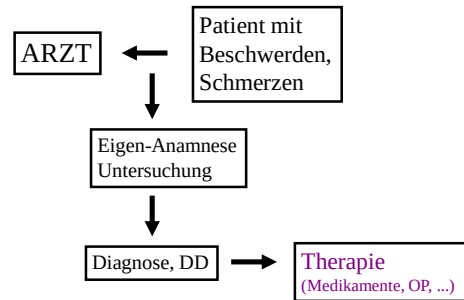


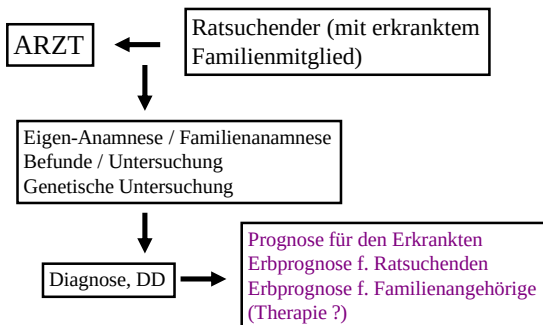
Überblick über das Fach Humangenetik



Arzt ↔ Patient



GB ↔ Ratsuchender



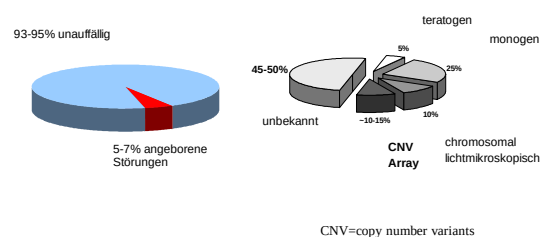
Genetische Ebenen



Ursachen angeborener Störungen, Fehlbildungen

- Erworben, während der Schwangerschaft
- Chromosomenstörungen
- Veränderte Gene (Erbkrankheiten)
- Multifaktoriell
- Unbekannt, meist Einzelfall

Häufigkeit und Ursachen angeborener Störungen (Basisrisiko) heute



Anlaß für eine genetische Beratung

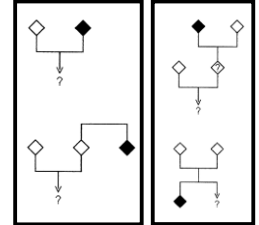


- Überweisung von Ärzten oder Empfehlung von Kliniken
- aus eigenem Antrieb

Indikationen für eine genetische Beratung



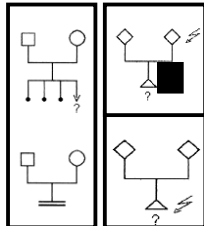
- Erkrankung / Erbkrankheit bei Ratsuchendem
- Erkrankung / Erbkrankheit in Familie
- Erkrankung / Erbkrankheit bei Kind



Indikationen für eine genetische Beratung



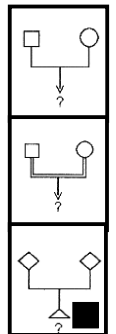
- Erkrankung / Erbkrankheit bei Ratsuchendem
- Erkrankung / Erbkrankheit in Familie
- Erkrankung / Erbkrankheit bei Kind
- Fehlgeburten
- Sterilität
- Strahlen / Medikamente vor / während SS



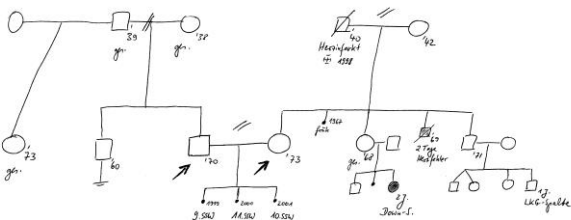
Indikationen für eine genetische Beratung



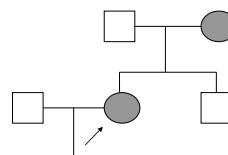
- Erkrankung / Erbkrankheit bei Ratsuchendem
- Erkrankung / Erbkrankheit in Familie
- Erkrankung / Erbkrankheit bei Kind
- Fehlgeburten
- Sterilität
- Strahlen / Medikamente vor / während SS
- Mütterliches Alter
- Blutsverwandtschaft
- Auffälliger Befund während der Schwangerschaft
 - Auffälliger AC-Befund
 - Auffälliger Ultraschall



Stammbaumerhebung

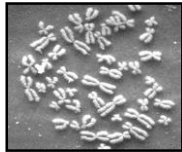


Situation 1



3.4 %
50 %
Autosomal-dominantes
Van der Woude-Syndrom

Genetische Ebenen



Minoranomalien: Hände

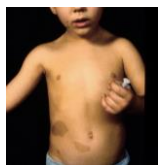


Atlas der Klinischen Syndrome
Wiedemann, Kunze

Down Syndrom: Variabilität

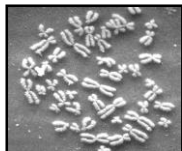
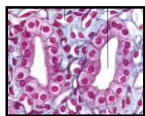
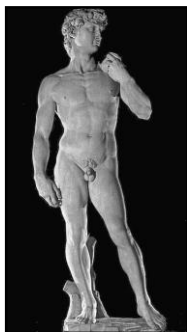


