Vererbung – 39
- 3.3.4 Epigenetik – 39
- 3.3.5 Beispiele aus der klinischen Genetik – 41

3.4 Embryopathien und Fetopathien durch exogene Noxen – 43

- 3.4.1 Physikalische Noxen/Strahlen – 43
- 3.4.2 Chemische Noxen – 43

3.5 Genetische Beratung und Diagnostik – 45

- 3.5.1 Genetische Familienberatung – 45
- 3.5.2 Pränatale Diagnostik – 46

Der Kinderarzt Down beschrieb 1866 einen Phänotyp, dessen Ursache, die Trisomie 21, von Lejeune 1959 erkannt wurde. Sie ist die erste beim Menschen nachgewiesene Chromosomenaberration. Die betroffenen Kinder zeigen stark variierende Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten und Entwicklungsmöglichkeiten, sie sind aber gut förderbar und oft sehr lebensfroh.

Die Medizinische Genetik analysiert die genetische Information und deren Variationen auf der Ebene der Nukleinsäuren (DNA), der Chromosomen, der Genprodukte und der phänotypischen Merkmale. Ihr Ziel ist, durch ein besseres Verständnis der Ursachen genetisch und teratogen bedingter Krankheiten des Kindes den Weg zur genaueren Prognose, zur Therapie und zur genetischen Beratung zu finden.

3.1 Chromosomenaberrationen

Als erste Chromosomenaberration beim Menschen wurde 1959 von dem französischen Genetiker Lejeune die Trisomie 21 beim Down-Syndrom entdeckt. Seit Beginn der 1960er Jahre sind die Chromosomenanalysen ein fester Bestandteil der pädiatrischen klinischen Diagnostik. Anomalien der Zahl und der Gestalt von Chromosomen sind die Ursache von Fehlgeburten und Störungen der körperlichen und geistigen Entwicklung. Sie gehen meist mit auffallenden Merkmalen an Gesicht, Ohren und Gliedmaßen (»Dysmorphien«) und in der Regel auch mit Organfehlbildungen einher.

3.1.1 Numerische Chromosomenaberrationen

➤ **Numerische Chromosomenaberrationen sind Anomalien der Zahl der Chromosomen und treten überwiegend sporadisch auf. Mit steigendem Alter der Mutter nimmt die Häufigkeit von Trisomien der Autosomen sowie Störungen mit zusätzlichen X-Chromosomen beim Neugeborenen zu.**

Die wesentlichen phänotypischen Merkmale der wichtigsten autosomalen Trisomien (■ Tab. 3.1) und numerischen Aberrationen der Gonosomen (Geschlechtschromosomen) (■ Tab. 3.2) sind im Folgenden dargestellt.

■ **Tab. 3.1** Häufigkeit von numerischen Aberrationen der Autosomen bei Neugeborenen

Numerische Aberration	Häufigkeit
47,+13 (Patau-Syndrom)	1 : 6000
47,+18 (Edwards-Syndrom)	1 : 3000
47,+21 (Down-Syndrom)	1 : 700



■ **Abb. 3.1** Kleinkind mit Trisomie 21 (Down-Syndrom). Lateral ansteigende Lidachsen, Epikanthus, Hypertelorismus, eingesunkene Nasenwurzel, Makroglossie

Down-Syndrom (Trisomie 21, ■ Abb. 3.1)

Phänotypische Merkmale sind:

- **Kraniofaziale Dysmorphien:** Brachyzephalie, lateral ansteigende (»mongoloide«) Lidachsen, Epikanthus (zarte Hautfalte am inneren Augenwinkel), Hypertelorismus (vergrößerter Augenabstand), Brushfield Spots der Iris, flache, breite Nasenwurzel, offener Mund, gefurchte und hervortretende Zunge, Makroglossie, tief angesetzte, rundliche wenig modellierte Ohren, hoher, schmaler Gaumen, kurzer Hals
- **Extremitäten:** kurze, breite Hände, Brachy-/Klinodaktylie 5, Vierfingerfurche, Sandalenlücke
- **Weitere Merkmale:** geistige Behinderung mit Variabilität, muskuläre Hypotonie, verzögerte Reflexe, Infertilität (männlich), Gelenkhyperflexibilität, Hüftdysplasie, Herzfehler (AV-Kanal, VSD, ASD)
- **Chromosomenbefund:** zusätzliches Chromosom 21, frei vorliegend (ca. 95 %) oder auf ein anderes akrozentrisches Chromosom transloziert (Translokations-trisomie 21, ca. 5 %) (■ Tab. 3.3 und ■ Abb. 3.2a–c)

■ **Tab. 3.2** Häufigkeit von numerischen Aberrationen der Geschlechtschromosomen bei Neugeborenen













Numerische Aberration	Häufigkeit bei Knaben	Numerische Aberration	Häufigkeit bei Mädchen
47,XXY	1 : 1000	47,XXX	1 : 1000
47,XYY	1 : 1000	45,X	1 : 4000
		45,X-Mosaik	1 : 4000

■ **Abb. 3.2** Zytogenetische Aberrationstypen und deren Bedeutung für die genetische Familienberatung am Beispiel der Trisomie 21 (a–c) und der partiellen Trisomie 18 (d). Es sind jeweils nur die beiden betroffenen Chromosomenpaare dargestellt; bei der Karyotypformel ist jeweils ein weiblicher Chromosomensatz angenommen. **a** Freie Trisomie 21 (immer Neumutation), Karyotyp des Kindes: 47,XX,+21; empirisches Wiederholungsrisiko ~1 %, steigt mit dem mütterlichen Alter. **b** Translokationstrisomie 21 bei Robertson-Translokation zwischen den Chromosomen 14 und 21 (de novo = Neumutation). Die Eltern haben normale Karyotypen, der Karyotyp des Kindes ist: 46,XX,-14,+t(14q21 q); Wiederholungsrisiko ~1 %. **c** Translokationstrisomie 21 bei Robertson-Translokation zwischen den Chromosomen 14 und 21 (geerbte Translokation). Die Mutter ist Trägerin einer balancierten Robertson-Translokation zwischen den Chromosomen 14 und 21, Karyotyp der Mutter: 45,XX,-14,-21,+t(14q21q); Karyotyp des Kindes: 46,XX,-14,+t(14q21q); Wiederholungsrisiko 10–15 %. **d** Partielle Trisomie 18 (Edwards-Syndrom) auf der Basis einer unbalancierten Translokation zwischen den Chromosomen 14 und 18. Die Mutter ist Trägerin der balancierten reziproken Translokation t(14 q;18q). Das Kind hat zusätzlich zur partiellen Trisomie des langen Arms von Chromosom 18(18q) auch eine partielle Monosomie des terminalen Abschnitts vom langen Arm des Chromosoms 14(14q), Karyotyp 46,XX,-14,+ der (14)t(14q;18q)mat; Wiederholungsrisiko 5–10 %. Die Monosomie 14q verursacht ebenfalls Fehlbildungen und Dysmorphien, wodurch es zum Abweichen vom Bild des typischen Edwards-Syndroms kommen kann

Edwards-Syndrom (Trisomie 18, ■ Abb. 3.3)

Phänotypische Merkmale sind:

- **Kraniofaziale Dysmorphien:** Mikrozephalus, kleiner Gesichtsschädel, Hypertelorismus, Epikanthus, kleine Nase, hoher Gaumen oder Gaumenspalte, tief angesetzte dysmorphe Ohren (»Faunenohren«), Mikroretrognathie
- **Extremitäten:** Flexionskontrakturen der Finger mit Überlagerung von II über III und von V über IV,
- **Thorax/Abdomen:** kurzes Sternum, kleine Mamillen mit weitem Abstand, Inguinal- oder Umbilikalhernien, Rektusdiastase
- **Genitalien:** Kryptorchismus

	Vater	Mutter	Kind	Diagnose
a	 21 normal	 21 normal	 21 trisom	freie Trisomie 21
b	 14 21	 14 21	 14 21 unbalancierte Translokation t(14q;21q)	Translokations- trisomie 21 (de novo) Robertson'sche Translokation
c	 14 21	 14 21 balancierte Translokation t(14q;21q)	 14 21 unbalancierte Translokation t(14q;21q)	Translokations- trisomie 21 (maternal geerbt) Robertson'sche Translokation
d	 14 18 normal	 14 18 balancierte Translokation t(14q;18q)	 14 18 unbalancierte Translokation t(14q;18q)	Translokations- trisomie 18 (partiell) (maternal geerbt) reziproke Translokation partiell Trisomie 18q und partiell Monosomie 14q

■ **Tab. 3.3** Formen der Trisomie 21 beim Down-Syndrom

Aberration	Häufigkeit	Wiederholungsrisiko
Freie Trisomie 21	95 % (davon 2–3 % Mosaik)	Circa 1 %, steigt mit mütterlichen Alter
Translokationstrisomie 21	Robertson-Translokation de novo: 3 % (■ Abb. 3.2b)	Circa 1 %
	Robertson-Translokation, familiär: 1 % (■ Abb. 3.2c)	Abhängig von der Translokation und dem Geschlecht des Trägers Bei allen Translokationen 21 außer t(21q;21q) 10–15 % bei mütterlicher balancierter Translokation 2–4 % bei väterlicher balancierter Translokation
	Robertson-Translokation (21q;21q), familiär	100 %, unabhängig davon, ob Vater oder Mutter die Translokation trägt
	Partielle Trisomie 21 bei familiärer unbalancierter reziproker Translokation: < 1 %	2–20 %, abhängig im Einzelfall vom Ausmaß und Art der Translokation
	De-novo-Duplikation: < 1 %	< 1 %

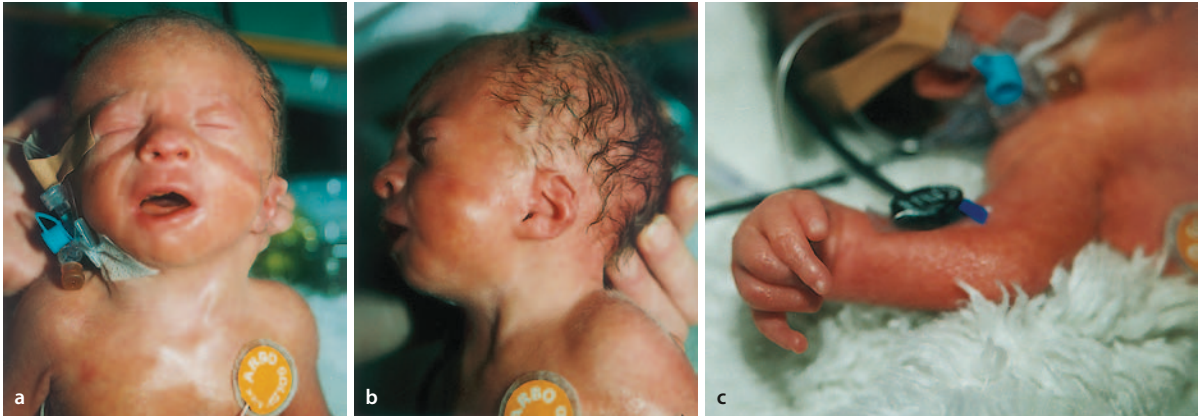


Abb. 3.3a–c Trisomie 18 (Edwards-Syndrom): männliches Neugeborenes (1 Tag alt) mit freier Trisomie 18. **a** Frontal: kleiner Gesichtsschädel, Hypertelorismus, antimongoloide Lidachsenstellung, verstrichenes Philtrum, kleines Kinn, breiter Hals mit überschüssiger Haut. **b** Seitlich: Mikroretrognathie, tiefsitzende dysmorphe Ohren; **c** rechte Hand: typische Fingerüberlagerungen

- **Sonstiges:** niedriges Geburtsgewicht, Gedeihstörung, Ateminsuffizienz, Krampfanfälle, schwere psychomotorische Entwicklungsverzögerung, hohe Letalität (90% versterben im ersten Lebensjahr)
- **Chromosomenbefund:** zusätzliches Chromosom 18, selten partielle Trisomie 18 bei unbalancierter reziproker Translokation (■ Abb. 3.2d).

Patau-Syndrom (Trisomie 13)

Phänotypische Merkmale sind:

- **Kraniofaziale Dysmorphien:** Mikrozephalie, Kopfhautdefekte, Mikrophthalmie, Iriskolobom, Lippen-Kiefer-Gaumen-(LKG-)Spalte, tief angesetzte dysmorphe Ohren
- **Extremitäten:** postaxiale Hexadaktylie
- **Organe:** Holoprosenzephalie (Fehlbildungssyndrom mit Arrhinenzephalie, Mittellinienfehlbildungen und schwerster geistiger Schädigung), Herzfehler, Zystennieren, Omphalozele
- **Sonstiges:** niedriges Geburtsgewicht, schwere psychomotorische Retardierung, Anfallsleiden, hohe Letalität (90% versterben im 1. Lebensjahr)
- **Chromosomenbefund:** zusätzliches Chromosom 13, frei vorliegend (ca. 80 %) oder auf anderes Chromosom transloziert (Translokationstrisomie 13, ca. 20 %)

Fallbeispiel

Klinischer Befund und Anamnese Bei einem dystrophen weiblichen Neugeborenen fallen folgende äußere Merkmale auf: Mikrozephalie, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, tief sitzende dysmorphe Ohren, postaxiale Hexadaktylie. Zusätzlich werden folgende innere Fehlbildungen diagnostiziert: komplexer Herzfehler,

Zystennieren, Holoprosenzephalie Es handelt sich um das 2. Kind gesunder Eltern, die Mutter hatte bereits 2 frühe Fehlgeburten.



