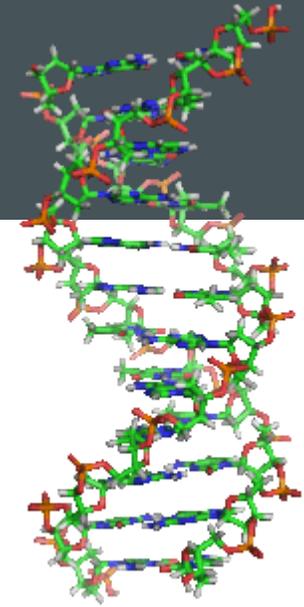

GENETISCHE SCHÄDIGUNGEN FEHLBILDUNGEN

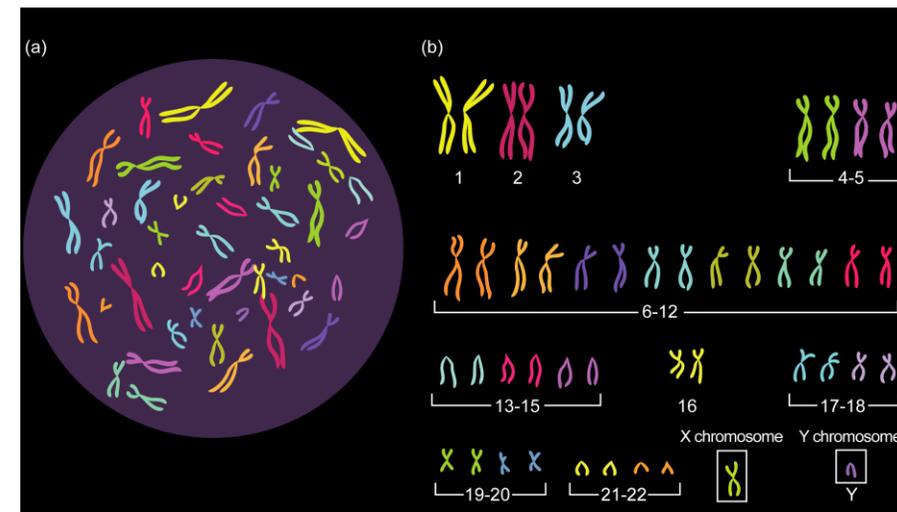
HAJNALKA RAJNAI



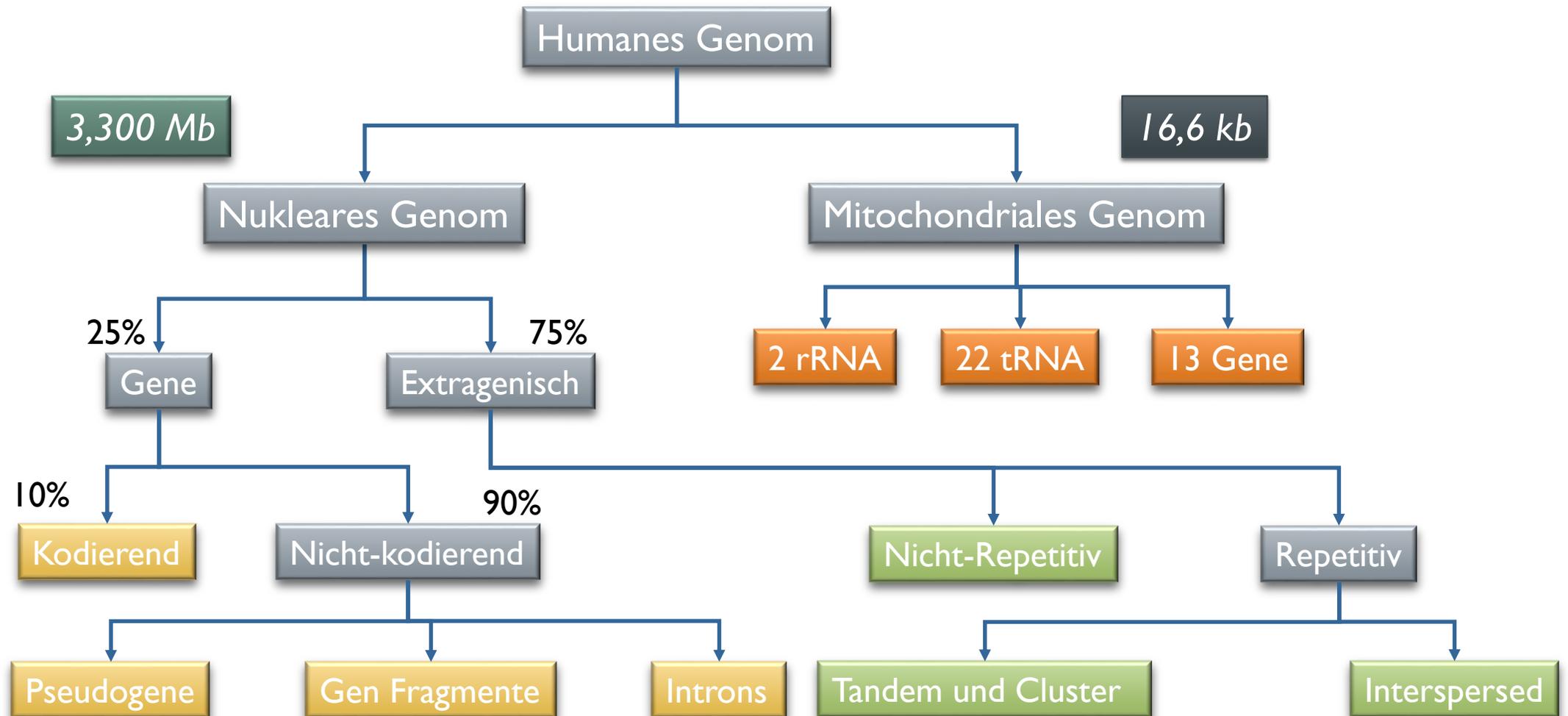
DAS MENSCHLICHE GENOM



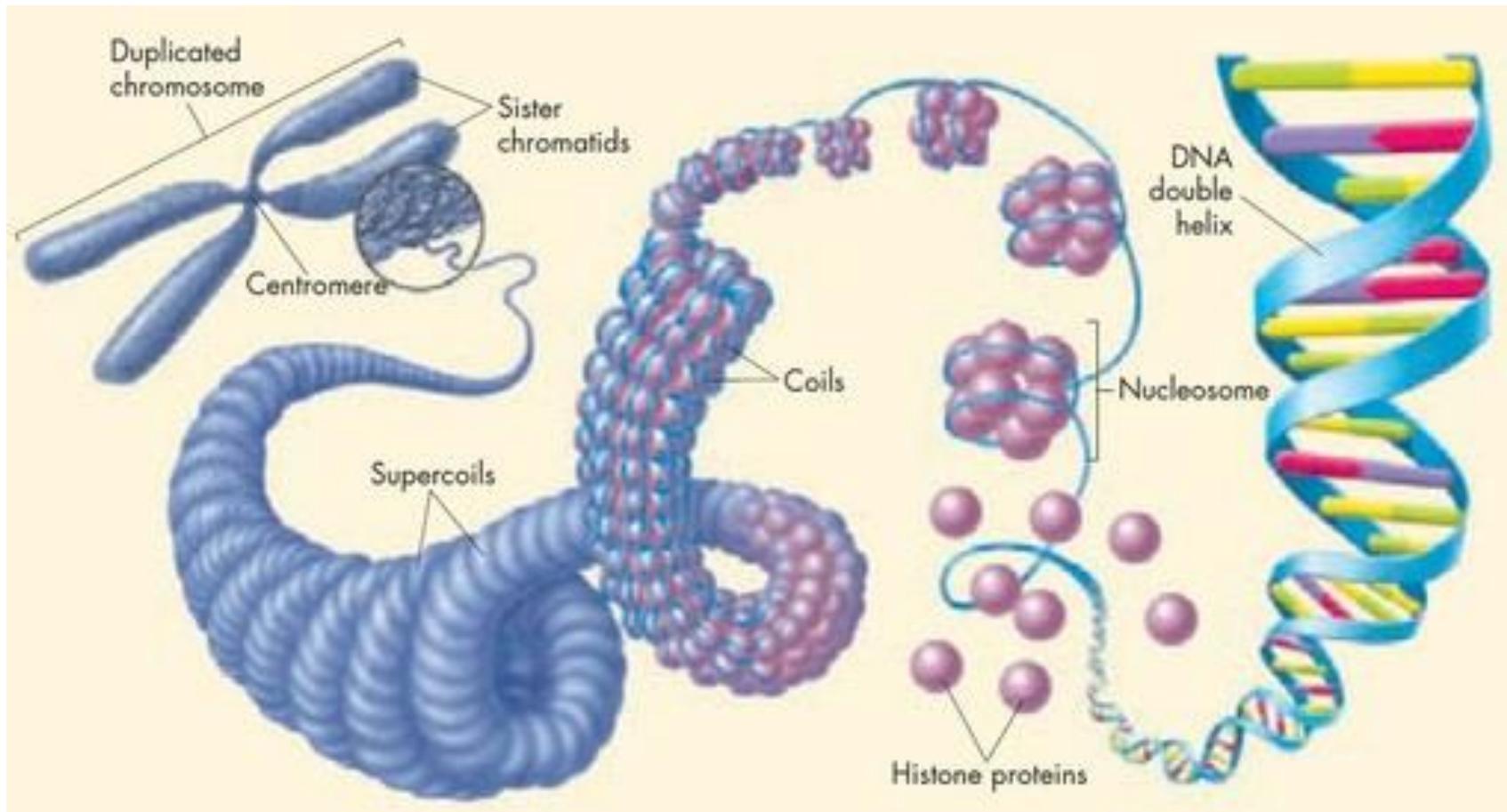
- HUGO – Humangenomprojekt
- ca. 3.3 Mrd. Basenpaare (haploid)
- 20,000-30,000 Gene
- Durchschnittliche Gengröße: 3000 Basenpaare.
- Nur ca. 2% kodierende DNA
- Für 50% der bekannten Gene ist die Funktion unbekannt
- 98% des Genoms non-kodierende DNA