Atlas der Klinischen Syndrome* Wiedemann, Kunze

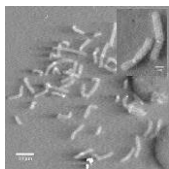


Variable Expressivität der
Neurofibromatose

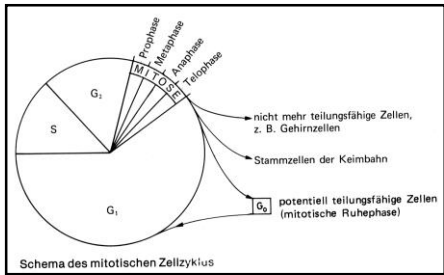
Genetische Ebenen



Metaphase



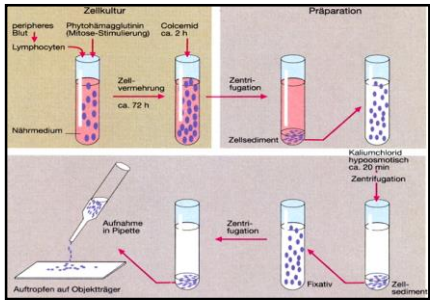
Mitose: Schema



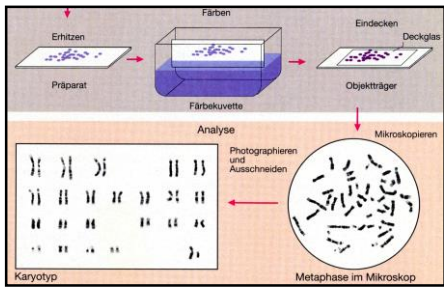
Chromosomenpräparation 1



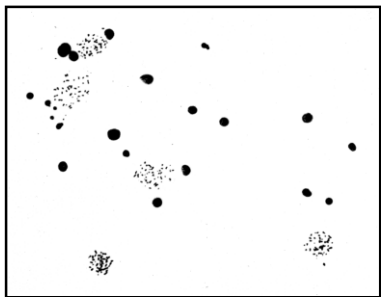
Heparinblutprobe



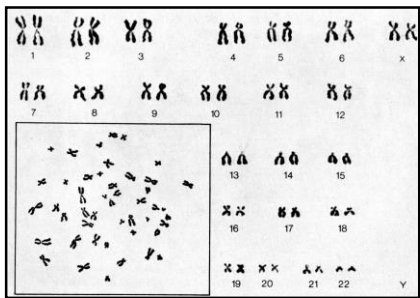
Chromosomenpräparation 2



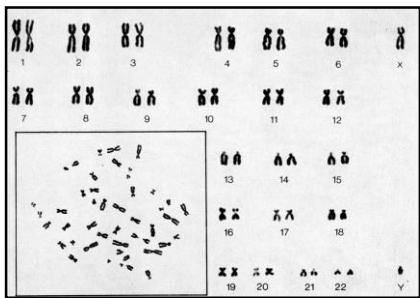
Chromosomen Übersicht



Chromosomen 46,XX



Chromosomen 46,XY

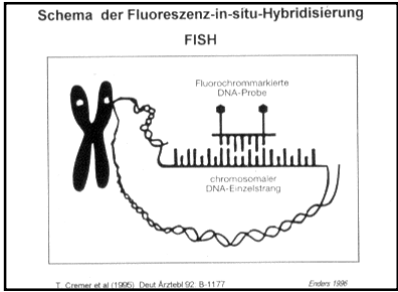


Anzahl der Chromosomen

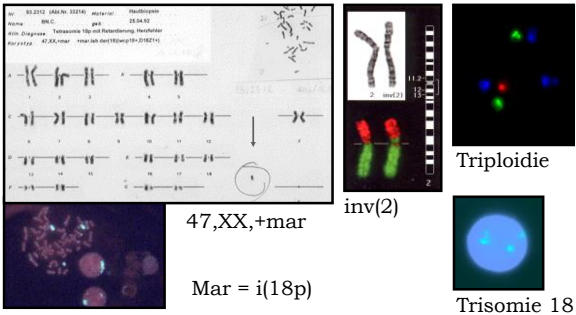


Drosophila	2 x 4	8
Erbse	2 x 7	14
Frosch	2 x 13	26
Honigbiene	2 x 16	32
Hund	2 x 39	78
Einsiedlerkrebs	2 x 127	254
Gorilla	2 x 24	48
Mensch	2 x 23	46

FISH: Schema



FISH: Beispiele



Einteilung von Chromosomenstörungen



- Numerische Aberrationen (Mosaik)
 - Monosomie
 - Trisomie
 - Triploidie
- Strukturelle Aberrationen
 - Balanciert
 - Unbalanciert

Chromosomenstörungen



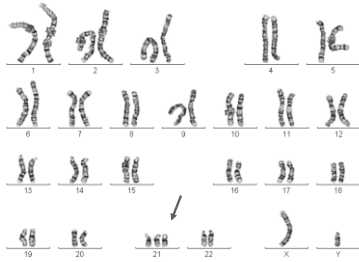
- Aborte 50 %
- Totgeburten 5 %
- Lebendgeborene 0,5 %

Häufigkeit von Aberrationen

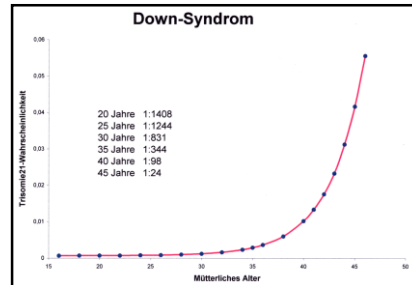


Chromosomenstörung	Häufigkeit bei Lebendgeborenen
Balancierte Translokation	1/ 500
Trisomie 21	1/ 700
Trisomie 18	1/ 3000
Trisomie 13	1/ 5000
Part. Monosomie 4p	1/50 000
Part. Monosomie 5p	1/50 000

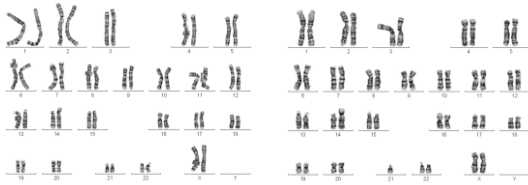
Down-Syndrom (Trisomie 21) Karyotyp 47, XY, +21



Down Syndrom Mütterliches Alter



Down Syndrom Translokationstrisomie



46, XX, der(14;21)(q10;q10), +21

45, **, der(14;21)(q10;q10)

Edwards Syndrom (Trisomie 18)



- Erstbeschreibung: 1960 J. H. Edwards
- Häufigkeit: 1 : 3 000
- Prognose: infaust
- Schwangerschaft: 95% Aborte
- Mortalität: 3. Monat 50 %
12. Monat 96 %

Edwards Syndrom

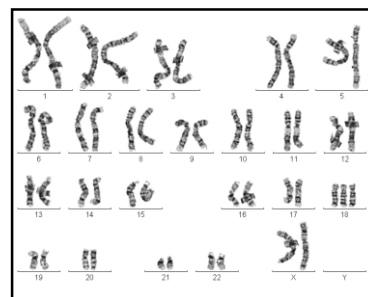


- Psychomotorische Retardierung
- Niedriges Geburtsgewicht (2400g)
- Weit ausladender Hinterkopf
- Kleiner Gesichtsschädel
- Retrogenie
- Tiefsitzende dysplastische Ohren
- Tintenlöscherfüße
- Typische Fingerstellung

- Organfehlbildungen: Herz
Niere
Lunge
Augen



Edwards Syndrom Karyogramm



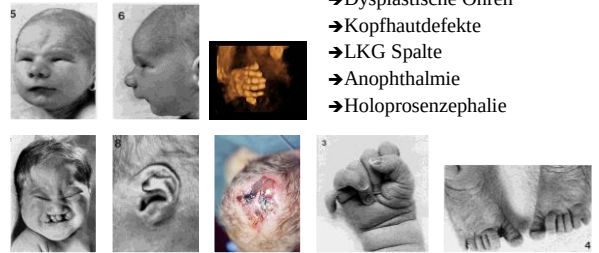
47, XX, +18

Patau-Syndrom (Trisomie 13)



- Häufigkeit: 1 : 5 000 - 8 000
- Sterberate: 50% im 1. Monat
- Schwere psychomotorische Entwicklungsretardierung
- verminderte Geburtsmaße
- Multiple Fehlbildungen

Patau-Syndrom



- Retrognathie
- Polydaktylie
- Dysplastische Ohren
- Kopfhautdefekte
- LKG Spalte
- Anophthalmie
- Holoprosenzephalie

Patau-Syndrom



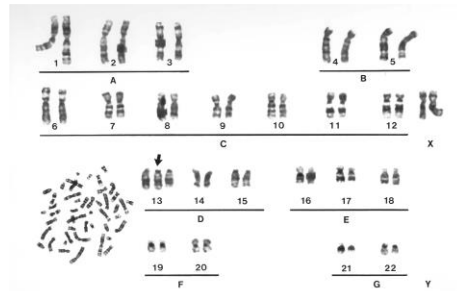
1964 geboren
GG 2800g
Hexadaktylie, sehr kleine Augen, Katarakt

Früh zeigte sich eine deutliche Entwicklungsretardierung
Krabbeln im Alter von 2 ½ Jahren
Stehen mit etwa 5 J.
Keine sinnvolle Sprache, aber sie konnte ihre Wünsche mit geeigneten Gesten äußern
Sie hatte ein fröhliches Wesen
Entwickelte später eine schwere Kyphoskoliose
Verstarb im Alter von 37 Jahren

Clare im Alter von 16 Jahren

1964 geboren
GG 2800g
Hexadaktylie, sehr kleine Augen, Katarakt

Patau-Syndrom Karyogramm



Chromosomenaberrationen

numerisch

Monosomie
Trisomie
Polysomien
Triploidie
Tetraploidie

strukturell (Umbauten innerhalb eines oder verschiedener Chromosomen)

balanciert

Translokationen
Inversionen

unbalanciert

Translokationen
Deletionen
Duplikation
Insertion
Isochromosom
Ringchromosom
Markerchromosom
Dizentrisches Chromosom

Keine
Elternuntersuchung
erforderlich !