Klinischer Verdachtsdiagnose Patau-Syndrom.

Laborbefund Die eingeleitete Chromosomenanalyse aus 2 ml Heparinblut ergibt den Karyotyp 46,XX,t(13q14 q). Bei dem Kind liegt somit eine Translokationstrisomie 13 vor. Die Verdachtsdiagnose Patau-Syndrom ist damit bestätigt.

Therapie Intensivmedizinische Maßnahmen entsprechend den Organfehlbildungen und Symptomen. Das Kind verstirbt in der 2. Lebenswoche an respiratorischer Insuffizienz.

Genetische Beratung Aufgrund der vorliegenden Translokation bei dem Neugeborenen erfolgt eine Chromosomenanalyse der Eltern. Die Mutter ist Trägerin einer balancierten Robertson-Translokation zwischen den Chromosomen 13 und 14 mit dem Karyotyp: 45,XX,-13,-14,+t(13q14q). Das Wiederholungsrisiko für ein weiteres Kind mit Patau-Syndrom beträgt 1–2 %. Für weitere Schwangerschaften kann eine Pränataldiagnostik in Anspruch genommen werden.

Ullrich-Turner-Syndrom (45,X)

Hohe intrauterine Letalität, d. h. ca. 95 % der Schwangerschaften mit 45,X-Konstitution enden mit einer Fehlgeburt (Hydromyotomie fetalis). Postnatal tritt eine große Variabilität im Phänotyp (Chromosomenmosaiken) auf.

Phänotypische Merkmale sind:

- **Äußere Körperform:** verminderte Geburtsmaße, Ödeme an Hand- und Fußrücken, Pterygium colli, tiefer Nackenhaaransatz, Schildthorax, Minderwuchs
- **Organe:** Stranggonaden ohne differenziertes Ovarialgewebe (primäre Amenorrhö), Infertilität, Herzfehler (20 %, meistens Aortenisthmusstenose), Hufeisennieren
- **Chromosomenbefund:** 45,X (ca. 50 %), verschiedene Mosaiken (ca. 50 %) z. B. mit 46,XX- oder/und 47,XXX-Zelllinien, auch Strukturaberrationen des X-Chromosoms. Circa 5 % der Patientinnen zeigen ein Mosaik mit 46,XY-Zellen. Hier ist eine Entfernung der Gonadenrudimente indiziert, da ein hohes Risiko von Malignomen des Gonadengewebes (Dysgerminom, Gonadoblastom) besteht.

Triplo-X-Konstitution (47,XXX)

Häufig asymptomatisch ohne charakteristischen morphologischen Besonderheiten. Die Pubertät ist meist normal, oft verkürzte fertile Phase. Entwicklungsverzögerungen sind besonders im sprachlichen Bereich zu beobachten. Die Intelligenz der Mädchen ist im Vergleich zu den gesunden Geschwistern leicht erniedrigt.

Chromosomenbefund: zusätzliches X-Chromosom bei weiblichem Karyotyp: 47,XXX (ca. 80 %); Mosaik mit 46,XX oder 45,X (20%); letztere zeigen typische Merkmale des Ullrich-Turner-Syndroms.

Klinefelter-Syndrom (47,XXY)

Die Geburtsmaße sind normal, keine kraniofazialen Dysmorphien, häufig ist ein Großwuchs zu verzeichnen. Die meisten Patienten werden im Pubertätsalter wegen verzögerter oder ausbleibender sekundärer Geschlechtsentwicklung (kleine Hoden, Gynäkomastie, weiblicher Behaarungstyp, Infertilität) erfasst. Die geistigen Fähigkeiten sind im Mittel ca. 10 Punkte gegenüber Geschwistern reduziert, jedoch nicht unternormal. Häufig besteht nur eine verzögerte Sprachentwicklung. Teilweise treten Verhaltensauffälligkeiten, z. B. Kontaktschwäche auf.

Chromosomenbefund: zusätzliches X-Chromosom bei männlichem Karyotyp: 47,XXY (ca. 80 %), Mosaik mit 46,XY oder anderen Zelllinien: 48,XXXY; 49,XXXXY (ca. 20 %).

47,YYY-Konstitution

Außer einer überdurchschnittlichen Körperhöhe sind keine charakteristischen morphologischen Besonderheiten vorhanden. Die Pubertät verläuft normal. Entwicklungsverzögerungen sind besonders im sprachlichen Bereich möglich. Außerdem sind teilweise Verhaltensauffälligkeiten (Anpassungsschwierigkeiten, niedrige Frustrationstoleranz) zu beobachten.

Chromosomenbefund: zusätzliches Y-Chromosom bei männlichem Karyotyp: 47,YYY (ca. 90 %); Mosaik mit 46,XY oder anderen Zelllinien (10 %).

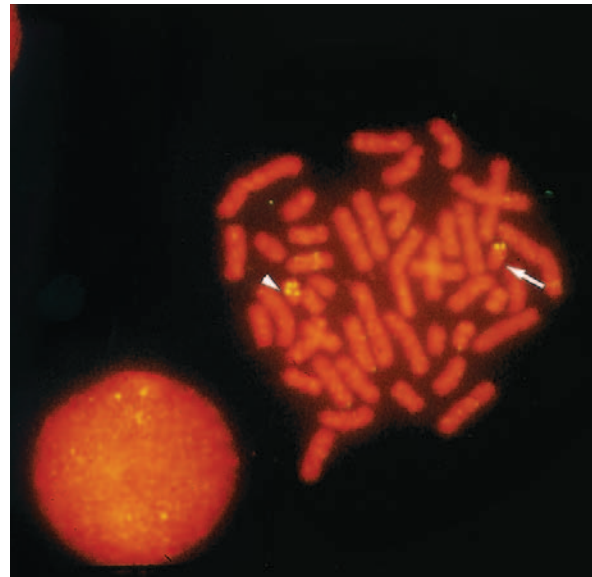
3.1.2 Strukturelle Chromosomenaberrationen

➤ Strukturelle Chromosomenaberrationen entstehen durch Umbauten:

- innerhalb eines Chromosoms, z. B. Deletionen oder
- zwischen verschiedenen Chromosomen, z. B. Translokationen.

Deletionen (Fehlen von Chromosomenabschnitten)

Bei den im Karyogramm sichtbaren Deletionen fehlen 5 Millionen und mehr Nukleotidpaare und damit meist mehr als hundert Gene eines Chromosoms. Die andere Kopie des Chromosoms (homologes Chromosom) ist intakt, d. h. im Genom liegt eine Monosomie des deletierten Chromosomensegmentes vor. Da Deletionen auch familiär gehäuft infolge



■ **Abb. 3.4 Nachweis einer Mikrodeletion.** Deletion 22q11 bei einem Patienten mit DiGeorge-Syndrom. FISH mit einer spezifischen DNA-Sonde für die Mikrodeletion 22q11 und einer Kontroll-DNA-Sonde für den terminalen Bereich des langen Arms von Chromosom 22. Die spezifischen Chromosomenbereiche wurden durch Hybridisierung mit der verwendeten DNA-Sonde fluoreszenzmarkiert und können mikroskopisch nachgewiesen werden. Das normale Chromosom 22 hat Fluoreszenzsignale in der Region 22q11 (*kleiner Pfeil*) und am Ende des langen Arms. Das Chromosom 22 mit der Mikrodeletion weist nur Signale der Kontrollsonde auf, wegen der Mikrodeletion kein Signal für den Bereich 22q11 (*großer Pfeil*)

einer balancierten Translokation bei einem Elternteil auftreten können, d. h. unbalancierte Translokationsprodukte darstellen (s. u.), ist eine Untersuchung des Karyotyps der Eltern indiziert.

Kleinere Deletionen, die mehrere Gene oder nur größere Abschnitte eines Gens umfassen, werden als Mikrodeletionen bezeichnet. Bei Verlust mehrerer Gene werden die daraus resultierenden Erkrankungen auch »contiguous gene syndrome« genannt. Sie lassen sich im Fluoreszenzmikroskop mit einer speziellen Technik, der sog. **Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)** nachweisen (■ Abb. 3.4). Diese Methode, bei der fluoreszenz-markierte DNA-Sonden mit auf Objektträgern präparierten Chromosomen hybridisiert werden, stellt das Bindeglied zwischen der klassischen Zytogenetik und der Molekulargenetik dar. Inzwischen gibt es auch Methoden (quantitative PCR) um Mikrodeletionen auf rein molekularer Ebene nachzuweisen. Charakteristische, durch Mikrodeletionen verursachte Krankheitsbilder, werden als **Mikrodeletionssyndrome** bezeichnet (■ Tab. 3.4).

Einige Mikrodeletionen gehören zu den häufigen chromosomalen Strukturstörungen, z. B. die beim DiGeorge-Syndrom und ähnlichen Erkrankungen (z. B. Shprintzen-Syndrom) auftretende Mikrodeletion im langen Arm von Chromosom 22 (Häufigkeit ca. 1:5000 Neugeborene) oder die beim Prader-Willi-Syndrom und Angelman-Syndrom vorkom-

Tab. 3.4 Beispiele von Mikrodeletionssyndromen

Syndrom	Deletion	Symptome
Wolf-Hirschhorn-Syndrom ¹	4p16	LKG-Spalte, faciale Dysmorphien, Kopfhautdefekte, Organdefekte, geistige Retardierung
Katzenschreisyndrom (Cri-du-chat-Syndrom) ¹	5p15	Mikrozephalie, faciale Dysmorphien, charakteristischer Säuglingsschrei (Name), geistige Retardierung
Williams-Beuren-Syndrom	7q11	Herzfehler (supravalvuläre Aortenstenose), geistige Behinderung, Verhaltensauffälligkeiten
WAGR-Syndrom (Wilms-Tumor-Aniridie-Syndrom)	11p13	Wilms-Tumor (W), Aniridie (A), urogenitale Fehlbildungen (G), Retardierung (R)
Prader-Willi-Syndrom	15q12 (pat) ²	Neonatale Hypotonie, Adipositas, Minderwuchs, Hypogenitalismus, geistige Retardierung
Angelman-Syndrom	15q12 (mat) ²	Schwere geistige Behinderung, Epilepsie, Ataxie, Lachanfälle
Miller-Dieker-Syndrom	17p13	Lissenzephalie (fehlende Gehirngyrierung mit schwerster geistiger Behinderung), faciale Dysmorphien
DiGeorge-Syndrom (velokardiofaziales Syndrom, Shprintzen-Syndrom)	22q11	Entwicklungsstörungen von Thymus, Nebenschilddrüse und Aortenbogen

¹ = Die Mehrheit der Patienten hat größere lichtmikroskopisch sichtbare Deletionen.

² = Neben Mikrodeletionen können z. B. auch Punktmutationen oder Isodisomie entsprechende Krankheitsbilder verursachen.

mende Mikrodeletion im langen Arm von Chromosom 15 (ca.1:10.000).

Eine spezielle Deletion betrifft das Y-Chromosom. Es enthält ein Gen (SRY = sex-determining region des Y-Chromosoms), das die Differenzierung der Gonade zum Hoden induziert. Fehlt dieses Gen infolge einer Deletion beim Karyotyp 46,XY, so ist der Phänotyp weiblich (»XY-Frauen«).

Translokationen (Umlagerung von Chromosomenabschnitten)

Translokationen entstehen durch Stückaustausch zwischen 2 Chromosomen (**reziproke Translokationen**). Bei einem Stückaustausch ohne Verlust oder Zugewinn von genetischem Material handelt es sich um eine balancierte Translokation (Abb. 3.2d Mitte).

Eine Sonderform der Translokationen stellen die sog. **Robertson-Translokationen** dar, bei denen die langen Arme von zwei akrozentrischen Chromosomen (13, 14, 15, 21, 22) im Zentromerbereich unter Verlust der kurzen Arme verschmelzen (balancierter Karyotyp mit 45 Chromosomen, Abb. 3.2c Mitte).

Eine balancierte Translokation hat in der Regel keine pathologische Bedeutung für den Träger und kann über mehrere Generationen vererbt werden. Bei Trägern einer balancierten Translokation können jedoch in der Meiose Keimzellen entstehen, in denen ein Chromosomenabschnitt fehlt und/oder ein anderer doppelt vorhanden ist.

