

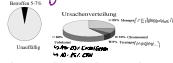
Genberatung



Genetische Ebenen

- Genotyp: Genom (bestimmte Basensequenzfolge)
- Phänotyp: äußeres Erscheinungsbild (basierend auf Genotyp)

Häufigkeit von Gendefekten



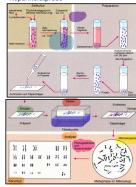
Ursachen für Gendefekte

- Während Schwangerschaft erworben
- Chromosomenstörung
- Veränderte Gene (Erbkrankheiten)
- Multifaktoriell (versch. Faktoren spielen Rolle, bsp. Heuschrecke)
- Unbekannt (meist Einzelfall)

Indikation für genetische Beratung

- Erkennung von Kind, Ratsuchenden, oder Familie
- Fehlgeburten
- Sterilität
- Strahlen-/Medikamenten vor & während SS
- Mütterliches Alter
- Blutsverwandtschaft (hohe Wahrscheinlichkeit wegen rezessiven Genen)
- Auffälliger Befund während SS

Chromosomenpräparation



- peripheres Blut entnehmen $\rightarrow$ zur Zellteilung anzuregen
- Colcemid vermindert Mitose $\rightarrow$ Chromosomen liegen frei
- Erhitzen
- Färben
- Mikroskopieren
- Fotografieren und Aufschneiden
- Analyse (Karyotyp finden)

FISH: 'Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung' $\rightarrow$ Gene werden markiert und können so leichter unterschieden/untersucht werden

Einteilung Chromosomenstörungen

a) Strukturelle Aberration

- Balanciert: Chromosom oder Chromosomenabschnitt auf ein anderes Chromosom transloziert $\rightarrow$ Gesamtmenge des Erbguts ändert sich nicht, deswegen keine Auswirkungen für Person
- Robertsonian Translocation ist unbalanciert! deswegen erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass Kinder unbalanciert
- Unbalanciert: quantitative Veränderung des Erbguts $\rightarrow$ Phänotypänderung

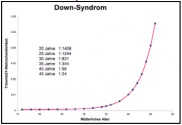
- Numerische Aberration (Fehlen oder doppeltes Vorkommen von Chromosomen; nicht auf Eltern zurück zu führen, sondern Fehler während Meiose)
- Monosomie (Chromosom mit einem Vorn)
- Trisomie (Chromosom mit drei Vornen)
- Tetraploid (Vervielfachung aller Chromosomen)

keine Elternuntersuchung notwendig

- Konstitutionell: Veränderung in Keimzellen $\rightarrow$ alle Körperzellen betroffen
- Ursache: kongenitale Anomalien und Entwicklungsstörungen
- Somaatisch: Störung erst nach Zygotenstadium $\rightarrow$ einzelne Gewebe betroffen

Moore: 50% Totgeburt, 5% Lebendgeborene, 0.5%

Down-Syndrom/Trisomie 21



Mit Anstieg mütterlichen Alters steigt die Wahrscheinlichkeit ein Kind mit Down-Syndrom zu kriegen exponentiell

- Symptome: Hypotonie (Muskelschwäche), Brachycephalie (Schädeldeformation), Herzgeräusch, Nach außen gestellte Ohrläppchen, Epikanthus (Augenfalte), kleine dysplastische Ohren
- Freie Trisomie Chromosom liegt frei in Zelle
- Translokationstrisomie: 2ter Chromosom hängt an einem anderen

Edwards-Syndrom/Trisomie 18

- Häufigkeit: 1 zu 3000
- Prognose: infaust (nicht zu heilen, leidet)
- Schwangerschaft: 95% Aborte
- Mortalität: 50% im 3. Monat, 86% im 1. J.

- Symptome: Psychomotorische Retardierung, niedriges Geburtsgewicht ($\sim$ 250g), Weiße ausladende Hinterkopf & kleiner Gesichtsschädel, Retrognathie (= Rücklage des Unterkiefers), tiefstehende duplizierte Ohren, Timpanoschisis (= Taubheit), typische Fingerstellung, Organfehlbildungen: Herz, Niere, Lunge, Magen

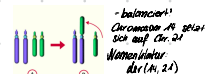


Patau-Syndrom/Trisomie 13

- Häufigkeit: 1 zu 5000-8000
- Sterblichkeit: 50% im 1. Monat
- Schwere psychomotorische Entwicklungsretardierung
- verminderte Geburtsgröße
- Multiple Fehlbildungen

- Symptome: Retrognathie, Polydactylie, dysplastische Ohren, Vorphäutdefekte, 2/16 Spalte, Anophthalmie, Holooprosenzephalie (Fehlbildung im Bereich des Vorderhirs & Gesicht)

Robertsonische Translocation



Risiko, ein behindertes Kind zu kriegen, hängt von den beteiligten Chromosomen und Geschlecht des Trägers ab