Elternuntersuchung !!!!!!!
+ ggfs. weitere
Familienangehörige

Elternuntersuchung !!!!!!!
+ ggfs. weitere
Familienangehörige

Chromosomenaberrationen

konstitutionell

Treten in **Keimzellen** auf,
liegen daher in allen
Körperzellen der betroffenen
Person vor.
Wesentliche Ursachen
kongenitaler Anomalien und
Entwicklungsstörungen

somatisch

Treten erst **nach dem Zygotenstadium**
auf, d.h. sie sind nicht in allen Körperzellen
vorhanden, sondern auf **einzelne Gewebe**
beschränkt.
Typisches Beispiel: klonale Aberrationen
bei Leukämien

Hierzu gehören auch die seltenen
„**Chromosomenbruchsindrom**“.
Autosomal-rezessive Störungen der DNA-
Reparaturmechanismen führen zu erhöhter
Chromosomenbrüchigkeit (erhöhte Sensitivität z.B. gegenüber
UV-Strahlen, stark erhöhte Tendenz zu Tumorbildung)
-Fanconi-Anämie
-Bloom-Syndrom
-Nijmegen-Breakage-Syndrom
-Werner-Syndrom
-Ataxia telangiectica

Allgemeine Prinzipien bei Chromosomenstörungen

- Jede quantitative Abweichung vom diploiden Chromosomensatz ist suboptimal
- Chromosomenstörungen betreffen alle Organsysteme
- Der klinische Schweregrad ist abhängig von den beteiligten Chromosomenabschnitten
- Deletionen haben i.d.R. deutlich stärkere Auswirkungen als Duplikationen
- Pränataler Beginn der Entwicklungsstörung
- Entwicklungsrückschritte sind untypisch

! Chromosomenstörungen (pränatal)



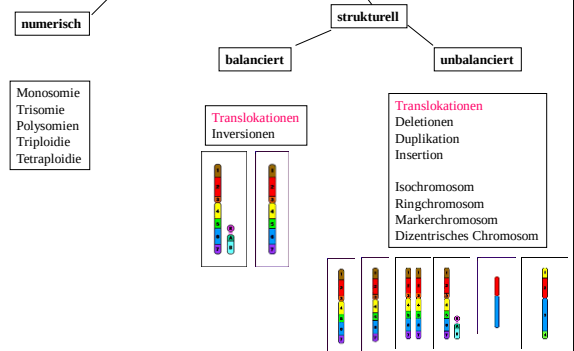
- Wachstumsretardierung (Differenz zwischen rechnerischer und sonographischer SSW)
- Erhöhte Nackentransparenz / Hydrops
- Fehlbildungen (Herzfehler, Hexadaktylie, Lippenkieferraumenspalte, Duodenalstenose, etc.)
- Singuläre Nabelschnurarterie
- Diskrepanz zwischen Placenta und Fet

! Chromosomenstörungen (postnatal)



- Menschen mit
 - geistiger Behinderung
 - körperlicher Behinderung (Minor- und Majoranomalien)
Cave: Fehlbildung + normale geistige Entwicklung schließen eine Chromosomenstörung fast immer aus
 - Auffälligkeiten im Wachstum
 - (pp hypotroph, später Kleinwuchs; Hochwuchs)
 - auffälliger Pubertätsentwicklung
 - Anomalien im Genitalbereich
- Sterilität
- Habituelle Aborte, Totgeburt
- Tumore, Leukämien

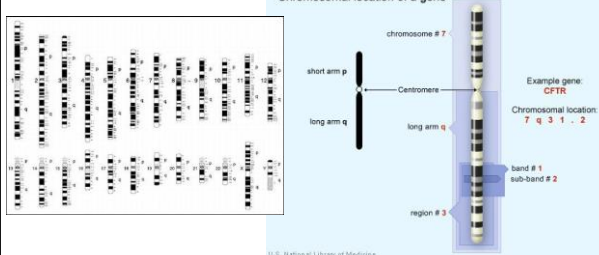
Chromosomenaberrationen



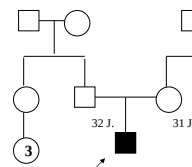
ISCN = International System for Cytogenetic Nomenclature

t	Translokation	balanciert
inv	Inversion	
del	Deletion	
dup	Duplikation	
r	Ringchromosom	
i	Isochromosom	
+ oder -	zusätzliches oder fehlendes Chromosom	

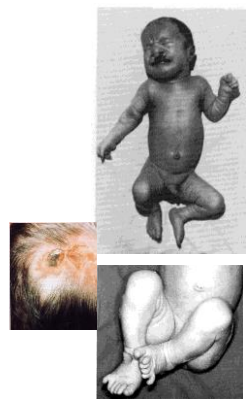
Chromosomal location of a gene



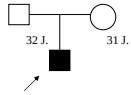
Kasuistik 1



- Geburt 39. SSW
- GG 2430g
- Mikrocephalie
- Hexadaktylie
- Lippenkieferraumenspalte
- ite
- Skaldefekte

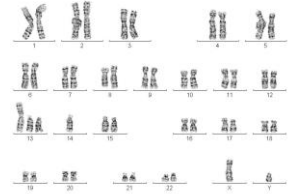
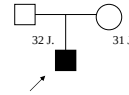


Weiteres Vorgehen ?



- Klinische Untersuchung
 - ZNS
 - Holoprosencephalie
 - Auffälliges EEG
 - Augen
 - Mikrophthalmie
 - Herz
 - Ventrikelseptumdefekt
- Chromosomenanalyse
- Familienanamnese

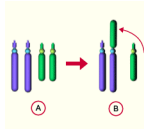
Chromosomenanalyse



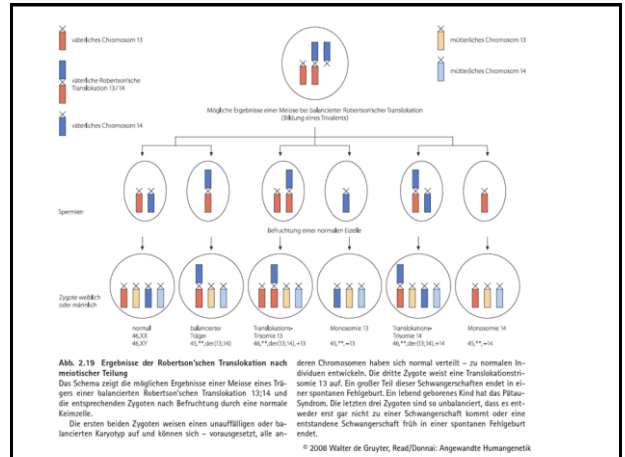
46,XY,der(13;14)(q10;q10),+13

Translokationen (2)

Robertson'sche Translokation:



Translokation zwischen akrozentrischen Chromosomen
Häufigkeit 1:1000



Wiederholung bei Robertson'scher Translokation

Merke:

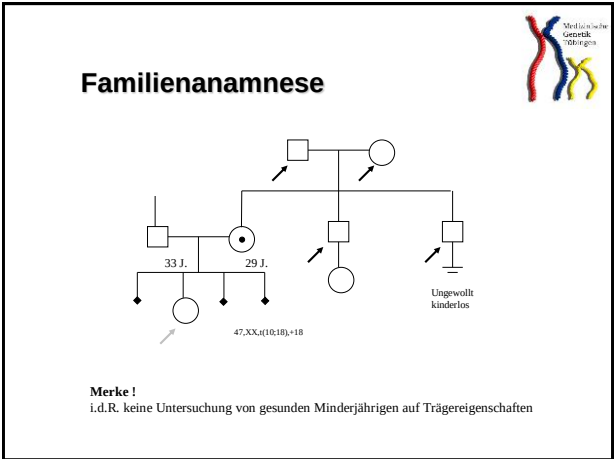
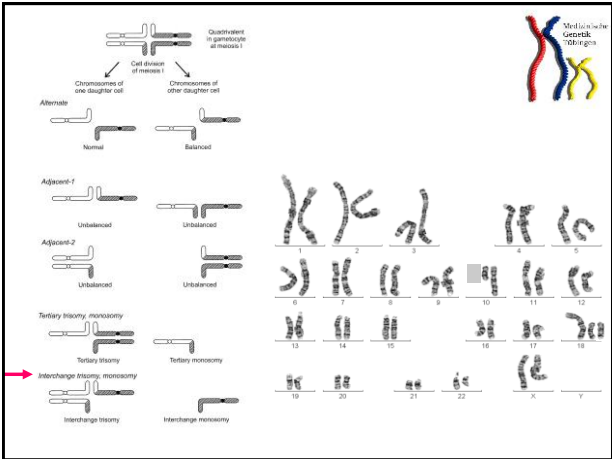
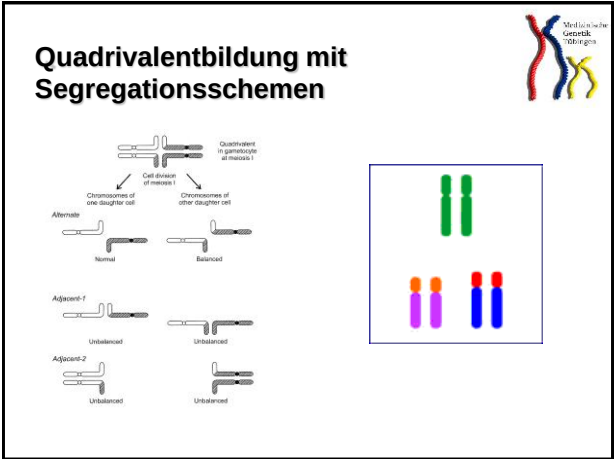
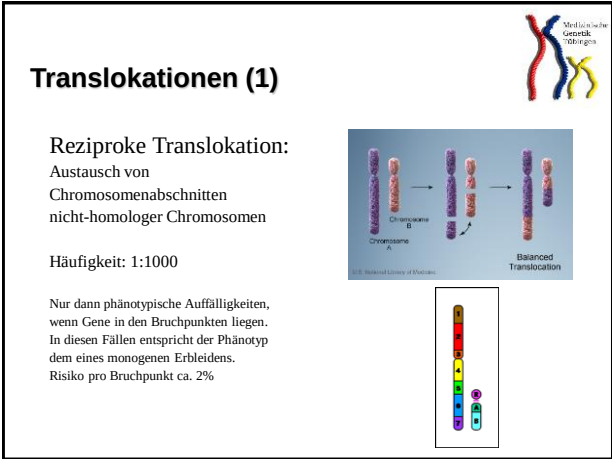
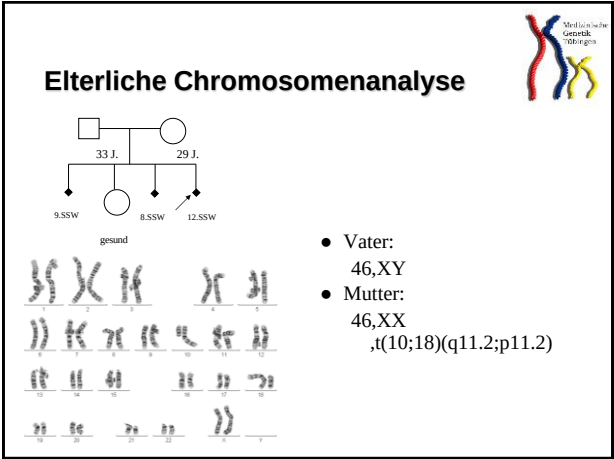
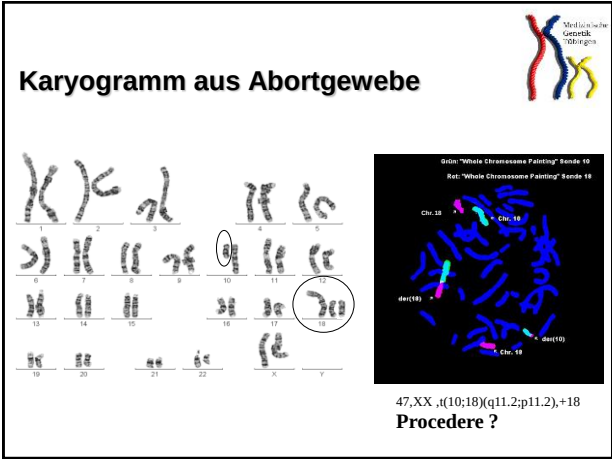
Die Risiken für Träger einer RT für die Geburt eines behinderten Kindes variieren und hängen ab:

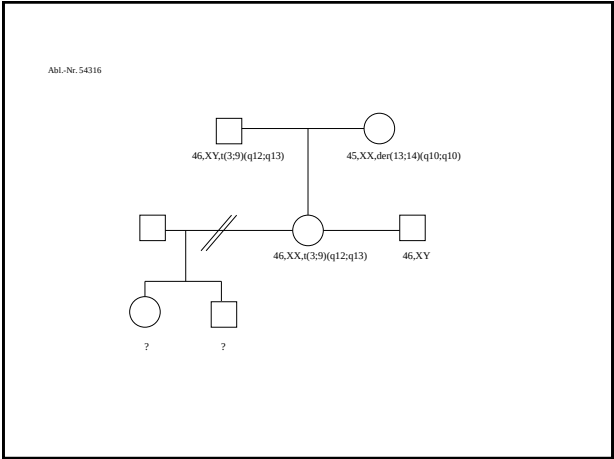
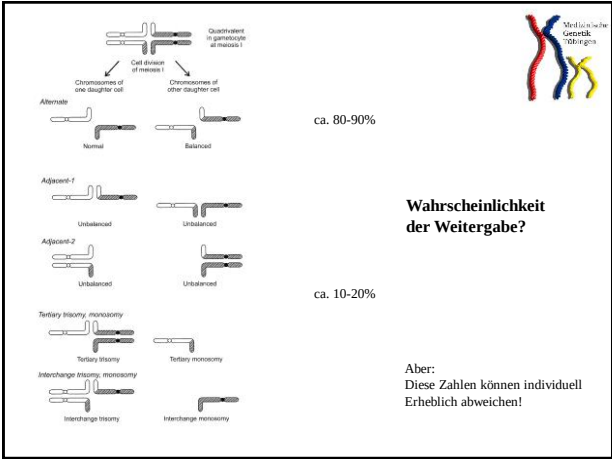
- von den beteiligten Chromosomen
- vom Geschlecht des Trägers

< 1 % - 100 %

	der (14;21) Trisomie 21	der (13;14) Trisomie 13	der (21;21) Trisomie 21
Carrier Frau	10-15 %	1 %	100%
Carrier Mann	< 1 %	< 1 %	100%

- Familienanamnese
 - bei Mutter unklare Totgeburt mit Lippenkieferraumenspalte
 - ein gesunder Bruder
- RT kann *de novo* oder familiär sein, daher
- Chromosomenanalyse beider Eltern und gegebenenfalls weiterer Familienangehöriger empfehlen !





Triploidie – Genetik

- neben Monosomie X und Trisomie 16 häufigste Chromosomenstörung in frühen Spontanaborten
- Inzidenz unter Lebendgeborenen < 1: 30.000
Lebendgeborene vermutlich meist Mosaik
- kein mütterlicher Alterseffekt !

69,XXX etwa gleich häufig wie 69,XXY
69,XYY extrem selten (wohl nur bei frühen Aborten)

Triploidie – Genetik

In ca. 80% **Digynie** (2 mütterliche haploide Sätze)
Inkorporation des Polkörperchens der 1. Meiose häufiger als Inkorporation des Polkörperchens der 2. Meiose

In ca. 20% **Diandrie**
(meist Dispermie – Befruchtung der Eizelle durch 2 Spermien)

Triploidie – Klinik pränatal

Triploidie – Klinik pränatal

Typ 1-Triploidie

selten
große cyst. Placenta
fast normal gr. Fet

1 x mütterl., 2 x väterl.
(Diandrie)

Typ 2-Triploidie

häufig
kleine Placenta
kleiner Fet

2 x mütterl., 1 x väterl.
(Digynie)

McFadden et al. 1993, Hum Genet 92:465-69
Gorlin, Syndromes of the head and neck

Triploidie – Klinik pränatal



Abb. 7.6. Befruchtete Eizellen mit zwei Genomen der Mutter oder des Vaters können sich nicht normal entwickeln.