Als Ergebnis der Befruchtung einer solchen Keimzelle entsteht eine unbalancierte Translokation, die durch Monosomie und/oder Trisomie für die an der Translokation beteilig-

ten Chromosomenabschnitte gekennzeichnet ist. Solche unbalancierten Translokationen bedingen wie die beschriebenen numerischen Aberrationen prä- und postnatalen Minderwuchs, zahlreiche morphologische Anomalien von Gesicht, Ohren, Extremitäten und Organen sowie geistige Behinderung. Sie sind außerdem eine wichtige Ursache von Fehl- und Totgeburten.

Da jedes der 23 homologen Chromosomen an verschiedenen Stellen brechen und sich mit jedem anderen gebrochenen Chromosom verbinden kann, gibt es eine große Vielfalt von möglichen balancierten und unbalancierten Translokationen. Diese können durch eine Chromosomenanalyse diagnostiziert werden.

Ist das SRY-Gen vom Y-Chromosom auf ein anderes Chromosom eines XX-Individuums transloziert, so ist der Phänotyp männlich (»XX-Mann«) und entspricht dem Klinefelter-Syndrom. In der Regel ist eine solche Translokation nur durch die DNA-Analyse erkennbar.

➤ **Für die klinische Diagnose von Chromosomenaberrationen sind die Merkmalskombinationen entscheidend. Das einzelne betroffene Kind zeigt meist nur einen Teil der genannten Symptome. Die Bestimmung des Karyotyps ist immer notwendig, um die Diagnose zu sichern und um die strukturellen Aberrationen (Translokationen, Deletionen) zu erkennen, die familiär gehäuft auftreten können.**

Fallbeispiel

Klinischer Befund und Anamnese Bei einem 2 Wochen nach errechnetem Termin geborenen Jungen fällt eine starke Muskelhypotonie auf (floppy infant), die eine Sondenernährung erforderlich macht. Die körperliche Untersuchung des Säuglings zeigt einen Kryptorchismus und leichte faziale Dysmorphiezeichen, die vermutlich durch die fetale Hypokinesie bedingt sind. Es handelt sich um das 3. Kind gesunder Eltern, die Geschwister sind ebenfalls gesund. Die Mutter gibt an, dass sie im Vergleich zu den früheren Schwangerschaften wenig Kindsbewegungen verspürte. Ansonsten war der Schwangerschaftsverlauf normal.

Klinische Verdachtsdiagnose Prader-Willi-Syndrom

Laborbefund Die eingeleitete DNA-Analyse aus 3 ml EDTA-Blut des Patienten zeigt nicht die für das Prader-Willi-Syndrom typische Auffälligkeit (z. B. paternale Deletion 15q12). In der nachfolgenden Mutationsanalyse unter Einbeziehung der Blutproben der Eltern findet sich beim Kind eine uniparentale maternale Disomie des Chromosoms 15. Die Verdachtsdiagnose Prader-Willi-Syndrom ist damit gesichert.

Therapie Im ersten Lebensjahr zunächst ernährungsfördernde Maßnahmen. Später ist nach Umschlagen der Ernährungsschwierigkeiten in eine Hyperphagie strenge Esskontrolle zur Vermeidung eines sich sonst rasch entwickelnden Übergewichtes erforderlich. Wichtig ist die Aufklärung der Eltern! Außerdem Krankengymnastik und Bewegungstherapie; später Behandlung mit Wachstums- und Sexualhormonen.

Genetische Beratung Das Wiederholungsrisiko für weitere Geschwister ist bei dem hier vorliegenden PWS-Mutationstyp gering (<1%).

Kernaussagen

- Der Mensch hat 46 Chromosomen (22 Autosomen und 2 Gonosomen, XX oder XY):
- Die Chromosomen enthalten die Gene:
- Chromosomenaberrationen gehen in der Regel mit schweren Krankheitsbildern einher:
- Numerische Anomalien (z. B. Trisomien) findet man ehesten bei den Chromosomen 21, 18 oder 13 sowie bei den Gonosomen:

3.2 Molekulargenetik

Die Molekulargenetik befasst sich mit den Vererbungsmechanismen auf molekularer Ebene. Träger der Erbinformationen sind die Nukleinsäuren. Veränderungen, z. B. Mutationen in der genetischen Information führen zu Erkrankungen. Mit molekulargenetischen Methoden können Erkrankungen auf DNA-Ebene direkt nachgewiesen oder ausgeschlossen werden.



Die Vererbung erfolgt auf unterschiedlichen Wegen entweder monogen in Form von autosomal-dominant, autosomal-rezessiv oder X-chromosomal oder multifaktiell (polygene).

Da außer den Chromosomen auch die Mitochondrien des Zytoplasmas DNA enthalten, können mitochondriale Mutationen vorkommen.

Die Einflüsse auf die Genregulation und die Genexpression untersucht die Epigenetik.

3.2.1 Grundlagen

Das menschliche Genom besteht aus ca. 3 Milliarden Basenpaaren. Nur 1–2 % der DNA sind kodierende Abschnitte, die ca. 25.000 Gene enthalten. Diese Gene kodieren für ein oder mehrere Proteine (über die mRNA) bzw. für Ribonukleinsäuren (z. B. rRNA, tRNA), die eine regulatorische oder enzymatische Funktion haben. Insgesamt gibt es ca. 250.000 Proteine. Veränderungen in der DNA entstehen durch Mutationen, die in der Regel als Zufallsbefunde entstehen. Die Mutationsrate μ (Zahl der Neumutationen pro Gamete) liegt beim Menschen in der Größenordnung von 10^{-4} bis 10^{-6} .

Man unterscheidet mehrere Mutationstypen:

- **Substitution** (Austausch) einer Base.
- **Deletion** (Stückverlust) einer und mehrerer Basen.
- **Insertion** (Einschub) einer oder mehrerer Basen.
- **Trinukleotid Repeats**: Es liegt eine abnorme Wiederholung von 3 Basenpaaren vor. Gesunde Personen haben eine niedrige Repeatzahl. Sobald die Repeatzahl eine bestimmte Größe erreicht, treten klinische Symptome auf. Inzwischen sind auch Mutationen mit Tetra- oder Pentanukleotid-Repeats beschrieben worden.

Eine Mutation kann in folgenden Formen auftreten:

- **Stille Mutation**: Gleiche Aminosäure wird kodiert.
- **Missense-Mutation**: Falsche Aminosäure wird kodiert.
- **Nonsense-Mutation**: Stop-Codon wird kodiert.

Wenn aufgrund einer Mutation das Genprodukt nur noch eine eingeschränkte oder gar keine Funktion mehr hat, bezeichnet man diese Mutationen als **Funktionsverlustmutationen** (loss of function). Zeigt jedoch das Genprodukt bei einer Mutation eine anomale Funktion, liegt eine **Funktionsgewinnmutation** (gain of function) vor.

➤ **Mutationen können sowohl in den Keimzellen (Keimbahnmutationen) als auch in den Körperzellen (somatische Mutation) entstehen. Somatische Mutationen spielen eine bedeutende Rolle bei der Tumorentstehung.**

In der Regel enthält jede Körperzelle einer Person eine vollkommen identische Kopie des Genoms, das ursprünglich in der Eizelle vorhanden war. Mutationen in einer Zelle nach den ersten Zellteilungen führen zu **postzygotischen Mosaiken**. Solche Mosaiken können sowohl in den somatischen Zellen als

auch in der Keimbahn entstehen. Erst mit den Möglichkeiten der molekulargenetischen Analyse konnten solche Mosaik erkannt und nachgewiesen werden. Mosaik in der Keimbahn Analyse (Keimzellmosaik) sind bei zahlreichen Erbkrankheiten nachgewiesen bzw. vermutet worden. Beispiele sind die Osteogenesis imperfecta, Achondroplasie oder Duchenne-Muskeldystrophie. Neumutationen können daher nicht nur in einer einzelnen Keimzelle sondern auch als Keimzellmosaik vorliegen. Eine **Chimäre**, eine andere Form von Mosaiken, liegt vor, wenn zwei Zygoten zu einem einzigen Embryo verschmelzen.

DNA-Analyse

Die Ergebnisse der DNA-Diagnostik haben gezeigt, dass die meisten monogenen Erkrankungen durch viele verschiedene Mutationen in den entsprechenden Genen verursacht werden, d. h. häufig hat jede Familie ihre spezifische Mutation.

Das in der DNA-Analyse angewendete Methodenspektrum ist sehr breit und kann hier nicht im Einzelnen dargestellt werden. Zu den wichtigsten Techniken gehört die Polymerase-Kettenreaktion (PCR), mit der aus einer sehr geringen DNA-Menge spezifische DNA-Fragmente in großer Kopienzahl hergestellt werden können, die dann weiteren Untersuchungen z. B. der Analyse der Nukleotidsequenz (DNA-Sequenzierung) zugänglich sind.

DNA-Analysen sind sehr aufwendige Untersuchungen, die nur aufgrund guter klinischer Voruntersuchungen eingesetzt werden sollen.

➤ **Mit molekularbiologischen Methoden ist es möglich, monogene Erkrankungen auf DNA-Ebene direkt nachzuweisen oder auszuschließen (Genotyp-Diagnostik).**

Die Vielfalt der Erkrankungen, Mutationen und der zur Diagnostik notwendigen Methoden sowie das rasch zunehmende Wissen erforderte auch auf dem Gebiet der Humangenetik eine Spezialisierung und Verteilung der diagnostischen Untersuchungen bestimmter Erkrankungen auf verschiedene Zentren. Bei entsprechenden Fragestellungen zur DNA-Diagnostik und genetischen Beratung ist deshalb die Kontaktaufnahme zu einer humangenetischen Einrichtung anzuraten. Die Liste der humangenetischen Beratungsstellen, der durchführbaren Diagnostik usw. findet man auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V.: <http://www.gfhev.de>. Weitere wichtige Datenbanken sind: OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> und ORPHANET: <http://www.orpha.net/>.

Die genetische Diagnostik kann in zwei Kategorien eingeteilt werden. Die genetische Differenzialdiagnostik erfolgt bei klinisch auffälligen Personen zur Bestätigung oder zum Ausschluss einer spezifischen Erkrankung. Die Untersuchung von gesunden Personen auf einen Gendefekt, die später in ihrem Leben an einer bestimmten Erbkrankheit (z. B. Chorea Huntington) erkranken können, bezeichnet man als präsymptomatische oder prädiktive Diagnostik.

Da die zytogenetische und insbesondere die molekulargenetische Diagnose einer Erbkrankheit nicht selten weiter-

gehende Bedeutung für die betroffenen Familien haben kann, sollte eine qualifizierte genetische Beratung immer dann angeboten werden, wenn Erbkrankheiten in einer Familie diagnostiziert werden. Eine prädiktive Diagnostik bei gesunden Kindern sollte nur erfolgen, wenn eine klare medizinische Indikation vorliegt (z. B. Therapiemöglichkeiten).

Fallbeispiel

Klinischer Befund und Anamnese Die Neugeborenenuntersuchung des 2. Kindes gesunder Eltern ergab ein systolisches Herzgeräusch. Das männliche Neugeborene zeigt leichte faciale Dysmorphiezeichen: Hypertelorismus, kleine Nase mit nach vorn gerichteten Nasenlöchern, kleiner zugespitzter Mund, Retrognathie, tiefsitzende rundliche Ohren. Ein Krampfanfall findet statt. Die weitere Diagnostik ergibt einen komplexen Herzfehler (Fallot-Tetralogie). Außerdem liegt eine Hypokalzämie vor.

Klinische Verdachtsdiagnose Partielles DiGeorge-Syndrom (DGS).

Laborbefund Die immunologischen Untersuchungen ergeben eine verminderte Zahl und Reaktivität der T-Lymphozyten, und einen normalen B-Lymphozytenbefund, was den Verdacht auf ein DGS erhärtet. Mit der daraufhin durchgeführten Chromosomenanalyse aus dem peripheren Blut (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) lässt sich die für das DGS typische Deletion 22q11 nachweisen. Da Thymus und T-Zellen nachweisbar sind, handelt es sich um ein partielles DGS, im Gegensatz zum kompletten DGS mit Thymusaplasie.

Therapie Operative Korrektur des Herzfehlers, Kalziumsubstitution, Infektprophylaxe.

Prognose Sie ist vom Operationserfolg des Herzfehlers und der Stabilisierung der T-Zellfunktion abhängig. Eine leichte bis mittelgradige geistige Behinderung ist zu erwarten (Frühförderung!).

Genetische Beratung Da gesunde Personen Überträger der Mikrodeletion 22q11 sein können, ist eine Mikrodeletionsanalyse bei den Eltern indiziert. Wird die Deletion bei beiden Eltern ausgeschlossen, so ist das Wiederholungsrisiko niedrig (< 1 %).

Ist einer der Eltern Träger der gleichen Mikrodeletion, beträgt das Wiederholungsrisiko für diese Deletion 50 %. Da diese Mikrodeletion mit einem breiten Phänotypspektrum assoziiert ist (gesund – isolierter Herzfehler – partielles oder komplettes DGS), kann bezüglich des Krankheitsstatus eines weiteren Deletionsträgers jedoch keine sichere prognostische Aussage getroffen werden.