ORGANISATION DES GENOMS



ORGANISATION DES GENOMES

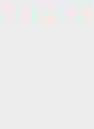


ART VON GENETISCHEN VERÄNDERUNGEN

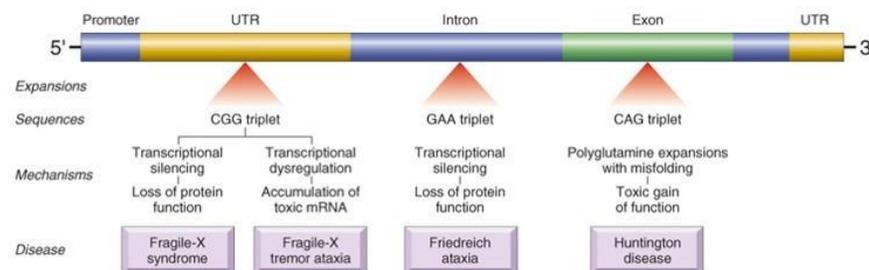
I. Mutationen von Protein-codierende Gene

- Punktmutationen / Substitution
 - *Insertion*
 - *Deletion*
- Trinucleotid repeat mutationen

Punktmutationen

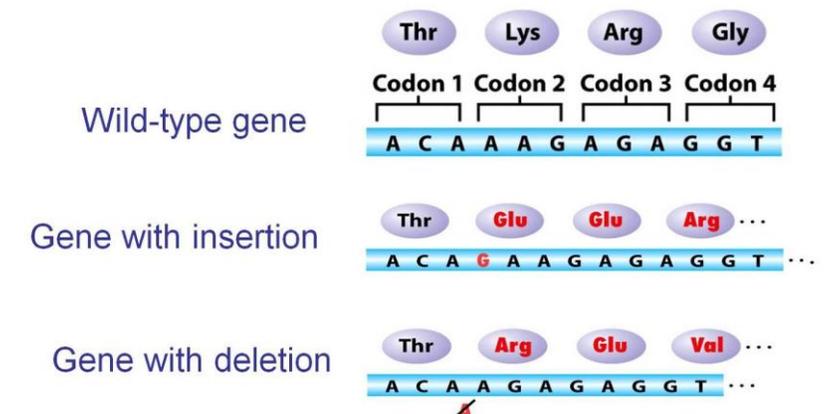
	No mutation	Point mutations		
		Silent	Nonsense	Missense
			conservative	non-conservative
DNA level	TTC	TTT	ATC	TCC
mRNA level	AAG	AAA	UAG	AGG
protein level	Lys	Lys	STOP	Arg
				

Trinucleotid repeat



Copyright © 2015 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. All rights reserved.

Frameshift mutationen

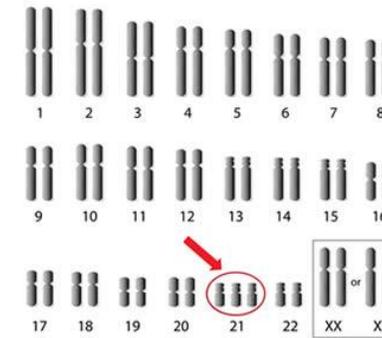


ART VON GENETISCHEN VERÄNDERUNGEN

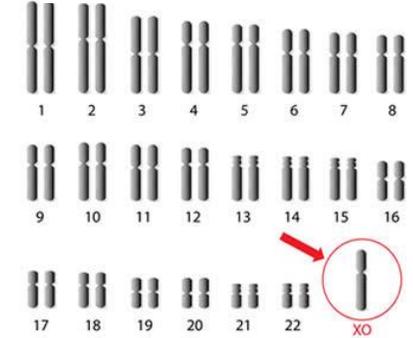
II. Chromosomale Veränderungen

- Zahlenmäßige Chromosomenänderungen
 - *Monosomien*
 - *Trisomien*
 -
- Strukturelle Veränderungen der Chromosomen
 - *Translokationen*
 - *Deletionen*
 - *Duplikationen*
 - *Insertion*
 - *Ringchromosomen*
 - *Inversionen*