Chromosomenstörungen

- Allgemeine Prinzipien: Jede quantitative Abweichung vom diploiden Chromosomensatz ist suboptimal
- Chromosomenstörungen betreffen jedes Organismus
 - Klinischer Schweregrad abhängig von beteiligten Chromosomenabschnitten
 - Deletionen haben stärkere Auswirkungen als Duplikationen
 - Pränataler Beginn der Entwicklungsstörung
 - Entwicklungsrückschritte untypisch

a) Chromosomenstörungen pränatal

= Teil davon als er sein sollte

- Wachstumsretardierung (Differenz zwischen rechnerischen und sonographischer SSW)
- Erhöhter Mägenvolumen, Hydrops
- Fehlbildungen (Herzfehler, Hexadactylie...)
- Singuläre Nabelschnurarterie (= eine Nabelvene, 2. Arterie statt zwei)
- Displepanz zwischen Placenta und Föt (= Größenverhältnis passt nicht)

b) Chromosomenstörungen postnatal

- Menschen mit geistig und körperlicher Behinderung, Auffälligkeit im Wachstum und Pubertätsentwicklung, Anomalien im Genitalbereich
- Stenilität
- Habituelle Aborte, Totgeburt
- Tumore, Keimharn

Kasuistik

a) kranken Kind wird geboren
Folgende Familienanamnese:



Daraus folgt Chromosomenanalyse der Eltern notwendig!

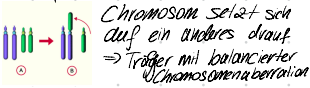
b) kranken Kind wird geboren
Folgende Familienanamnese:



Merke: keine Untersuchung Minderjähriger

Daraus folgt: Chromosomenanalyse der Eltern und der Großeltern

→ Befund: Robertsonse Translocation

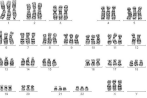


Chromosom setzt sich auf ein anderes drauf
→ Träger mit balancierter Chromosomenaberration

kann de novo oder familiär auftreten

Wiederholung einer RT hängt von beteiligten Chromosomen und Geschlecht des Trägers ab!

Triploide



von mütterlicher Alleleffekt!

- ca 80%: Dytynie (2 mütterliche haploide Sätze durch Inkorporation des Polkörperchens)
- ca 20%: Dianttrie (meist Disperme Befruchtung der Eizelle durch 2 Spermien)

Bei Dianttrie: große Placenta, fast normal großer Föt

Bei Dytynie: kleine Placenta und kleiner Föt

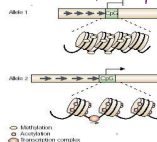
Pränatale Befunde: Syndaktylie (3-4 Finger, 2-3 Zehen), ungleich lange Finger und Zehen, variable Gesichtsmorphe...

Invasive Pränataldiagnostik

- Indikatoren: Auffälliger Ultraschall, Ersttrimester Test, Nicht-invasive Pränataltest, vorherige Schwangerschaft mit Chromosomenstörung, positive Familienanamnese für Chromosomenstörung, fetale Genvarianle, selten exzessives mütterliches Alter

- Möglichkeiten: Chorionzottenbiopsie, Mutterblutpunktion, Amniozentese, Fruchtwasseruntersuchung, Cordozentese, Nabelschnurpunktion

DNA-Methylierung



Nukleosomale Kondensation durch Deacetylierung und Methylierung
= Acetylgruppe wird abgebaut, Methylgruppe aufgebaut, Chromatin nicht mehr lesbar

Chromatinlockerung durch Acetylierung und Demethylierung
= Acetylgruppe aufbauen, Methylgruppe abbauen → Chromatin lesbar

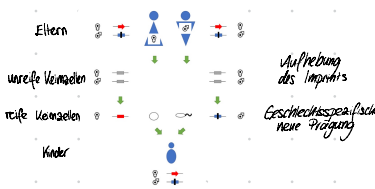
Epigeneome hängen von Umweltfaktoren (Diät, mütterliche Fütterung) beeinflusst

Genomisches Imprinting

- Form epigenetischer Vererbung
- Modifikation des Genoms ohne Änderung der DNA-Sequenz
- Prägung eines specien-eigenen Allels → unterschiedliche Expression der Allele in den somatischen Zellen der Nachkommen
- Regulation
- Entwicklungsprozess
- Witzen, "Konflikt-Theorie"

Genomisches Imprinting

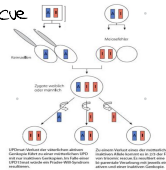
- epigenetischer Prozess, bei dem männl. und weibl. Keimbahnen spezifische Markierungen an best. chromosomalen Regionen hinterlassen
- Mitotisch stabil, bleiben während Entwicklung/Wachstum erhalten
- Unterschiedliche Markierungen führen zur Genexpression und Unterdrückung der Genexpression eines anderen Allels
- manche Gene werden nur vom mütterlichen, manche nur vom väterlichen Allel exprimiert