Kernaussagen

- Der Mensch hat etwa 25.000 Gene:
- Viele Krankheiten werden durch Veränderungen der DNA (z. B. Mutationen) hervorgerufen:

3.3 Formale Genetik

3.3.1 Monogene Vererbung

Monogene, »mendelnde« Erbkrankheiten sind an ihrem Erbgang erkennbar. Bei autosomal-dominantem Erbgang mit voller Penetranz und Expressivität des mutierten Gens ist durchschnittlich die Hälfte der Kinder betroffen, die Weitergabe des Gens kann von Generation zu Generation im Stammbaum beobachtet werden.

Autosomal-rezessive Erbkrankheiten treten in der Regel nur bei Geschwistern familiär auf. Die meisten Fälle sind »sporadisch«. Verwandtenehen erhöhen das Risiko für das Auftreten rezessiver Krankheiten.

X-chromosomale Erbkrankheiten sind meist rezessiv und werden dann von gesunden Mutationsträgerinnen (Konduktorinnen) an durchschnittlich die Hälfte der Söhne weitergegeben. Die Töchter haben ein Risiko von 50 %, gleichfalls wieder Konduktorinnen zu sein. X-chromosomal-dominante Erbkrankheiten sind meist im männlichen Geschlecht schwerer ausgeprägt, bei einigen Erbkrankheiten so schwer, dass die männlichen Feten bereits früh absterben.

Autosomal-dominanter Erbgang

➤ **Wenn im Zustand der Heterozygotie ein mutiertes Gen allein für die Ausprägung eines Merkmales maßgebend ist, wird es als dominant bezeichnet.**

Autosomal-dominante Erbkrankheiten können entweder als sporadische Fälle als Neumutationen auftreten oder von einem der Eltern vererbt sein, wobei das Wiederholungsrisiko 50 % beträgt (■ Abb. 3.5). Gelegentlich sind auch mehrere Kinder eines gesunden Elternpaares betroffen. Die Erklärung ist in

Gameten der Eltern		Elternteil krank	
		D	n
Elternteil gesund	n	Dn krank	nn gesund
	n	Dn krank	nn gesund

■ **Abb. 3.5 Punnett-Quadrat: autosomal-dominanter Erbgang.** Ein Elternteil ist heterozygot (krank), der andere Elternteil homozygot für das Normalallel (gesund); 50 % der Kinder sind betroffen. Schwere autosomal-dominante Erbkrankheiten, die früh zum Tod führen oder die Fortpflanzung stark herabsetzen, sind in den meisten Fällen sporadisch. Beispiele sind: Myositis ossificans progressiva, Apert-Syndrom, Achondroplasie

einem Keimzellmosaik zu suchen, d. h. in einer Mutation, die bei einem der Eltern bei den mitotischen Teilungen in der Keimzellentwicklung aufgetreten ist. Solche Keimzellmosaiken wurden z. B. bei der Osteogenesis imperfecta oder der Neurofibromatose I nachgewiesen.

➤ **Als Faustregel für die Wirkung autosomal-dominanter Gene gilt, dass sie Strukturveränderungen der Gewebe oder eine äußerlich sichtbare Veränderung der Körperform bewirken (■ Tab. 3.5).**

■ **Tab. 3.5** Beispiele von autosomal-dominanten Erbkrankheiten

Erbkrankheit	Genort	Mutation	Häufigkeit	Symptome
Huntington-Krankheit	4p16	CAG-Repeat im Huntingtin-Gen	Prävalenz: 1:15.000	Erkrankungsalter beginnt mit 35–40 Jahren, in 10 % sind auch Jugendliche betroffen (bei überwiegend väterlicher Vererbung); Bewegungsstörungen, psychische Veränderungen und Demenz
Marfan-Syndrom	15q21	Im FBN1-Gen	Prävalenz: 1:10.000 bis 1:20.000	Bindegewebedefekt, Skelettveränderungen, kardiovaskuläre Veränderungen und Augensymptome
	5q25-31	Im FBN2-Gen		
Myotone Dystrophie (Typ 1)	19q13	CTG-Repeat im DMPK-Gen	Prävalenz: 1:8000	Muskelschwäche, Myotonie, Katarakt, daneben sind praktisch alle Organe betroffen (Multisystemerkrankung), sehr variable Expressivität; die kongenitale Form zeigt generalisierte Muskelhypotonie, Atem- und Trinkprobleme, Intelligenzminderung und Verkürzung der Achillessehne
Achondroplasie	4p16	Im FGFR3-Gen, überwiegend Neumutationen	Inzidenz: 1:30.000	Dysproportionierter Minderwuchs mit kurzen Armen und Beinen, Makrozephalus und Gesichtsdysmorphien

Gameten der Eltern		Elternteil gesund (heterozygot)	
		N	d
Elternteil gesund (heterozygot)	N	NN gesund	Nd gesund (heterozygot)
	d	Nd gesund (heterozygot)	dd krank

■ Abb. 3.6 Punnett-Quadrat: autosomal-rezessiver Erbgang. Beide Eltern sind heterozygot (gesund); $\frac{1}{4}$ (25 %) der Kinder sind homozygot für das Wildtypallel (gesund), $\frac{1}{2}$ (50 %) der Kinder sind heterozygot (gesund) und $\frac{1}{4}$ (25 %) sind homozygot für das Defektallel (krank)

Autosomal-rezessiver Erbgang

In der Regel sind beide Eltern heterozygot, das Risiko für ein homozygotes Kind beträgt 25 % (■ Abb. 3.6). Sind beide Eltern für dasselbe rezessive Gen homozygot, also selbst krank, werden sämtliche Kinder ebenfalls homozygot und damit erkrankt sein. Ein klinisches Beispiel hierfür sind bestimmte Formen der Taubstummheit.

- Wenn ein Gen nur im homozygotem, nicht aber im heterozygotem Zustand in Erscheinung tritt, wird es als rezessiv bezeichnet. Autosomal-rezessive Erbkrankheiten entstehen, wenn beide Eltern einen Defekt des gleichen rezessiven Gens an ein Kind weitergeben.

Ein rezessiver Erbgang liegt bei Stoffwechseldefekten vor. In heterozygotem Zustand genügt meist die genetische Information des »normalen Gens« um z. B. eine ausreichende Enzymaktivität zu gewährleisten. Durch biochemische Untersuchung, z. B. eines Enzyms durch Belastungstests oder eine molekulargenetische Diagnostik kann der Heterozygotenstatus nachweisbar sein. Erst bei homozygotem Zustand kommt es zum völligen Ausfall der genetischen Information, z. B. zum Ausfall der Enzymproduktion.

Gameten der Eltern		Vater gesund	
		X _N	Y
Mutter gesund (heterozygot)	X _N	X _N X _N gesund	X _N Y gesund
	X _d	X _N X _d gesund (heterozygot)	X _d Y krank

■ Abb. 3.7 Punnett-Quadrat: X-chromosomal rezessiver Erbgang. Die Mutter ist heterozygot (gesund) und der Vater ist hemizygot gesund; 50 % der Söhne erkranken und 50 % der Töchter sind heterozygot

- Als Faustregel für die Wirkung autosomal-rezessiver Gene gilt, dass rezessiv bedingte Leiden im Allgemeinen primär keine Fehlbildungen oder äußerlich sichtbare Anomalien der Körperform bewirken (■ Tab. 3.6).

X-chromosomal-rezessiver Erbgang

X-chromosomal-rezessive Erbkrankheiten treten praktisch nur bei Knaben auf, da diese nur ein X-Chromosom haben, also hemizygot für die X-chromosomalen Gene sind. Bei Mädchen treten X-chromosomal-rezessive Erkrankungen nur auf, wenn diese homozygot für das betreffende X-chromosomale Gen sind oder den 45-X-Karyotyp haben. Das Erkrankungsrisiko für Söhne heterozygoter Frauen beträgt 50 %. Töchter heterozygoter Frauen sind zu 50 % Konduktorinnen (■ Abb. 3.7). Söhne hemizygoter Männer haben kein Erkrankungsrisiko, Töchter sind immer Konduktorinnen.

- Bei X-chromosomal-rezessivem Erbgang müssen gesunde Schwestern eines erkrankten Knaben damit rechnen, dass sie Konduktorinnen sind und dass damit ihre Söhne ein Krankheitsrisiko von 50 % haben (■ Tab. 3.7).

■ Tab. 3.6 Beispiele von autosomal-rezessiven Erbkrankheiten

Erbkrankheit	Genort	Mutation	Inzidenz	Symptome
Mukoviszidose (Zystische Fibrose)	7q31	Im CFTR-Gen	1:2500	Multisystemerkrankung: pulmonale, gastrointestinale und hepatobiliäre Symptome
Phenylketonurie (PKU)	12q24	Im PAH-Gen	1:8000	Ohne Behandlung geistige Retardierung
Spinale Muskelatrophie (SMA)	5q12	Überwiegend Deletionen im SMN1-Gen	1:8000	Proximal betonte Muskelschwäche

Tab. 3.7 Beispiele von X-chromosomal rezessiven Erbkrankheiten

Erbkrankheit	Genort	Mutation	Inzidenz	Symptome
Hämophilie A	Xq28	Im FVIII-Gen	1:5000 männliche Neugeborene	Verstärkte Blutungsneigung
Muskeldystrophie Typ Duchenne	Xp21	Im Dystrophin-Gen	1:3000 männliche Neugeborene	Muskeldystrophie, mit 8–10 Jahren rollstuhlabhängig; Lebenserwartung ca. 25 Jahre
Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel	Xq28	Im G6PD-Gen	Sehr variabel in der Welt	Neonataler Ikterus, hämolytische Krise oder chronische hämolytischen Anämie

Tab. 3.8 Beispiele von X-chromosomal dominanten Erbkrankheiten

Erbkrankheit	Genort	Mutation	Inzidenz	Symptome
Vitamin-D-resistente hypophosphatämische Rachitis (Phosphatdiabetes)	Xp22	Im PHEX-Gen	1:25.000	Minderwuchs und z. B. Verbiegungen der belasteten langen Röhrenknochen (O-Beine)
Rett-Syndrom	Xq28	Im MECP2-Gen	Bei Mädchen: 1:10.000 bis 1:15.000	Geistige Retardierung, Wachstumsretardierung, Verlust von erworbenen Fähigkeiten, stereotype Handbewegungen

X-chromosomal-dominanter Erbgang

Für ein X-chromosomal-dominantes Merkmal ist charakteristisch, dass es bei Männern und Frauen (bei Frauen jedoch doppelt so häufig) auftritt. Im Einzelnen sind die folgenden **Vererbungsmuster** typisch:

- Alle Söhne befallener Männer sind merkmalsfrei, bei allen Töchtern tritt das Merkmal in Erscheinung.
- Unter den Kindern weiblicher heterozygoter Merkmalsträger findet sich, wenn der Vater gesund ist, eine 1:1-Aufspaltung wie beim autosomal-dominanten Erbgang – unabhängig vom Geschlecht.

X-chromosomal-dominante Vererbung mit Letalität der Hemizygoten liegt vor, wenn die klinische Wirkung der X-chromosomal Mutation so schwer ist, dass das Überleben nur in Anwesenheit des normalen Allels möglich ist. Männliche Feten sterben ab, es gibt nur weibliche Merkmalsträger. Ein Beispiel ist das **orofaziodigitale Syndrom I (OFD-Syndrom)**: charakteristischer Gesichtsausdruck: Hypertelorismus, Verkürzung des mittleren Oberlippenteils mit angedeuteter Spaltbildung, schmale Nase, Spaltbildung im Mund- und Gaumenbereich, Syn- und Polydaktylie, in 50 % schwere geistige Behinderung.

Kommen auch die weiblichen Träger eines X-chromosomal dominanten Erbleidens infolge der Frühletalität nie zur Fortpflanzung, so beruht jede Erkrankung auf einer Neumutation. Ein Beispiel ist das Rett-Syndrom.

➤ Bei X-chromosomal-dominanter Vererbung sind die betroffenen Knaben meist schwerer erkrankt als betroffene Mädchen. Manche X-chromosomal-dominante Erbleiden sind vorgeburtlich letal im männlichen Geschlecht (Tab. 3.8).

3.3.2 Multifaktorielle (polygene) Vererbung

Viele Merkmale des Phänotyps sind nicht durch ein einzelnes Gen, sondern durch eine Kombination vieler Gene bedingt. Wir sprechen von multifaktorieller oder polygener Vererbung. Der Begriff »polygen« im engeren Sinne bezieht sich auf das Zusammenwirken mehrerer Gene, der Begriff »multifaktoriell« auf das Zusammenwirken mehrerer Gene mit Umweltfaktoren. Im allgemeinen Sprachgebrauch wird zwischen beiden Begriffen nicht scharf unterschieden. In neuerer Literatur wird auch der Begriff komplexe Vererbung benutzt.