© 2008 Walter de Gruyter, Reut/Donnai: Angewandte Humangenetik

Hydatidiforme Molen
(ausschließlich väterl. Genom)



NEOPLASIE

Ovarielle Teratome
(ausschließlich mütterl. Genom)

Triploidie – Klinik

- Typischster Befund ist die totale Syndaktylie zw. 3. und 4. Finger und 2. und 3. Zeh
- ungleich lange Finger und Zehen
- variable Gesichtsdysmorphien
- Hirnmissbildungen, insbes. Holoprosencephalie
- Lumbale Meningomyelocelen
- Kolobom, Mikrophthalmie
- diverse Herzfehler
- Nierenfehlbildungen
-

Totgeborenes Kind
(69,XXY)

aus:
Buyse, 1990

Totgeborenes

aus:
Buyse, 1990

UPD: Definition

- Herkunft beider Homologen eines Chromosoms von nur einem Elternteil

A New Genetic Concept: Uniparental Disomy and Its Potential Effect, Isodisomy

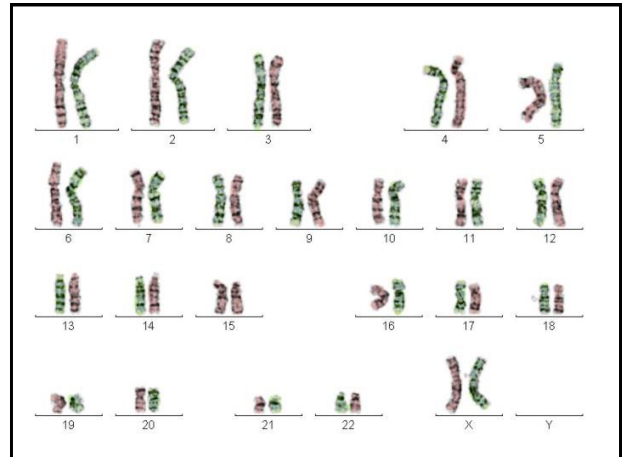
Eric Engel

Institute of Medical Genetics, Geneva University School of Medicine, Geneva, Switzerland

In recent years, cytogenetic studies of spontaneous abortion products have disclosed a relatively high frequency of uniparental disomy. These karyotypic anomalies chiefly stem from aneuploid errors affecting the distribution of the chromosomes in one of the two gametes. This information not only implies the remarkable frequency of gamete aneuploidy but also reveals the prevalence of certain types of errors. It follows that gamete haploidy is often altered by the loss (isodisomy) or the addition (disomy) of certain members, in particular the X, the Y, and chromosomes 15, 16, 21, and 22. Therefore, it is to be expected that, in some exceptional cases, uniploidy could result from the random union of a disomic gamete with a gamete nullisomic for the homologous. To this hypothetical phenomenon – which is, however, statistically likely and foreseeable – we have ascribed the name of **uniparental disomy**, owing to the fact that both members of such a pair arise from only one parent. Furthermore, such a mechanism implies the probability of introducing into the genome pairs of chromosomes with whole segments of identical alleles, a consequence which we describe by the neologism of **homozygosity**. Such homozygosity for a series of alleles implies, from the genetic standpoint, risks and advantages alike to those of parental consanguinity.

An analogous mechanism could also modulate and modify the consequences of trisomy in which entire segments of two of the three implicated chromosomes, including the supernumerary one, could as well be isodisomic (cardiac disease or di-somy). This article briefly states some other predictions stemming from the concept of uniparental disomy, whose confirmation should serve as a test of the proposed hypothesis.

Am J Med Genet, 1980, 6:137-143



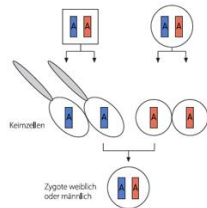
UPD: Klinische Konsequenzen

- wenn Erbanlagen oder chromosomale Regionen betroffen sind, deren Expression von der elterlichen Herkunft abhängig ist (Prägung = genomic imprinting)
- Die Häufigkeit einer UPD wird angesichts der hohen Aneuploidierate in humanen Keimzellen und bei spontanen Aborten auf 1,65 pro 1000 Konzeptionen geschätzt
 - Das Risiko steigt mit dem mütterlichen Alter

Lernziele

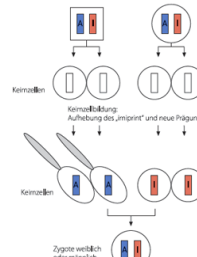
- Mind. 3 Krankheitsbilder nennen können, die auf einer UPD beruhen mit den wichtigsten klinischen Symptomen
- Entstehungsmechanismen einer UPD erklären können

Vererbung ohne Imprinting
Im Normalfall liegen beim Individuum – unabhängig vom Geschlecht – zwei aktive Genkopie (A) vor. Nachkommen erhalten jeweils eine aktive Genkopie von jedem Elternteil und haben somit z.B. 2 intakte Gene für die 21-Hydroxylase.
Normale Gendosis: zwei aktive Genkopie

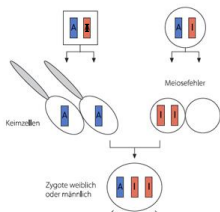


© 2008 Walter de Gruyter, Read/Donnai: Angewandte Humangenetik

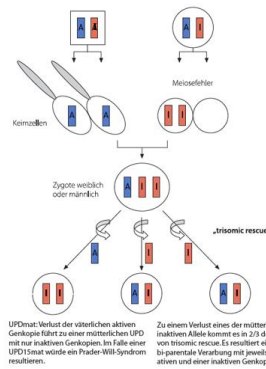
Mechanismus der Vererbung beim Imprinting
Bei geprägten Genen weist ein Individuum im Normalfall eine aktive (A) und eine inaktive (I) Genkopie von einem bestimmten Gen auf. Bei der Keimzellbildung wird diese Prägung aufgehoben. Je nach Geschlecht erhält das Gen eine neue Prägung, so dass Nachkommen dann jeweils wieder eine aktive und eine inaktive Genkopie besitzen.
Normale Gendosis: eine aktive Genkopie



© 2008 Walter de Gruyter, Read/Donnai: Angewandte Humangenetik

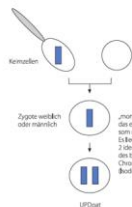


© 2008 Walter de Gruyter, Read/Donnai: Angewandte Humangenetik



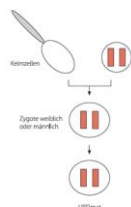
© 2008 Walter de Gruyter, Read/Donnai: Angewandte Humangenetik

Entstehung einer Unigenetischen Disomie durch „autosomische rescue“
Trifft eine normal angeregter Keimzelle auf eine nullisom Keimzelle, so kann es zum „autosomischen rescue“ kommen: das betreffende Chromosom repliziert sich und das Individuum ist wieder disom. Allerdings liegt ein strukturelles Chromosom doppelt vor (Biosom).
Dies stellt dann ein Problem dar, wenn geprägte Gene vorliegen (es resultiert die falsche Gendosis) oder eine rezessive Mutation auf dem entsprechenden Chromosom vorliegt (durch die identische Reduplikation kommt es zur Homozygotie, worin z.B. für Makrozoose und andere rezessive Krankheitsbilder beschrieben).



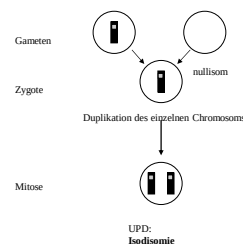
© 2008 Walter de Gruyter, Read/Donnai: Angewandte Humangenetik

Entstehung einer Unigenetischen Disomie durch Gametenkomplementation
Trifft zufällig eine nullisome Gamete auf eine für das gleiche Chromosom disome Gamete, so nennt man dies Gametenkomplementation. Ist die Disomie auf einen Meiose I-Fehler zurückzuführen, so liegt eine Heterodisomie vor. Aufgrund von Rekombinationsereignissen findet sich tatsächlich meist aber eine gemischte Heterodisomie. Ist die Disomie auf einen Meiose II-Fehler zurückzuführen, so liegt eine Isodisomie vor.