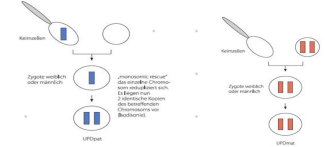
UPD: Uniparentale Disomie

- Beide Chromosome stammen von einem Elternteil
- Risiko steigt mit mütterlichem Alter
- Normalerweise bei Vererbung mit Imprinting: eine aktive und eine inaktive Genkopie
- Durch Fehler in Meiose ein aktives und zwei inaktive
- Isodisomie: Non-disjunction in zweiter Meioseitung
- Heterodisomie: Non-disjunction in erster Meioseitung

a) trisomic rescue



b) monosomic rescue



Prader-Willi-Syndrom

- Ursache: UPD/Smot, Deletion 15q11-13 pat
- Häufigkeit: 1:10.000
- Symptome als Säugling: massive Muskelschwäche (schwache)
 - später Adipositas
 - Hyperphagie (Fresschi)
 - dehnt Reifardierung
 - Neurosis

Angelman-Syndrom

- Ursache: UPD/Smot, Deletion 15q11-13 mat
- Häufigkeit: 1:10.000
- Symptome:
 - zunächst: unauffällig
 - später: „happy-pupple“
 - Mikrocephalie (kleiner Kopf)
 - Maximalspalte (unvollständiges Lachen)
 - Sprachentwicklungsverzögerung
 - Motorische Retardierung
 - ataktischer Gang
 - EEG-Veränderung
 - Epilepsie

Silver-Russell-Syndrom

- Ursache: UPD/Smot
- Symptome:
 - groß- und gest. retardierter Kinderwuchs
 - großer Hirnschädel
 - freies Gesicht
 - Körperasymmetrie
 - nur selten retardiert

Beckwith-Wiedemann-Syndrom

- komplexe Ursache, unklare Häufigkeit
- Symptome:
 - somatischer Gigantismus
 - Visceromegalie (Vergrößerung von Organen)
 - Neonatale Hypoglykämie
 - Ohrklappen
 - Makrognathie (Vergrößerung des Kiefers)
 - Omphalocele (Nabelhernie)
 - Stillprobleme
 - Ps. an 5. Wirtel

Charakteristische Merkmale bei verschiedenen Erbgängen (unklar ob Prüfungsrelevant, da nicht besprochen)

a) Autosomal-dominanter Erbgang

- Vererbung über mehrere Generationen
- Übertragung von Mann zu Mann möglich
- Männer und Frauen gleich häufig betroffen
- Risiko für Nachkommen 50%
- Reduzierte Penetranz und variable Expressivität
- Beispiele: Achondroplasie (Kleinwuchsform)
 - Häufigkeit: 1:20000

- Symptome:
 - Wachstumsstörung
 - großer Schädel
 - Hohlzahn
 - enges unteres Kiefergelenk
 - Diabetes
 - normale Intelligenz

Chorea Huntington

- Symptome:
 - Bewegungsstörung
 - organische Wesensänderung
 - psychotische Auffälligkeit: Demenz
 - Erkrankungsalter: 25-40 Jahre
 - Antipsychotika aufgrund CAG-repeats

b) autosomal-rezessiv

- typischerweise Erkrankung unter Geschwistern
- Männer und Frauen gleich häufig betroffen
- Erkrankung bei Kindern ausverheirateter Eltern häufiger
- Risiko dass Geschwister eines kranken Kindes ebenfalls krank werden 25%
- Kinder von betroffenen meistens gesund
- Beispiele: Mukopolysaccharidose

→ Häufigkeit: 1:2000-5000

Symptome:

- früher Stillen in Lunge, Infektionen
- Pancreasinsuffizienz
- Dysmorphie
- später zunehmender Sauerstoffmangel
- Herzinsuffizienz, Diabetes

c) X-Chromosomal-rezessiv

- Für gewöhnlich nur männlich Betroffene
- Schwestern eines Betroffenen gesund
- Töchter eines Betroffenen Überträgerinnen
- keine Übertragung von Mann zu Mann möglich
- Risiko für Kinder einer Überträgerin 50%

d) X-Chromosomal-dominant

- Übertragung von Betroffener Frau an Sohn und Tochter
- Mann nur an Tochter
- keine Übertragung von Mann zu Mann
- Beide Geschlechter betroffen, Frauen häufiger
- meisten Krankheitsfälle letal für Männer

e) Mitochondrialer Erbgang

- Geschlechter gleich häufig betroffen
- Übertragung nur durch weib. Betroffene
- Risiko bis zu 100%

f) Chromosomaler Erbgang

- Träger balancierter Chromosomenstörung
- kann gesunde (normaler oder balancierter Karyotyp) oder Kranke (unbalancierter Karyotyp) haben
- Im Stammbaum oft scheinbar regellose Verteilung von Betroffenen (oder Fehl-/Totgeburten) beider Geschlechter