Wird ein Geschlecht häufiger von einer multifaktoriell bedingten Fehlbildung betroffen, so gilt für die genetische Beratung eine Besonderheit, die von dem britischen Genetiker Carter entdeckt wurde (**Carter-Effekt**).

➤ Besteht Geschlechtswendigkeit für ein Merkmal oder eine Fehlbildung, so ist das genetische Risiko für Kinder höher, wenn der Merkmalsträger oder ein vorangegangenes betroffenes Kind dem seltener betroffenen Geschlecht angehört (z. B. Pylorusstenose, Morbus Hirschsprung; Tab. 3.9).

Tab. 3.9 Empirische Wiederholungsrisiken für einige wichtige Fehlbildungen

Art der Fehlbildung			Empirisches Risiko in %	Häufigkeit in der Bevölkerung in %
Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte	Nach 1 erkrankten Kind (Eltern gesund)		3	0,1–0,2 Knaben häufiger als Mädchen (1,6:1)
	Nach 2 erkrankten Kindern (Eltern gesund)		9	
	Wenn ein Elternteil erkrankt ist		3	
	Wenn ein Elternteil und 1 Kind erkrankt sind Das Risiko ist erhöht, wenn der erkrankte Elternteil die Mutter oder das erste erkrankte Kind weiblich ist.		11	
Spina bifida (+ Anenzephalie und/oder Hydrozephalie)	Nach 1 erkrankten Kind (Eltern gesund)		4	~ 0,1
	Nach 2 erkrankten Kindern (Eltern gesund)		10	
	Wenn ein Elternteil erkrankt ist		4,5	
	Wenn ein Elternteil und 1 Kind erkrankt sind		12	
Ventrikelseptumdefekt	Nach 1 erkrankten Kind		2–4	~ 0,1
	Nach 2 erkrankten Kindern		5–8	
	Wenn ein Elternteil erkrankt ist		4	
Klumpfuß	Nach 1 erkrankten Kind		3	~ 0,1
Pylorusstenose	Wenn die Mutter betroffen ist oder nach erkrankter Tochter	Für Knaben	20	Knaben 0,6 Mädchen 0,1
		Für Mädchen	7	
	Wenn der Vater betroffen ist oder nach erkranktem Sohn	Für Knaben	5	
		Für Mädchen	2,5	
Angeborene Hüftluxation	Nach erkrankter Tochter	Für Knaben	0,6	Knaben 0,05 Mädchen 0,3
		Für Mädchen	6,3	
	Nach erkranktem Sohn	Für Knaben	0,9	
		Für Mädchen	6,9	
Morbus Hirschsprung	Nach erkrankter Tochter	Für Knaben	10	Knaben 0,05 Mädchen 0,02
		Für Mädchen	4	
	Nach erkranktem Sohn	Für Knaben	6	
		Für Mädchen	2	

Die Wirkung mehrerer Gene kann sich addieren (**additive Polygenie**), mitunter liegt ein Schwellenwerteffekt vor: es bedarf einer bestimmten Zahl von Genen bis sich ein Merkmal ausbildet. Der Zeitpunkt der Umwelteinwirkung kann bei gegebener genetischer Information von großer Bedeutung sein (sensible Phase).

Bei polygen bedingten Merkmalen hat die Mutation einzelner beteiligter Gene keine so schwerwiegende Wirkung wie bei monogenen Merkmalen. Die Veränderungen sind meist leichter und nur quantitativer Art und nicht qualitativ und alternativ. So entsteht für die polygen bedingten Merkmale wie Körperhöhe und Intelligenz bei relativem Gleichgewicht eine gewisse Variationsbreite, die die Anpassung an verschiedene Umweltfaktoren erleichtert.

Polygene, bzw. multifaktorielle Merkmale manifestieren sich in einer kontinuierlichen Variationsreihe und kommen in einer eingipfeligen Verteilungskurve (Gauss-Normalverteilung) vor. Der Übergang vom Normalen zum Pathologischen ist fließend, wenn nicht ein Schwellenwert vorliegt. Aus dem Umwelteinfluss auf die Manifestation eines multifaktoriellen Leidens erwächst die theoretische Chance, durch Veränderung der (meist noch unbekannten) Umweltbedingungen, die das krankhafte Merkmal fördern, einem Wiederholungsfall in einer genetisch disponierten Familie vorzubeugen.

Für die Verschlussstörung des Neuralrohres (Spina bifida, Meningomyelozele, Anenzephalie) werden diese Möglichkeiten genutzt. Eine ausreichend dosierte perikonzeptionell verabreichte Vitaminbehandlung (besonders wichtig ist hier die

Tab. 3.10 Empirische Wiederholungsrisiken für einige häufige Krankheiten (multifaktorielle Vererbung)

Krankheit		Risiko für weiteres Kind in %	Häufigkeit in der Bevölkerung in %
Idiopathische Epilepsien	Eltern gesund, 1 Kind erkrankt, Erkrankungsalter unter 10 Jahre	6	0,5
	Eltern gesund, 1 Kind erkrankt, Erkrankungsalter über 25 Jahre	1–2	
	1 Elternteil erkrankt	4	
Fieberkrämpfe	Eltern gesund, 1 Kind erkrankt	8–29	2–7
Schizophrenie	Eltern gesund, 1 Kind erkrankt	9	1,0
	1 Elternteil erkrankt	13	
	1 Elternteil und 1 Kind erkrankt	15	
	Beide Eltern erkrankt	40	
Manisch-depressive/ rein depressive Psychose	Eltern gesund, 1 Kind erkrankt	10–20	0,4–2,5
	1 Elternteil erkrankt	10–20	
Diabetes mellitus (Typ 1)	Eltern gesund, 1 Kind erkrankt	3–6	0,2
Kranke und Ratsuchende	Beide haben DR3/DR4	19	
	Kein HLA-Haplotyp identisch	2	
Diabetes mellitus (Typ 2)	Eltern gesund, 1 Kind erkrankt	10	2,0
	1 Elternteil erkrankt	10	

Folsäure) kann das Wiederholungsrisiko um eine 10er Potenz senken. Auch mit den isolierten Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten sind vergleichbare positive Erfahrungen gemacht worden.

➤ **Während die Häufigkeit der meisten monogenen Erb-leiden seltener als 1:10.000 ist (Ausnahmen Mukoviszidose 1:2000, familiäre Hypercholesterinämie 1:500), haben viele multifaktoriell bedingte Fehlbildungen und multifaktorielle Störungen eine Häufigkeit von bis zu 1 %. Das Wiederholungsrisiko kann nicht aus dem Erbgang berechnet, sondern nur empirisch bestimmt werden (Tab. 3.9 und Tab. 3.10).**

3.3.3 Mitochondriale Vererbung

Außer den Chromosomen enthalten auch die Mitochondrien des Zytoplasmas DNA. Die mitochondriale DNA (mtDNA) ist ein ringförmiges Molekül, das in 2–10 Kopien pro Mitochondrium vorliegt. Jede Zelle enthält mehrere hundert Mitochondrien, die Eizelle sogar 50.000–100.000. Die mtDNA hat eine Länge von 16.569 Nukleotidpaaren. Das mtGenom kodiert 13 Proteine der **Atmungskette**, 22 Gene der transfer RNA (**tRNA**) und 2 Gene der ribosomalen RNA (**rRNA**). Alle anderen mitochondrialen Produkte werden von nukleären Genen kodiert.

Die Mutationsrate der mtDNA ist etwa 10-mal so hoch wie die der Kern-DNA. In einer Zelle können Mitochondrien mit normaler und mit mutierter mtDNA vorliegen (Heteroplasmie). Mutationen der mtDNA verursachen eine Reihe von Erkrankungen, deren Schweregrad von verschiedenen Faktoren abhängt (Tab. 3.11). Solche Faktoren sind der Energiebedarf des Gewebes, in dem es zur Störung kommt, und der Anteil mutierter Mitochondrien in einer Zelle. Mit zunehmendem Alter des Patienten kann es zur Anhäufung mitochondrialer Mutationen in somatischen Zellen kommen.

➤ **Das mitochondriale Genom wird praktisch nur über die Eizelle, d. h. maternal vererbt. Stammbäume von mitochondrial vererbten Erkrankungen zeigen ausschließlich weibliche Überträgerinnen. Männer sind genau so häufig wie Frauen betroffen, vererben die Krankheit aber nicht.**

3.3.4 Epigenetik

Die klassische Genetik beschreibt die DNA-Struktur, ihre Organisation in Genen und regulatorischen Sequenzen sowie ihre Vererbung von den Eltern auf die Kinder. Veränderungen in der DNA-Struktur entstehen durch Mutationen.

Tab. 3.11 Wichtige mitochondriale Erkrankungen

Krankheit	Symptome
Kearns-Sayre-Syndrom (KSS)	Erkrankung beginnt vor dem 13. Lebensjahr Ptosis Ophthalmoplegie Retinitis pigmentosa Ataxie Liquorprotein erhöht Kardiale Rhythmusstörungen Muskelschwäche Ragged-Red Fibers (RRF)
Pearson-Syndrom	Anämie Panzytopenie exokrine Pankreasinsuffizienz oft letaler Verlauf in den ersten Lebensjahren
Myoklonusepilepsie mit Ragged-Red Fibers (MERRF = myoclonus epilepsy with ragged-red fibers)	Myoklonusepilepsie im Kindes- oder Jugendalter Ragged-Red Fibers (RRF) Zerebelläre Ataxie Häufig Demenz Myopathie
Mitochondriale Enzephalopathie mit Laktatazidose und schlaganfallähnlichen Ereignissen (MELAS = myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes)	Proximale Myopathie mit Ragged-Red Fibers (RRF) Ophthalmoparese Kardiomyopathie Schlaganfälle Demenz Taubheit Eintrittsalter: Kindesalter
Hereditäre Leber-Optikus-atrophie (LHON = leber's hereditary optic neuropathy)	Blindheit ab dem 2. Lebensjahrzehnt

Die Epigenetik beschäftigt sich mit allen Einflüssen auf die Genregulation und Genexpression, die nicht primär durch die kodierenden DNA-Abschnitten gesteuert werden. Der Aktivitätszustand eines Gens wird durch Methylierung von Cytosin in der DNA und durch enzymatische Modifikation von Histonen gesteuert. Das Muster der DNA-Methylierung bleibt über die Zellteilung hinweg erhalten, wobei eine starke Methylierung eines Gens im Allgemeinen die Expression des Gens unterdrückt, eine geringe Methylierung dagegen das Gen aktiv hält.

Klassische Beispiele epigenetischer Wirkungen sind das **Imprinting** von einzelnen Genregionen und die **X-Inaktivierung**. Eine weitere bedeutende Rolle spielt die Epigenetik bei der Stammzellentwicklung und bei der Entstehung von Krebs.

Imprinting

In der Regel werden sowohl das väterliche als auch das mütterliche Allel exprimiert. Es gibt jedoch mehrere Gene, bei denen nur ein Allel, das väterliche bzw. das mütterliche, aktiv

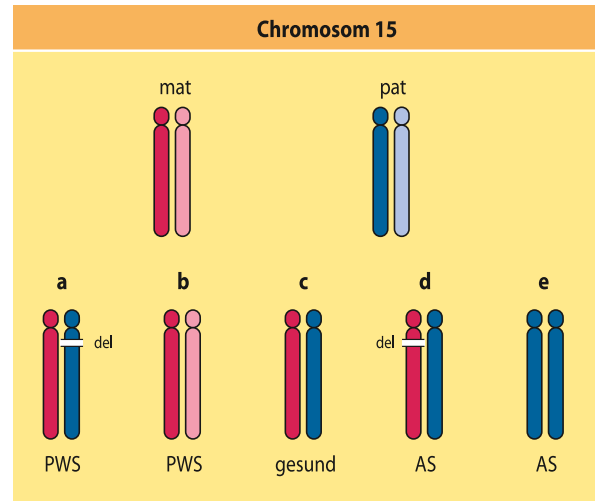


Abb. 3.8 Imprinting und uniparentale Disomie. Deletion 15q12 und uniparentale Disomie als Ursachen des Prader-Willi-Syndroms (PWS) und Angelman-Syndroms (AS). **a** De-novo-Deletion des Chromosomenabschnitts 15q12 auf dem väterlichen Chromosom 15: PWS. **b** Maternale Disomie 15, d. h., die beiden Chromosomen 15 sind mütterlicher Herkunft (hier als Beispiel zwei verschiedene Chromosomen 15 = Heterodisomie 15), ein väterliches Chromosom 15 ist im Chromosomensatz nicht vorhanden: PWS. **c** Normale Konstitution: gesund. **d** De-novo-Deletion des Chromosomenabschnitts 15q12 auf dem mütterlichen Chromosom 15: AS, **e** paternale Disomie 15, d. h., die beiden Chromosomen 15 sind väterlicher Herkunft (Beispiel zwei identische Chromosomen 15 = Isodisomie 15), ein mütterliches Chromosom 15 ist im Chromosomensatz nicht vorhanden: AS

ist. Schon während der Keimzellbildung wird festgelegt, ob bestimmte Gene nach der Befruchtung in einem Organismus exprimiert werden oder nicht. Dieses Phänomen, das in jeder Generation wieder neu stattfindet, bezeichnet man als Imprinting (Prägung).