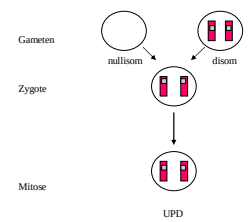


© 2008 Walter de Gruyter, Read/Donnai: Angewandte Humangenetik

Autosomal-rezessive Erkrankungen: Homozygotie eines mutanten Allels durch Isodisomie

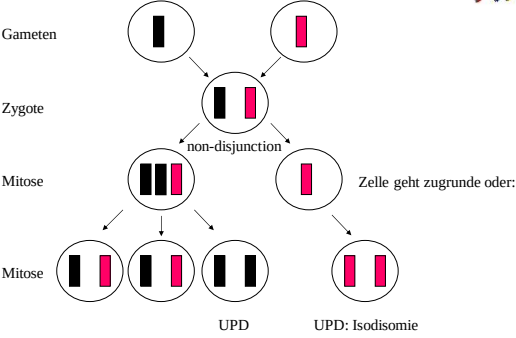


UPD: Isodisomie

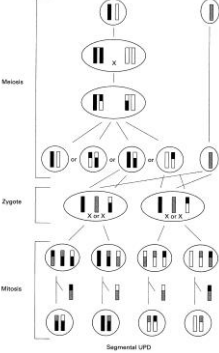


Meiose I-Fehler: Heterodisomie
Meiose II-Fehler: Isodisomie
wegen Rekombinationsereignissen meist gemischte Disomien

UPD: mitotische Fehler



UPD: komplexe / segmentale



Life Molecular Components 2016, 88
http://www.life-molecular-components.com/content/88/1/8

Table 1 Male to female ratio in maternal and paternal UPD for human autosomes.

Chromosome	maternal	paternal
1	0	0
2	0	0
3	1	0
4	0	0
5	0	0
6	0	0
7	0	0
8	0	0
9	0	0
10	0	0
11	0	0
12	0	0
13	0	0
14	0	0
15	0	0
16	0	0
17	0	0
18	0	0
19	0	0
20	0	0
21	0	0
22	0	0
23	0	0
24	0	0
25	0	0
26	0	0
27	0	0
28	0	0
29	0	0
30	0	0
31	0	0
32	0	0
33	0	0
34	0	0
35	0	0
36	0	0
37	0	0
38	0	0
39	0	0
40	0	0
41	0	0
42	0	0
43	0	0
44	0	0
45	0	0
46	0	0
47	0	0
48	0	0
49	0	0
50	0	0
51	0	0
52	0	0
53	0	0
54	0	0
55	0	0
56	0	0
57	0	0
58	0	0
59	0	0
60	0	0
61	0	0
62	0	0
63	0	0
64	0	0
65	0	0
66	0	0
67	0	0
68	0	0
69	0	0
70	0	0
71	0	0
72	0	0
73	0	0
74	0	0
75	0	0
76	0	0
77	0	0
78	0	0
79	0	0
80	0	0
81	0	0
82	0	0
83	0	0
84	0	0
85	0	0
86	0	0
87	0	0
88	0	0
89	0	0
90	0	0
91	0	0
92	0	0
93	0	0
94	0	0
95	0	0
96	0	0
97	0	0
98	0	0
99	0	0
100	0	0

TABLE 1. Summary of Human Diseases Associated With UPD

UPD type	Disease	Frequency of UPD among patients (%)
Maternal		
7	Silver-Russell syndrome	6-10
11	Silver-Russell syndrome ^a	Rare
14	Maternal UPD14 syndrome	
15	Prader-Willi syndrome	25-30
20	Growth failure, hypoparathyroidism	
Paternal		
6	Tourette neuronal diabetes	20
11	Beckwith-Wiedemann syndrome ^b	20-30
14	Ball-shaped thorax, developmental retardation ^c	60%
15	Angelman syndrome	2
20	Pseudohypoparathyroidism	

The description of each disease is restricted to imprinting effects. For further details of all other chromosomes, see the online database described in Luke [2010].

Data are not available for the blank fields.

^aBased from the reports by Eggermont et al. (2002) and Engel (2006).

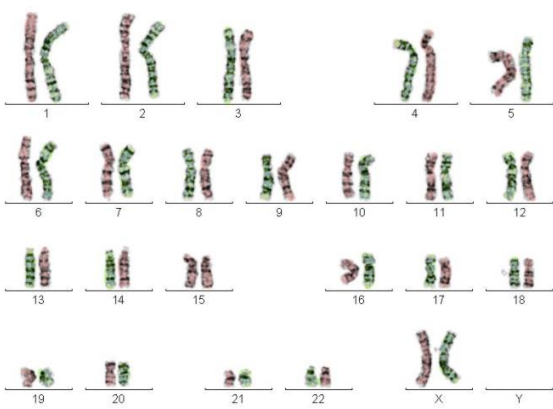
^bOnly one patient has been reported thus far (Jellison et al., 2008).

^cInfantile hemiplegia has also been reported (Dimitri et al., 2005; Shuman et al., 2006).

^dAlso called paternal UPD14 syndrome (Ogata et al., 2006).

^eOgata et al. (unpublished observation).

Yamamoto et al. 2010, Am J Med Genet Part C: Semin Med Genet 154C:329-334



Take-home message

- es gibt Gene, die einer elterlichen „Prägung“ unterliegen
- bei UPD eines Chromosoms oder einer chromosomalen Region mit einem geprägten Gen kommt es zum Auftreten von spezifischen Krankheitsbildern

Prader-Willi-Syndrom

- Häufigkeit ca. 1:10.000
- Ursache: UPD15mat (30%), Deletion 15q11-13 pat (60%)
- Symptome:
 - im Säuglingsalter massive Muskelhypotonie, Trinkschwäche,
 - später zunehmende Adipositas bei Hyperphagie, MR, Minderwuchs

Siehe auch Read/Donnai „Angewandte Humangenetik“ Fall 19 Familie Rogers

Angelman-Syndrom

- Häufigkeit ca. 1:16.000
- Ursache: UPD15pat (5%),
Deletion 15q11-13 mat (60-80%)
- Symptome:
 - zunächst unauffällig
 - später „happy-puppet“
 - Mikrocephalie, Lachsalven, SEV, MR, ataktischer Gang
 - EEG-Veränderungen, Epilepsie

Aus Read/Donnai „Angewandte Humangenetik“
Siehe Fall 18 Familie Qian

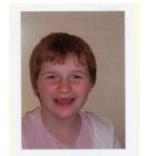


Abb. 7.2 10-jähriges Mädchen mit Angelman-Syndrom. Sie hat eine Mutation im UBE3A-Gen. Foto mit freundlicher Genehmigung von Dr. Jill Clayton-Smith vom St. Mary's Hospital in Manchester.

Maternale UPD von Chromosom 7: Silver-Russell-Syndrom

- Häufigkeit: ca. 7 % aller SRS-Fälle
- Ursache: meist sporadisch
- Symptome: prä- und postnataler graziler Minderwuchs bei relativ großem Hirnschädel, dreieckiges Gesicht, Körperasymmetrien, nur ausnahmsweise verzögerte mentale Entwicklung



Paternale UPD von Chromosom 11p15: Beckwith-Wiedemann-Syndrom

- Häufigkeit: unklar
- Ursache: komplex (patUPD11, Dupl., Del., ...)
- Symptome:
 - Somatischer Gigantismus
 - Visceromegalie
 - neonatale Hypoglykämie
 - Ohrkerben
 - Makroglossie
 - Omphalocele
 - facialear Naevus flammeus
 - in bis zu 5 % Entwicklung eines Wilms Tumors



Fig. 9. Core 4, showing typical overgrowth of tissues and swelling in the neck area. Maternal chromosome 11 is present.



Fig. 9. Side view showing configuration of head and face.



Sonographie



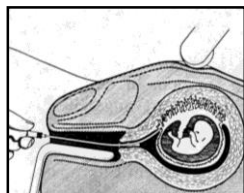
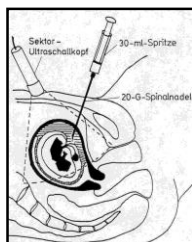
Abbildung 2: Ultraschallbild eines Fetus der 12. Schwangerschaftswoche mit Hinweis 21, der eine erhebliche Nackenvergrößerung andeutet.



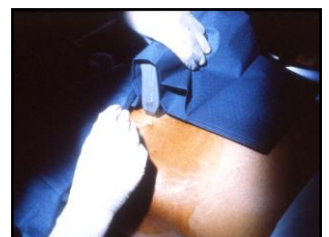
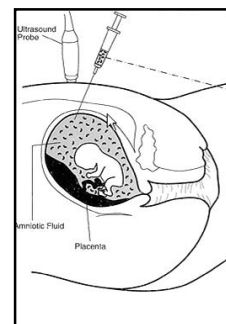
Abbildung 1: Fetus mit Hämangiomen in der Nackengegend (mit freundlicher Erlaubnis von Dr. Eva Pajot, Universität Amsterdam).



Chorionzottenbiopsie



Amniocentese

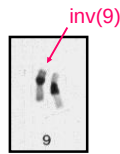


Ergebnis AC $\leftrightarrow$ CVS

- meist 46,XX bzw. 46,XY; nicht Gesundheit!!

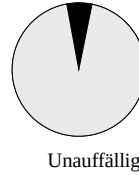
- unerwarteter Befund:

- Variante (ohne Bedeutung)
- balancierte Translokation
- Gonosomenaberration?
- pathologischer Befund $\rightarrow$ Abbruch?
- unklarer Befund, z. B. Mosaik

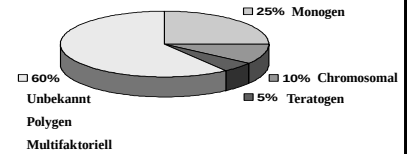


Häufigkeit angeborener Entwicklungsstörungen

Betroffen 5-7%



Ursachenverteilung



Diagnostic Dysmorphology® Aase

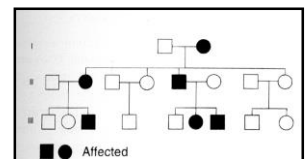
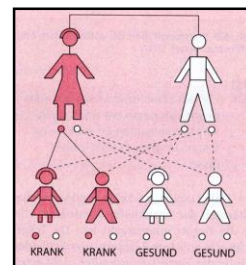


Charakteristische Merkmale bei verschiedenen Erbgängen 1

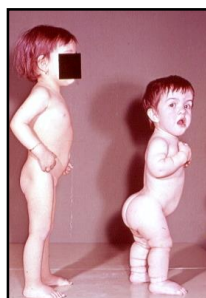
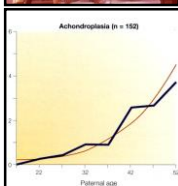
- **Autosomal-dominanter Erbgang**

- Vertikale Vererbung über mehrere Generationen
- Übertragung von Mann zu Mann möglich
- Männer und Frauen gleich häufig betroffen
- Risiko für Nachkommen eines Betroffenen beträgt 50%
- Reduzierte Penetranz und variable Expressivität

Dominanter Erbgang



Achondroplasie



Chorea Huntington

THE
MEDICAL AND SURGICAL REPORTER.
No. 792. PHILADELPHIA, APRIL 15, 1876. [Vol. XXVI—No. 15.]
ORIGINAL DEPARTMENT.
Communications.
ON CHOREA.
By GEORGE HUNTINGTON, M. D.,
of Albany, N. Y.

Never read before the Mayor and Towns of Albany, N. Y., in 1872.

Chorea is essentially a disease of the nervous system. The name "chorea" is given to the disease on account of the dancing progression of those who are affected by it, and it is a very appropriate designation. The disease, as it is commonly seen, is by no means a withdrawal, and, in fact, every conceivable expression of nervous affection, however disordered it may be in the case of the sufferer from it, "normal" and "impairment" are the same, and in its friends. In most marked and characteristic cases, that a complete description of

The upper extremities may be the first affected, or both simultaneously. All the voluntary muscles are liable to be affected, those of the face rarely being exempted. Little pains or twinges in the tongue is accomplished with a great deal of difficulty and awkwardness. The hands are kept "clinging" free the palm spread, and then the feet and legs kept in perpetual motion; the arms are turned in, and then extended; one foot is drawn across the other, and then suddenly withdrawn, and, in short, every conceivable expression of nervous affection is assumed, and no

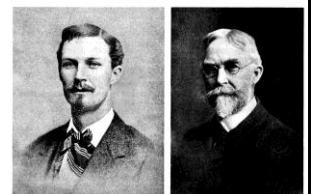
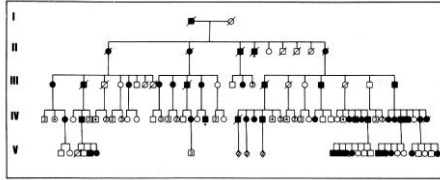


Figure 12. George Huntington as a young man (left) and in later life (right). Reproduced from the "Huntington number" of Neurology (Browning, 1909).



Chorea Huntington



Morbus Huntington (MH)

- Bewegungsstörung (Hyperkinesen)
- Organische Wesensänderung
- (psychiatrische Auffälligkeiten) und
- kognitive Leistungseinbußen (Demenz)
- Erkrankungsalter oft zwischen 25. und 60. Lebensjahr
- Autosomal-dominante Familiengeschichte
- Oft Antizipation

Morbus Huntington (MH)

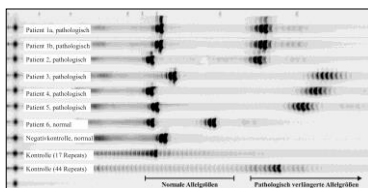
- MH ist derzeit therapeutisch nicht wesentlich beeinflussbar, d.h. weder das Auftreten und die Progression der Symptome können verhindert werden

MH - Grundlagen

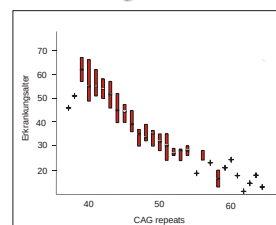
- Autosomal dominanter Erbgang
- Prävalenz 4-8 / 100.000 in Mitteleuropa
 - Japan (4:1 Mio), Finnland (5:1 Mio), Afrika (6:10 Mio)
- Neumutationen sind äußerst selten
- Maximal 3% der Patienten mit gesichertem MH erkranken aufgrund einer Neumutation

MH - Molekulargenetik

- 1983 Lokalisation des Defekts kurzer Arm Chromosom 4 (4p16.3)
- 1993 Isolation des Huntingtin-Gen (IT15-Gen)
- Molekularer Defekt als expandierter (CAG) Repeat (>38) in der kodierenden Region des Gens identifiziert.



MH - Molekulargenetik

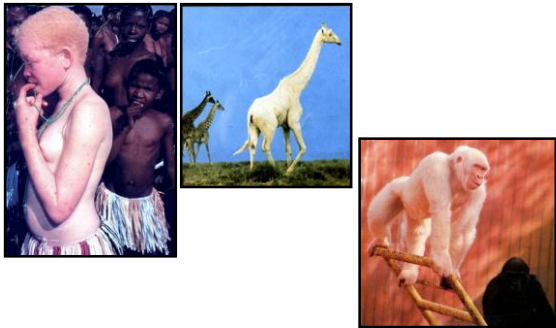


- Es gibt eine inverse Beziehung zwischen der Anzahl der CAG-Repeats und dem Erkrankungsalter:
Je mehr Repeats vorliegen, desto früher muss mit dem Auftreten erster MH-Symptome gerechnet werden.

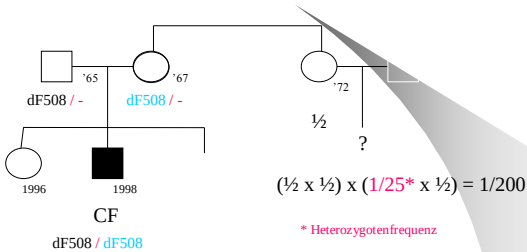
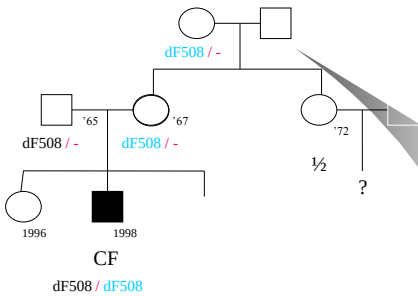
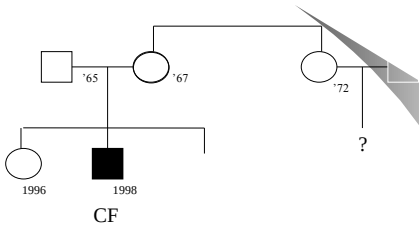
Charakteristische Merkmale bei verschiedenen Erbgängen 2

- Autosomal-rezessiver Erbgang**
 - Für gewöhnlich Erkrankung in einer Generation (Geschwisterreihe)
 - Männer und Frauen gleich häufig betroffen
 - Positive Korrelation mit Blutsverwandtschaft der Eltern
 - Risiko für Nachkommen von Eltern eines Betroffenen beträgt 25%, für Nachkommen eines Betroffenen sehr gering !