➤ **Die molekulargenetische Ursache des Imprintings ist ein erhöhter Methylierungsgrad der DNA (Gehalt an 5-Methylcytosin) im Bereich der Gen-Region, die die RNA-Transkription veranlasst. Die Folge ist eine verringerte Genexpression.**

Die beiden klassischen Beispiele für Imprinting sind das Prader-Willi-Syndrom (PWS) und das Angelman-Syndrom (AS). Bei beiden Syndromen hat man Mikrodeletionen in der Chromosomenregion 15q12 gefunden. Beim **Prader-Willi-Syndrom** ist die PWS-Region auf dem väterlichen Chromosom 15 aktiv, auf dem mütterlichen inaktiv. Die Region für das **Angelman-Syndrom** ist auf dem mütterlichen Chromosom 15 aktiv, auf dem väterlichen hingegen nicht. Kommt es zu einer Deletion der väterlichen Chromosomenabschnitte im Bereich der genannten Gene, bildet sich ein PWS aus, während eine Deletion des mütterlichen Abschnittes zur Ausprägung eines Angelman-Syndroms führt. Auch Punktmutationen und uniparentale Disomien (siehe unten) können zu diesen Krankheitsbildern führen (Abb. 3.8).

Uniparentale Disomie (UPD)

Bei der Bildung der Zygote (Befruchtung) werden die 23 Chromosomen der Eizelle und die 23 Chromosomen des Spermiums zu einem Chromosomensatz vereinigt (46 Chromosomen), d. h. von jedem Chromosomenpaar (22 Autosomenpaare, 2 Geschlechtschromosomen) stammt je ein Chromosom von der Mutter (maternal) und eins vom Vater (paternal). Die paarigen Chromosomen werden als homologe Chromosomen bezeichnet.

Uniparentale Disomie kann durch Nondisjunktion in der Meiose und anschließende Korrektur entstehen. Falls eine trisome Zelle mit zwei väterlichen oder zwei mütterlichen Chromosomen ein Chromosom in der Mitose verliert, kann entweder ein normaler Chromosomensatz mit jeweils einem mütterlichen oder väterlichen Chromosom entstehen oder es bleiben jeweils zwei väterliche oder zwei mütterliche Chromosomen über, und es entsteht eine uniparentale Disomie. Dabei kann es sich um zwei verschiedene Chromosomen des gleichen Elternteils handeln (Heterodisomie; ■ Abb. 3.8b) oder um zwei identische elterliche Chromosomen (Isodisomie; ■ Abb. 3.8e). Die Gesamtzahl der Chromosomen des Karyotyps ist dabei nicht verändert, weshalb diese Mutation nicht im Karyogramm sichtbar ist und nur mit einer DNA-Analyse nachgewiesen werden kann.

Unterliegen Regionen eines solchen Chromosoms dem Imprinting, entstehen beim Embryo Fehlentwicklungen. Aber auch bei autosomal-rezessiven Erbkrankheiten kann eine uniparentale Disomie zur Homozygotie eines mutierten Allels führen, obwohl nur ein Elternteil heterozygot für die Mutation ist. Bei der Mukoviszidose ist dies beobachtet worden. Bei ca. 10% der Patienten mit Silver-Russell-Kleinwuchs liegt eine maternale UPD7 vor.

X-Inaktivierung

Schon lange war eine monoallelische Expression bei den beiden X-Chromosomen der Frauen bekannt. Bei allen Säugtieren findet eine Inaktivierung eines X-Chromosoms statt (Lyonisierung; nach Mary Lyon, die 1961 diesen Vorgang zuerst beschrieb, benannt). Die Inaktivierung eines X-Chromosoms erfolgt im späten Blastulastadium. In jeder Zelle wird nach dem Zufallsprinzip bestimmt, ob das väterliche oder das mütterliche X-Chromosom inaktiviert wird. Frauen sind daher für viele ihrer X-chromosomalen Gene ein Mosaik.

Es unterliegen jedoch nicht alle Genorte auf dem X-Chromosom der Inaktivierung. Insbesondere handelt es sich um Abschnitte mit homologen Bereichen zwischen dem X-Chromosom und dem Y-Chromosom (z. B. pseudoautosomale Region auf dem telomeren Abschnitt der kurzen Arme beider Geschlechtschromosomen). Wird in der Regel die Inaktivierung beide X-Chromosomen der Frau statistisch in gleichem Anteil betreffen, kann sie jedoch in einzelnen Fällen äußerst ungleich sein. Es finden sich dann ungleich mehr aktive X-Chromosomen eines Elternteils.

3.3.5 Beispiele aus der klinischen Genetik

Das Fragile-X-Syndrom als Ursache geistiger Behinderung

Das Fragile-X-Syndrom (Martin-Bell-Syndrom) ist die häufigste genetisch bedingte Form der unspezifischen geistigen Behinderung, die überwiegend im männlichen Geschlecht auftritt (Häufigkeit bei Knaben etwa 1:1250). Zytogenetisch findet man bei den Betroffenen in einem Teil der Metaphasen eine fragile Stelle im langen Arm vom X-Chromosom (Chromosomenbande Xq27), die durch bestimmte Kulturbedingungen induziert wird. Die betroffenen Knaben sind häufig großwüchsig, hyperaktiv und zeigen eine Sprachentwicklungsretardierung. Der durchschnittliche IQ liegt bei 50.

Bei dieser X-chromosomal vererbten Krankheit finden sich verschiedene Abweichungen vom klassischen X-chromosomal-rezessiven Erbgang. So gibt es gesunde männliche Überträger und klinisch betroffene Überträgerinnen. Die Schwere der Erkrankung nimmt in der Generationsfolge tendenziell zu (Antizipation).

Die dem Fragilen-X-Syndrom zugrunde liegende Mutation wurde 1991 entdeckt. Es handelt sich um eine **instabile Trinukleotidsequenz** (Trinukleotid CCG) im Gen des Martin-Bell-Syndroms (Familiäre Mentale Retardierung = FMR-1). Normale Personen (Nicht-Mutations-Träger) haben 10–50 Kopien des Trinukleotids CCG, gesunde weibliche oder männliche Überträger weisen 50–200 Kopien (= Prämutation) auf, und bei Patienten finden sich über 200 bis zu 2000 Kopien (= Vollmutation). Eine Verlängerung der Nukleotidsequenz in der Generationsfolge findet überwiegend bei Übertragung durch Frauen statt (dynamische Mutation) und erklärt den Antizipationseffekt.

Der **Nachweis** dieser Mutation ist immer mit **DNA-Analyse** zu führen, wobei sich die unterschiedlichen CCG-Kopiezahlen als unterschiedlich große DNA-Fragmente darstellen lassen.

➤ **Der Mutationsmechanismus einer Trinukleotidverlängerung liegt auch einer Reihe von autosomal-dominanten Erkrankungen mit Antizipationseffekt zugrunde, z. B. der myotonen Dystrophie, der Huntington-Krankheit und der spinocerebellären Ataxie.**

Genetik kindlicher Tumoren

➤ **Keimbahnmutationen und nachfolgende somatische Mutationen bestimmter Gene (Protoonkogene und Tumorsuppressorgene) sind die Ursache für etwa 10 % der kindlichen Tumoren.**

Protoonkogene sind normale, nichtpathologische Gene, deren Genprodukte z. B. an der Zellinteraktion oder an der Regulation der Zellteilung, bzw. Zelldifferenzierung beteiligt sind. Mutationen in diesen Genen können zu Onkogenen führen.

Onkogene können die neoplastische Transformation einer Zelle bewirken. Es gibt zelluläre und virale Onkogene. **Zelluläre Onkogene (c-onc)** entstehen durch die Mutation

Tab. 3.12 Beteiligung von Onkogenen an sporadischen Tumoren im Kindesalter

Onkogen	Genort	Funktion	Erkrankung
ABL1 ¹	9q34	Tyrosin-Proteinkinase	CML (chronische myeloische Leukämie)
NMYC	2p24	Nukleäres Protein	Neuroblastom
RET	10q11	Tyrosinkinase-rezeptor	Schilddrüsentumor

¹ Philadelphia-Chromosom t(9,22). Das Philadelphia-Chromosom entsteht durch eine Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22. Diese Translokation wird in über 90 % der Fälle von chronischer myeloischer Leukämie (CML), bei 30–40 % der erwachsenen Patienten mit einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) und bei 3–5 % der Kinder mit einer ALL gefunden. Die Translokation führt zu einem Fusionsprotein zwischen dem ersten Exon des BCR-Gens auf Chromosom 22 und Anteilen des ABL-Gens auf Chromosom 9 mit onkogenen Eigenschaften.

Tab. 3.13 Beteiligung von Onkogenen und Tumorsuppressorgen an familiären Tumorerkrankungen im Kindesalter

Onkogen/ Tumor- suppres- sorgen	Genort	Funktion	Erkrankung
RET	10q11	Tyrosinkinase-rezeptor	MEN2A (multiple endokrine Neoplasie Typ IIa)
RB1	13q14	Zellzyklus- und Transkriptions-regulation	Retinoblastom
WT1	11p13	Zink-Finger-Transkriptionsfaktor	Wilms-Tumor
NF1	17q11	Regulation der Zellteilung	Neurofibromatose Typ 1
APC	5q21	Regulation der Zellteilung	Familiäre adenomatöse Polyposis coli

(Punktmutation, Translokation) eines Protoonkogens im Genom einer Zelle. **Virale Onkogene (v-onc)** entstehen durch die Veränderung der DNA-Sequenz infolge der Passage durch ein Virusgenom. Die zugrunde liegenden Mutationen werden als »Gain-of-function«-Mutationen bezeichnet und sind bei somatischen Mutationen die Ursache sporadischer Tumorerkrankungen (Tab. 3.12). Eine somatische Mutation tritt **nach** der Befruchtung einer Eizelle auf. In der Regel sind nicht alle Gewebe des entstehenden Individuums von der Mutation betroffen, per definitionem ist sie in den Zellen der Keimbahn nicht nachweisbar.

Wenn die Mutation bereits in der Keimbahn vorhanden war, ist sie die Ursache familiärer Tumorerkrankungen (Tab. 3.13). Eine Keimbahnmutation ist in der Eizelle bzw. dem Spermium eines Elternteiles entstanden. Wird sie auf ein Kind weitervererbt (50 % Wahrscheinlichkeit), ist sie in allen Körperzellen des Kindes und wiederum in den Zellen der Keimbahn nachweisbar.

Tumorsuppressorgene sind u. a. an der Regulation der Zellteilung und der Reparatur von DNA-Schäden beteiligt. Damit es zur Tumorentstehung kommt, müssen beide Allele des entsprechenden Tumorsuppressorgens in einer Zelle mutiert bzw. funktionslos sein, d. h. es handelt sich um »Loss-of-function«-Mutationen.

Für die **familiäre Häufung von Tumorerkrankungen** werden Keimbahnmutationen in Protoonkogenen bzw. Tumorsuppressorgen verantwortlich gemacht, die von einer Generation auf die nächste weitervererbt werden können. Die familiäre Belastung mit einem mutierten Gen führt jedoch nicht zwangsläufig zur Ausprägung der Krankheit. Damit es zur Tumorentstehung kommt, ist eine zweite somatische Mutation notwendig.

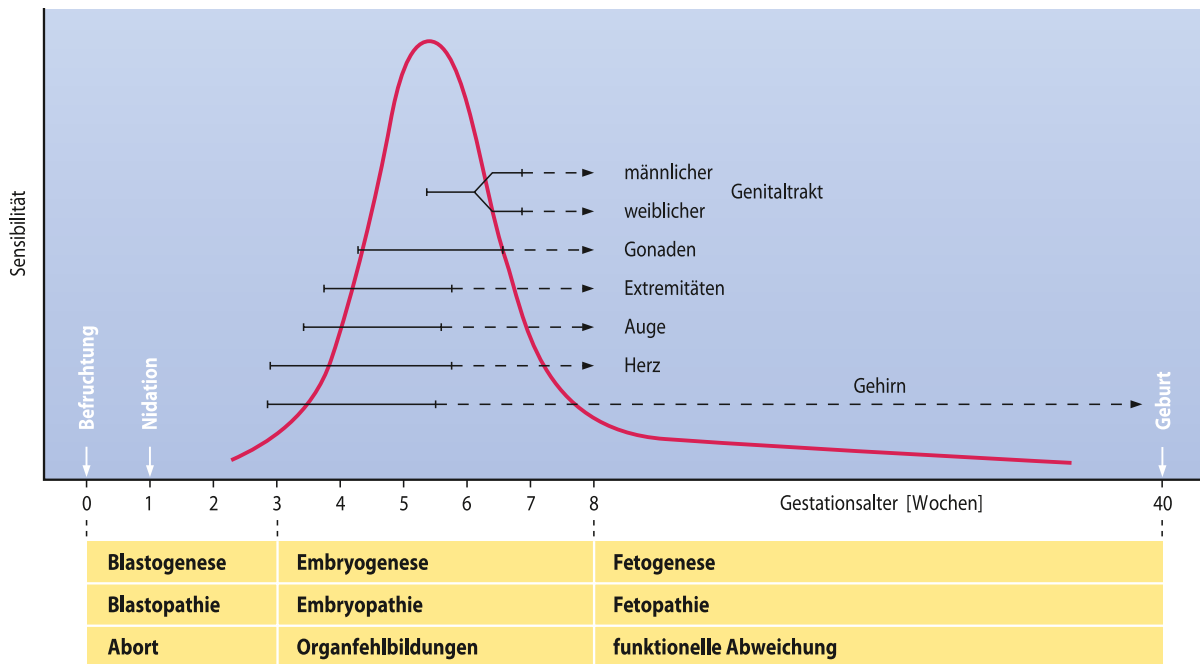
Betrifft die Keimbahnmutation ein Allel eines Tumorsuppressorgens, so muss also zur neoplastischen Transformation einer Zelle das zweite, bislang intakte Allel des Tumorsuppressorgens, eine »Loss-of-function«-Mutation erfahren. Betrifft die Keimbahnmutation dagegen ein Allel eines Protoonkogens, kann eine zweite Mutation in einem anderen, z. B. an der Zellteilung beteiligten Gen der Zelle zur Tumorentstehung führen.

Für den Träger einer Keimbahnmutation ist das Risiko aufgrund einer zweiten Mutation einen Tumor zu entwickeln aus bislang nicht geklärten Gründen hoch. Daher erscheint der Erbgang für Keimbahnmutationen in an sich rezessiven Tumorsuppressorgen dominant.

Bereits 1971 wurde von Knudson die »Zwei-Treffer-Theorie« formuliert. Ihr liegt die Beobachtung zugrunde, dass die durch Keimbahnmutationen entstandenen Tumoren klonalen Ursprungs sind, obwohl in allen Zellen die genetische Prädisposition vorhanden ist. Diese Tumoren manifestieren sich früher als sporadische Tumoren, da die Wahrscheinlichkeit für eine Tumorentstehung aufgrund einer zweiten Mutation größer ist, wenn in allen Zellen eine Keimbahnmutation vorhanden ist.

Kernaussagen

- Die wichtigsten Regeln der formalen Genetik sind die Mendelschen Gesetze.
- Das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht ist die bedeutendste Grundlage der Populationsgenetik.



■ Abb. 3.9 Zeitplan der Organentwicklung und Sensibilität gegenüber teratogenen Noxen

3.4 Embryopathien und Fetopathien durch exogene Noxen

Bei der Entwicklung des ungeborenen Kindes ist das Risiko einer Schädigung der Frucht durch physikalische, chemische oder biologische Noxen eine Hauptsorge (► Kap. 4 und 6). Neben Art und Ausmaß der Noxe ist der Zeitpunkt der Einwirkung entscheidend.

Die Sensibilität des Embryos in Abhängigkeit vom Differenzierungsstadium gibt die ■ Abb. 3.9 wieder. In der Zeit der Blastogenese sind die einzelnen Zellen noch nicht determiniert, gesetzte Schäden werden entweder vollständig regeneriert oder die Blastula stirbt ab (»Alles-oder-Nichts-Regel«). Die Sensibilität gegenüber teratogenen Noxen erreicht ihr Maximum in der Embryonalperiode, in der eine intensive Organdifferenzierung stattfindet. In dieser Zeit können Fehlbildungen induziert werden. In der Fetalperiode sinkt die Sensibilität rasch ab, teratogene Wirkungen manifestieren sich in dieser Periode vor allem in Wachstums- und Differenzierungsstörungen des Gehirns.

3.4.1 Physikalische Noxen/Strahlen

Nach therapeutischen Bestrahlungen in der Frühschwangerschaft wurden ab einer Dosis von 200 mSv (1 mSv = 100 mrem) bei Kindern geistige Retardierung, Mikrozephalie, Augenschädigungen, Katarakt und Minderwuchs beobachtet. Es besteht für ionisierende Strahlen eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung. Diagnostische Röntgenaufnahmen sollten in der Schwangerschaft möglichst unterlassen werden, ande-

rerseits führen sie bei korrekter Durchführung zu einer Belastung des Uterus von weniger als 10 mSv. Die kritische Dosis von 100 mSv wird praktisch nie erreicht, muss aber in jedem Einzelfall überprüft werden.

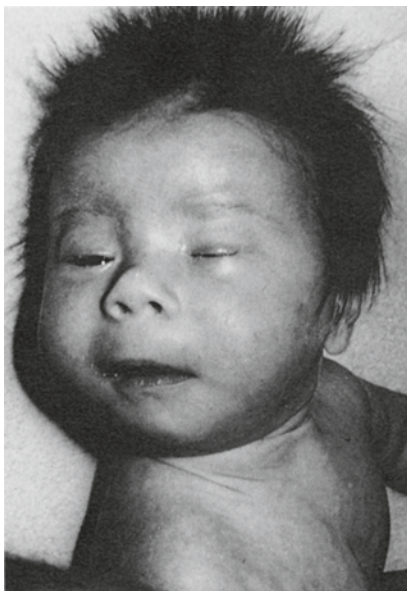
3.4.2 Chemische Noxen

Thalidomid

Die Erfahrungen mit dem als Schlafmittel und zur Lepra-therapie eingesetzten Thalidomid (Contergan) haben gezeigt, dass damit gerechnet werden muss, dass Substanzen von geringer akuter Toxizität Fehlbildungen hervorrufen. Thalidomid erzeugt um den 35. Tag post menstruationem Anotie, um den 40. Tag Amelie der Arme und 2–3 Tage danach Phokomelie, um den 46. und 47. Tag meist nur noch Triphalangie der Daumen, Leistenbruch und Rektumstenose. Der Pädiater Widukind Lenz hat diese Zusammenhänge entdeckt und auch festgestellt, dass ein Vergleich mit diesen sensiblen Phasen erkennen lässt, ob ein exogener Faktor als Ursache für eine vergleichbare Fehlbildung in Betracht kommt.

Alkohol

➤ **Chronischer Alkoholismus während der Schwangerschaft mit einem täglichen Konsum von mehr als 50 g reinem Alkohol führt zur Alkoholembryopathie mit der Folge einer gestörten Entwicklung des Feten. Unter allen bekannten Embryopathien ist die Alkoholembryopathie mit Abstand die häufigste und betrifft etwa 1:300 der Neugeborenen.**



■ **Abb. 3.10 Alkoholembyopathie.** Typische Fazies eines Kindes mit Alkoholembyopathie (AE3), gerundete Stirn, enge Lidspalten, verkürzter eingesunkener Nasenrücken, schmales Lippenrot, langes verstrichenes Philtrum

Klinisch wird die **Alkoholembyopathie (AE)** in 3 Schweregrade (AE 1–AE3) mit fließenden Übergängen unterteilt. Bei Kindern mit einer AE Grad 3 ist das Gesicht so charakteristisch, dass sich die Diagnose leicht stellen lässt (■ Abb. 3.10). **Hauptsymptome** sind **intrauteriner und postnataler Minderwuchs, Mikrozephalie, geistige Retardierung, Übererregbarkeit, Herzfehler**, Anomalien der Genitalien und Gelenke sowie **kraniofaziale Auffälligkeiten**. Der Minderwuchs gleicht sich in der Regel nach der Geburt nicht mehr aus, ausgeprägter Zwergwuchs im Kleinkindesalter kann die Folge sein. Die perinatale Sterblichkeit ist hoch, die Intelligenz herabgesetzt (verbaler IQ zwischen 60 und 70, Handlungsteil zwischen 70 und 80).

Valproinsäure

Valproinsäure (zur Behandlung mütterlicher Anfallsleiden) führt zu einem erhöhten Grad an Neuralrohrschlussdefekten (nach Majewski in einer Größenordnung von etwa 5 %). Ein Teil der Kinder weist einen charakteristischen Gesichtsausdruck auf: schmale Stirn mit prominenter Mittelstirn, nach außen oben ansteigende Lidachsen, kurze Nase, verkürzte Oberlippe.

Hydantoin und Barbiturat

In etwa 0,5 % aller Schwangerschaften muss die Mutter Antikonvulsiva wie z. B. Hydantoin einnehmen. Symptome der spezifischen Hydantoin-Embryopathie fand Majewski auch nach Barbiturat- oder Primidon-Therapie. Deshalb erscheint die Bezeichnung **Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie** sinnvoll. **Hauptsymptome** sind **intrauteriner und postnataler Minderwuchs, Mikrozephalie** und meist mäßige **statomotorische** und **geistige Retardierung**. Das Gesicht wirkt ver-

größert, die Nasenwurzel ist breit und tief eingezogen. Dysmorphiezeichen sind Epikanthus, Ptosis, kurze Nase und großer Mund mit vollen, wulstigen Lippen. Die Schädigung tritt bei etwa 6 % der exponierten Kinder auf.

Warfarin

Wenn Antikoagulanzen während der Schwangerschaft therapeutisch angesetzt werden müssen, wird nach der Therapie mit Cumarinderivaten (Marcumar) ein umschriebenes Fehlbildungssyndrom beobachtet, das der dominanten Form der Chondrodysplasia punctata ähnelt. Typisch sind verkürzte Extremitäten, hypoplastische eingesunkene Nase, Augenfehlbildungen (Mikrophthalmie, Optikusatrophie) sowie kalkspritzerförmige Einlagerungen in den Wirbelkörpern und im Kalkaneus. Etwa ein Drittel der Patienten ist geistig mäßig bis stark retardiert, die kritische Phase scheint die 4.–6. Woche post conceptionem zu sein.

Vitamin A und Abkömmlinge

Es ist bekannt, dass Vitamin A in hoher Dosierung (über 30.000 IE tgl.) teratogen wirkt. Auch die oral genommenen Vitamin-A-Abkömmlinge erweisen sich beim Menschen in therapeutischer Dosis als teratogen. Angewendet werden sie in der Dermatologie zur Therapie von schwerster Akne, Psoriasis und anderen Verhornungsstörungen. Bei ca. 15 % der intrauterin exponierten Kinder treten Fehlbildungen wie Anotie, Mikrotie, Hydrozephalus oder Mikrozephalus auf. Bei über 30 % der beobachteten Kinder wurde ein Herzfehler festgestellt, ein Fünftel wies Anomalien des N. opticus auf.

Tabak

Kinder von rauchenden Müttern sind deutlich untergewichtig. Bei allen anderen Schwangerschaftskomplikationen besteht eine ausgeprägte Abhängigkeit von der Menge, die geraucht wird. Raucht die Mutter während der Schwangerschaft mehr als ein Päckchen Zigaretten am Tag, so steigt das Risiko für einen Spontanabort um 70 % und es verdoppelt sich für die Placenta praevia. Die Frühgeburtshäufigkeit liegt gegenüber einer Nichtraucherin um 50 % höher und die perinatale Mortalität um 100 % höher. Eine erhöhte Fehlbildungsrate ist bei Kindern rauchender Mütter nicht gesichert. Postnatal sind plötzlicher Säuglingstod und kindliche Verhaltensstörungen gehäuft.

Thyreostatika

Bei der Behandlung von Schwangeren, die an einer Hyperthyreose, z. B. Morbus Basedow leiden, ist besondere Sorgfalt geboten. Die mütterliche Therapie muss fortgeführt werden, möglichst mit solchen Thyreostatika, deren Plazentagängigkeit gering ist.

➤ **Neugeborene von Müttern, die in der Schwangerschaft thyreostatisch behandelt wurden, müssen auf ihren Schilddrüsenstatus untersucht werden.**

Zytostatika

Bei jeder zytostatischen Therapie in der Schwangerschaft muss der Nutzen und das Risiko auf das sorgfältigste abge-

wogen werden. Mit Sicherheit sind **Folsäureantagonisten** (Aminopterin, Methotrexat) **teratogen** bzw. **letal für den Embryo**. Die typischen Symptome der Embryopathie sind: Verknöcherungsstörungen des Gehirnschädels, Hydrozephalus, faziale Dismorphien (z. B. Hypertelorismus) und Fehlbildungen der Gliedmaßen.

Auch bei allen anderen Zytostatika sind teratogene bzw. embryonale Wirkungen nachgewiesen, ohne dass aufgrund der kleinen Fallzahl im einzelnen spezifische Fehlbildungsmuster beschrieben werden können.

➤ **Bei jeder Zytostatikatherapie muss in einem Zeitraum von 6 Monaten vor und 6 Monaten nach jeder Behandlung eine strikte Kontrazeption durchgeführt werden. Bei einer Schwangerschaft, die unter Zytostatikatherapie eingetreten ist, muss im ärztlichen Konsilium unter Einbeziehung der Eltern über das weitere Handeln entschieden werden.**

Kernaussagen

- Exogene Noxen (z. B. Alkohol, Nikotin, Pharmaka, bestimmte Viren) beeinflussen die embryonale Entwicklung negativ.