Albinismus

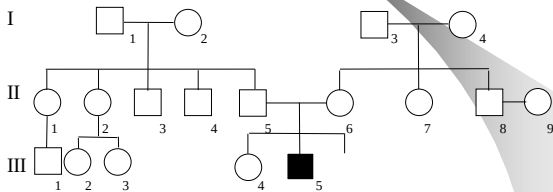


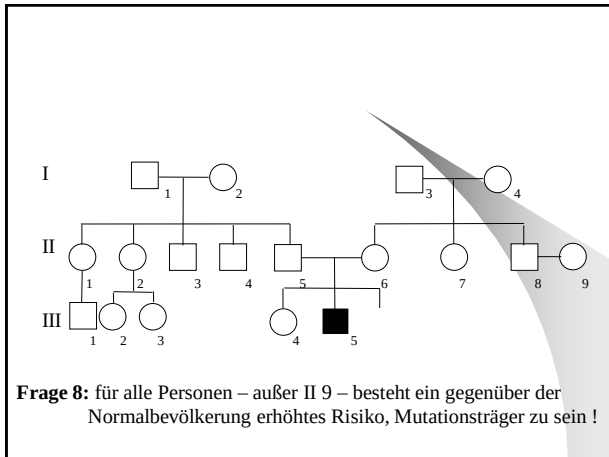
Junge mit Mukoviscidose



Allgemeines Risiko für CF:
1:2000 – 1:2500

Wer in dieser Familie hat ein gegenüber der Normalbevölkerung erhöhtes Risiko Mutationsträger zu sein?





Mukoviszidose

Autos.-rezessiv,
CFTR-Mutation,
Chromosom 7q31.2
Häufigkeit ca. 1: 2.000 – 2.500
variable Expressivität

- bei Geburt u.U. Mekoniumileus
- Dystrophie
- zäher Schleim in der Lunge mit rezidivierenden Infektionen
- Pankreasinsuffizienz
- später zunehmender O₂-Mangel
- Herzinsuffizienz, Diabetes

Variable Expressivität

Tod intrauterin oder im Säuglingsalter
bis hin zu
Sterilität durch CBAVD

AR Erbgang

- beide Elternteile der erkrankten Person sind gesund
- beide Geschlechter sind betroffen
- typischerweise Erkrankung unter Geschwistern
- Erkrankung bei Kindern blutsverwandter Eltern häufiger
- Wiederholungsrisiko für Kinder der selben Eltern 25 %
- Kinder von Betroffenen sind in der Regel gesund

Nationalität beachten !

Deutsche Türken

CF CF

> 1000 CF-Mutationen bekannt !

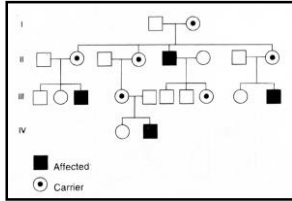
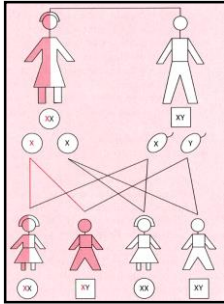
routinemäßige Analyse (18-32 Mut.) erfasst ca. **86 %** der Mutationen

routinemäßige Analyse (gleiche Testung, wie für Deutsche) erfasst ca. **nur 39 %** der Mutationen !

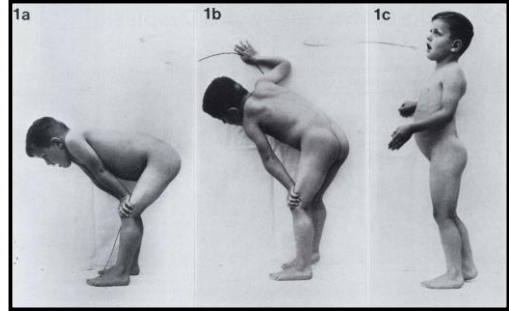
Charakteristische Merkmale bei verschiedenen Erbgängen 3

- „X-chromosomal-rezessiver“ Erbgang
 - Für gewöhnlich nur männliche Betroffene
 - Risiko für eine Überträgerin für einen betroffenen Sohn oder eine Tochter, die die Mutation überträgt beträgt 50%
 - Alle Söhne eines Betroffenen sind gesund, alle Töchter eines Betroffenen sind Überträgerinnen
 - Keine Übertragung von Mann zu Mann

X chromosomaler Erbgang

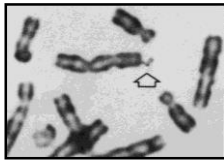
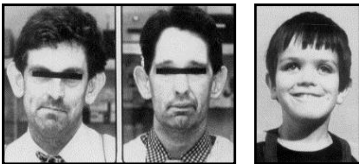


Duchenne Muskeldystrophie DMD



Atlas der Klinischen Syndrome * Wiedemann, Kunze

Fra(X) Syndrom



Charakteristische Merkmale bei verschiedenen Erbgängen 4

• X-chromosomal-dominanter Erbgang

- Übertragung durch eine betroffene Frau an Söhne und Töchter
- Übertragung durch einen betroffenen Mann nur an Töchter
- Keine Übertragung von Mann zu Mann
- Beide Geschlechter sind betroffen, aber Frauen häufiger als Männer
- Ein Großteil der Krankheitsbilder ist letal für männliche Betroffene (z.B. Incontinentia pigmenti)

Charakteristische Merkmale bei verschiedenen Erbgängen 5

• mitochondrialer Erbgang (mtDNA)

- Übertragung nur durch weibliche Betroffene, wobei das Risiko bis zu 100% beträgt in Abhängigkeit von Homoplasmie und Heteroplasmie
- Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen

Charakteristische Merkmale bei verschiedenen Erbgängen 6

• chromosomaler Erbgang

- Träger einer balancierten Chromosomenstörung können sowohl gesunde Nachkommen (mit normalem oder balanciertem Karyotyp) als auch unbalancierte Nachkommen (mit unbalanciertem Karyotyp) haben. Im Stammbaum findet sich dann manchmal eine scheinbar völlig regellose Verteilung von Betroffenen (oder Fehlgeburten/Totgeburten) beiderlei Geschlechts, die keinem klassischen Erbgang zugeordnet werden kann



Vielen Dank !

- 1 Das allgemeine Basisrisiko - also die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind eine angeborene Störung aufweist - beträgt etwa 5%.

Wie groß ist der Anteil, den lichtmikroskopisch erkennbare Chromosomenstörungen vom allgemeinen Basisrisiko ausmachen?
(Bitte kreuzen Sie **eine** Antwort an!)

- (A) ☐ etwa 100 %
(B) ☐ etwa 66 %
(C) ☐ etwa 25 %
(D) ☒ etwa 10 %
(E) ☐ etwa 5 %

- 2 Kurz nach der Geburt fallen Ihnen bei einem Neugeborenen eine deutliche Hypotonie, ein Brachycephalus, ein Herzgeräusch, nach außen oben schräg gestellte Lidachsen, ein Epikanthus, eine zwischen den Lippen vordringende Zunge und kleine dysplastische Ohren auf.

Um welches Krankheitsbild handelt es sich am ehesten?
(Bitte kreuzen Sie **eine** Antwort an!)

- (A) ☐ Trisomie 13
(B) ☐ Trisomie 18
(C) ☒ Trisomie 21
(D) ☐ Monosomie X
(E) ☐ Triple X