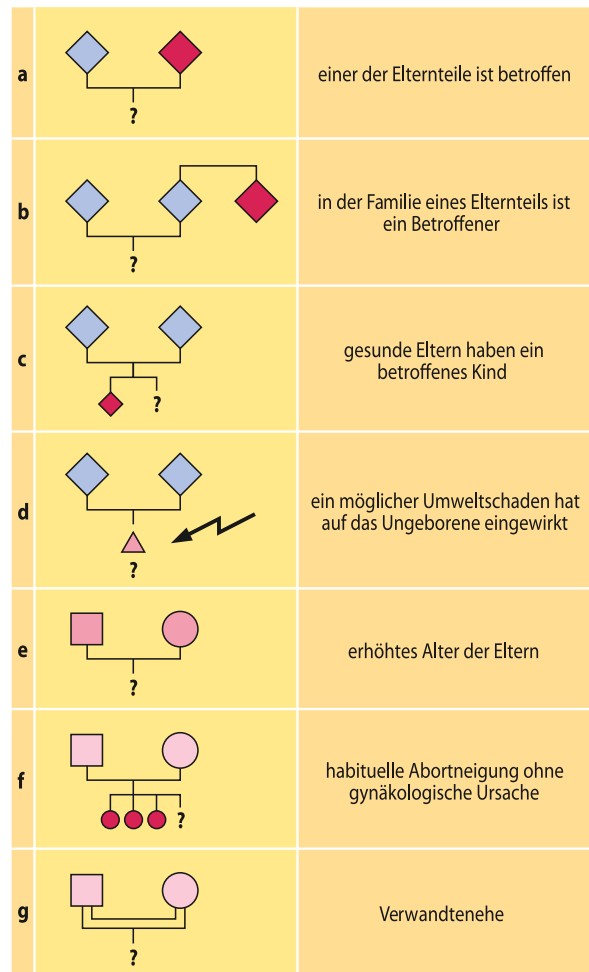
3.5 Genetische Beratung und Diagnostik

Das Ziel der genetischen Beratung und Diagnostik besteht darin, Ratsuchenden zu helfen, ein möglicherweise bei ihnen bestehendes Risiko zu erkennen oder auszuschließen. Schwerpunkte sind die genetische Familienberatung und die individuelle persönliche Beratung.

Das Gendiagnostikgesetz (GenDG) schreibt vor, dass vor einer genetischen Diagnostik eine Aufklärung erfolgen und eine schriftlicher Einwilligung des Patienten zur Untersuchung vorliegen muss. Nach einer differenzialdiagnostischen Untersuchung muss dem Patienten eine genetische Beratung angeboten werden. Prädiktive und Pränataldiagnostik dürfen nur im Rahmen einer genetischen Beratung durchgeführt werden.

3.5.1 Genetische Familienberatung

Die genetischen Beratungssituationen zur Frage der Gesundheit eines Kindes sind in **Abb. 3.11** dargestellt. Die häufigste Beratungssituation ist die Frage nach dem Risiko für weitere Kinder, wenn ein Kind mit einer Fehlbildung oder einem Entwicklungsrückstand geboren wurde. Vor der Planung einer Schwangerschaft beziehen sich die Fragen der Eltern meist auf eine Krankheit, die entweder bei einem Elternteil oder nahen Verwandten aufgetreten ist. Sie befürchten, dass eine genetische Ursache vorliegen könnte und ein spezielles Risiko bezüglich dieser Erkrankung für eigene Kinder besteht. Eine wichtige Rolle spielt die Frage nach möglichen schädlichen Umwelteinwirkungen während der Schwangerschaft.



■ **Abb. 3.11 Indikationen zur genetischen Familienberatung**

Eine Hauptindikation für die pränatale genetische Diagnostik ist die Zunahme des Risikos für ein Kind mit freier Trisomie aufgrund des Alters der Mutter. Bei einer Schwangerschaft ab dem 35. Lebensjahr ist es derzeit, auch nach der geltenden Rechtsprechung, zwingend notwendig, mit den Eltern die Fragen der pränatalen genetischen Diagnostik ausführlich zu besprechen. Natürlich muss dabei die völlige Freiheit der Eltern, sich aufgrund eines ausführlichen Beratungsgesprächs für oder gegen die Untersuchung zu entscheiden, respektiert werden. Ein Einfluss von Seiten der genetischen Berater (direktive Beratung) darf nicht ausgeübt werden. Fetale Auffälligkeiten, die bei einer Ultraschalluntersuchung gefunden werden, sind eine zunehmend wichtige Indikation zur pränatalen Diagnostik. Haben mehrere Schwangerschaften mit einer Fehlgeburt geendet, ohne dass der Gynäkologe eine umschriebene Ursache dafür hat feststellen können, so sollte bei beiden Eltern eine Chromosomenanalyse durchgeführt werden, um das Vorliegen einer balancierten Translokation feststellen oder ausschließen zu können.

Tab. 3.14 Verfahren der pränatalen Diagnostik

Verfahren		Untersuchungsgegenstand/Zeitraum	Diagnostik
Präkonzeptions-/Präfertilitationsdiagnostik: Methoden vor Eintritt der Schwangerschaft	Polkörperdiagnostik	Polkörper der Eizelle	Untersuchung des aus der Oogenese stammenden zweiten Polkörperchens noch vor Befruchtung der Eizelle zur Aneuploidiediagnostik und Diagnose bei X-chromosomaler Vererbung
	Präimplantationsdiagnostik (PID)	Blastomere/Blastozysten	Bei sehr hohem Risiko für eine bekannte und schwerwiegende nicht wirksam therapierbare genetisch bedingte Erkrankung Für Paare, die ein hohes Risiko tragen, eine Chromosomenstörung zu vererben, die dazu führt, dass der Embryo das Stadium der extrauterinen Lebensfähigkeit nicht erreichen würde Für infertile Paare (zur Erhöhung der Erfolgsrate)
Pränataldiagnostik mit nichtinvasiven Methoden	Maternales Serumscreening	16.–20. SSW	Zur Diagnostik von: – Neuralrohr-, Bauchdeckendefekten – Fehlbildungen von Blase, Niere und anderen inneren Organen – Trisomie 18, 21 und anderen Chromosomenstörungen
	Ultraschall (Dopplersonographie)	Ab 8. SSW	Erfassung von äußeren und inneren Fehlbildungen (Skelett- und Organfehlbildungen) Nackenödemfalte als Hinweis auf Trisomie 21
Pränataldiagnostik mit invasiven Methoden	Chorionzottenbiopsie	Ab 10. SSW (wegen eventuell eingriffsbedingter Extremitätenfehlbildungen nicht früher)	Biochemische und molekulargenetische Analysen
	Amniozentese	Ab 15 SSW	Biochemische, zytogenetische und molekulargenetische Analysen
	Nabelschnurpunktion (Chordozentese)	Ab 17. SSW	Diagnose von: – Blut- und Infektionskrankheiten – Stoffwechselstörungen – Zweitdiagnose nach AC/CVS

Aufgrund der frühen Diagnose einer Erbkrankheit kann bei einem Kind zeitiger und gezielter mit entsprechenden Therapieansätzen begonnen werden. Die Chromosomendiagnostik oder auch die molekulargenetische Diagnostik ermöglichen ein genaueres Verständnis der zugrunde liegenden Ursachen einer Krankheit oder Behinderung, die eine optimale Therapie möglich machen.

3.5.2 Pränatale Diagnostik

Die pränatale Diagnostik ist ein Spezialbereich mit fest etablierten Techniken und Methoden, deren Risiken recht genau beschrieben sind. Es gibt **nichtinvasive** Untersuchungen wie Ultraschall und Untersuchung von Serumparametern im mütterlichen Blut (Triple-Test) und die **invasiven Untersuchungen** wie die Chorionzottenbiopsie (CVS: chorion villi

sampling), Amniozentese (AC) oder die Nabelschnurpunktion (Tab. 3.14).

Invasive Untersuchungen, bei denen auf direktem Wege – sei es transabdominal oder transzervikal – fetale Zellen, fetales Blut oder Fruchtwasser gewonnen werden, dürfen nur bei definiert bestehendem Risiko durchgeführt werden.

Für die Chromosomenanalyse von Zellen des ungeborenen Kindes gibt es folgende Möglichkeiten:

- Direktpräparation und Langzeitkulturen von Chorionzellen
- Chromosomenpräparation von Amnionzellen nach Langzeitkultur
- Präparation der Lymphozyten des fetalen Blutes nach Nabelschnurpunktion

Dabei ist die Zellgewinnung durch Chorionbiopsie ab der 10. SSW, die Fruchtwasserentnahme ab der 15. SSW möglich.

Tab. 3.15 Indikation zur pränatalen Diagnostik

Grad des Risikos		Indikationen
Hohes Risiko	10–50 %	Monogene Erbkrankheit Elterliche chromosomale Strukturaberration ¹ Pränataler Virusinfekt (1. und 2. Monat)
Mittleres Risiko	2–10 %	Alter der Mutter ≥ 38 Jahre Multifaktorielle Erkrankung (z. B. Neuralrohrdefekt, auffälliger Ultraschallbefund) Pränataler Virusinfekt (3. und 4. Monat) Elterliche chromosomale Strukturaberration ¹ Im Ultraschall fetales Nackenödem (Hinweis auf Chromosomenanomalie)
Niedriges Risiko	1–2 %	Vorangegangenes Kind mit neu entstandener Chromosomenaberration Alter der Mutter 35–37 Jahre Elterliche chromosomale Strukturaberration ¹

¹ Risiko jeweils abhängig vom individuellen zytogenetischen Befund

Die Indikationen zur pränatalen Diagnostik, gestaffelt nach dem Risiko, sind in **Tab. 3.15** wiedergegeben.

Mit der Verfeinerung zytogenetischer Methoden und technischer Verfahren werden immer mehr Erkrankungen mit unterschiedlichem Krankheitsverlauf diagnostiziert werden können. Die Entscheidung für die Fortsetzung der Schwangerschaft oder zum Abbruch wird dadurch immer schwieriger. Vom genetischen Berater ist nach der Erhebung eines pathologischen Befundes in der pränatalen Diagnostik ein Höchstmaß an Sensibilität gefordert. Die Ergebnisse können in der genetischen Beratungssituation zu emotional belastenden Situationen führen, die Ratsuchende wie Berater gleichermaßen fordern. Zur Bewältigung dieser Situation ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit des Kinderarztes mit Humangenetikern, Frauenärzten, Hausärzten und Psychotherapeuten hilfreich.

Kernaussagen

- Im Rahmen einer genetischen Beratung werden Ratsuchende über genetische Risiken und Untersuchungsmöglichkeiten aufgeklärt, die Beratung wird nichtdirektiv geführt.
- In Deutschland muss eine genetische Beratung bei der genetischen Differenzialdiagnostik angeboten werden.
- Prädiktive genetische Diagnostik darf nur im Rahmen einer genetischen Beratung durchgeführt werden (Gendiagnostikgesetz).

Zusammenfassung

- Das Risiko für die Geburt eines Kindes mit einer Trisomie der Autosomen (Down-Syndrom, Edwards-Syndrom, Patau-Syndrom) und von Störungen mit zusätzlichem X-Chromosom (Triple-X-Syndrom, Klinefelter-Syndrom) steigt mit zunehmendem Alter der Mutter.
- Verschiedene strukturelle Chromosomenaberrationen (Deletionen, Mikrodeletionen, Translokationen) verursachen charakteristische klinische Syndrome.
- Die Genotyp-Diagnostik durch DNA-Analyse ermöglicht in zunehmendem Maße den Nachweis von monogenen Erbleiden, einschließlich mitochondrial vererbter Gendefekte sowie von Onkogenen (Datenbank OMIM).
- Störungen durch uniparentale Disomien (Prader-Willi-Syndrom, Angelmann-Syndrom) beruhen auf der Vererbung beider homologer Chromosomen mit spezifischer Inaktivierung von Genen durch einen Elternteil.
- Bei Erkrankungen durch Trinukleotidverlängerung (Fragiles X-Syndrom, myotone Dystrophie, Huntington-Krankheit, spinocerebelläre Ataxie) besteht eine tendenzielle Zunahme der Symptomatik in der Generationsfolge (Antizipation).
- Teratogene Schädigungen des ungeborenen Kindes entstehen durch ionisierende Strahlen, Medikamente (Thalidomid, Valproinsäure, Hydantoin, Barbiturate, Warfarin, Vitamin A, Thyreostatika, Zytostatika), starken Alkoholkonsum, Rauchen, pränatale Infektionen und mütterliche Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus, Phenylketonurie, ► Kap. 6).



<http://www.springer.com/978-3-642-11378-9>

Kinder- und Jugendmedizin

Koletzko, B. (Hrsg.)

2013, XVII, 676 S., Hardcover

ISBN: 978-3-642-11378-9