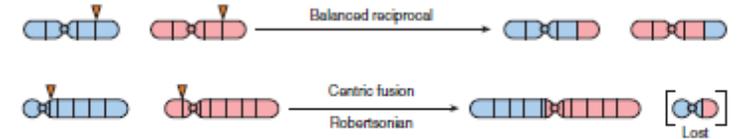
Down syndrom



Turner syndrom



TRANSLOCATIONS



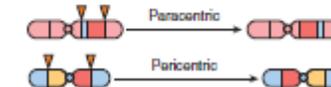
ISOCHROMOSOMES



DELETIONS



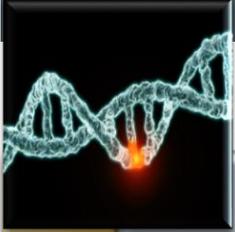
INVERSIONS



RING CHROMOSOMES



GENETISCHE ERKRANKUNGEN



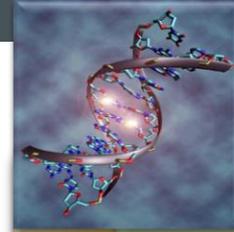
Monogene Erkrankungen

- **Autosomale Dominante**
 - Marfan syndrom
 - Ehlers Danlos syndrom
 - Familiäre Hypercholesterinämie
- **Autosomale Rezessive**
 - Cystische Fibrose
 - Phenylketonuria
 - Galactosemia
 - Lysosomale Speicherkrankheiten
 - Glykogen speicherkrankheiten
 - Hämochromatose
 - Wilson sy
- **X-chromosomal rezessive**
 - Muskeldystrophie des Typs Duchenne
 - Hämophilie A, B



Polygene Erkrankungen

- Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
- Diabetes mellitus, typ 2
- Adipositas
- Autoimmun Krankheiten
- Hypertonie
- Autismus



Atypische Erbgang

- **Trinukleotiderkrankungen**
 - Fragiles-X-Syndrom
 - Chorea Huntington
- **Imprinting Erkrankungen**
 - Angelman-Syndrom
 - Prader-Willi-Syndrom
- **Mitochondriale Erkrankungen**

MONOGENE ERKRANKUNGEN

Autosomale Dominante

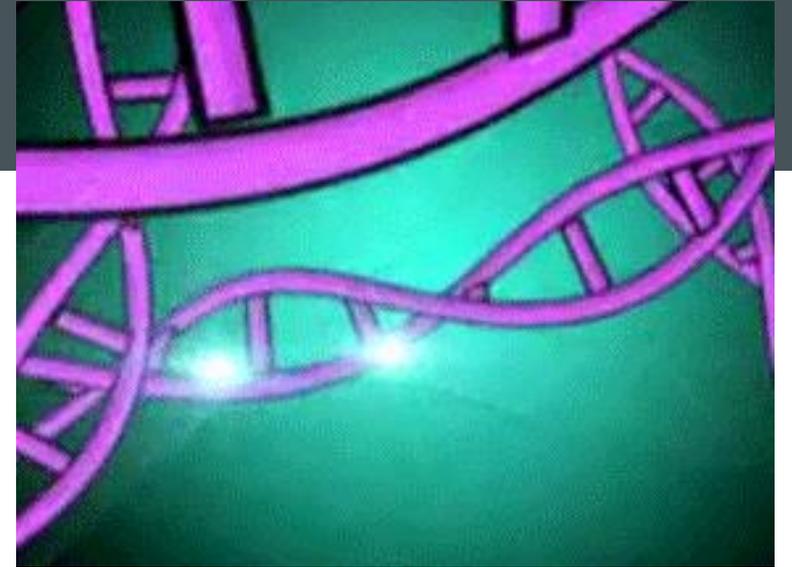
- Marfan syndrom
- Ehlers-Danlos syndrom
- Familiäre Hypercholesterinämie

• Autosomale Rezessive

- Cystische Fibrose
- Phenylketonurie
- Galactosämie
- Lysosomale Speicherkrankheiten
- Glykogen speicherkrankheiten
- Hämochromatose

• X-chromosomal rezessive

- Muskeldystrophie des Typs Duchenne
- Hämophilie A, B

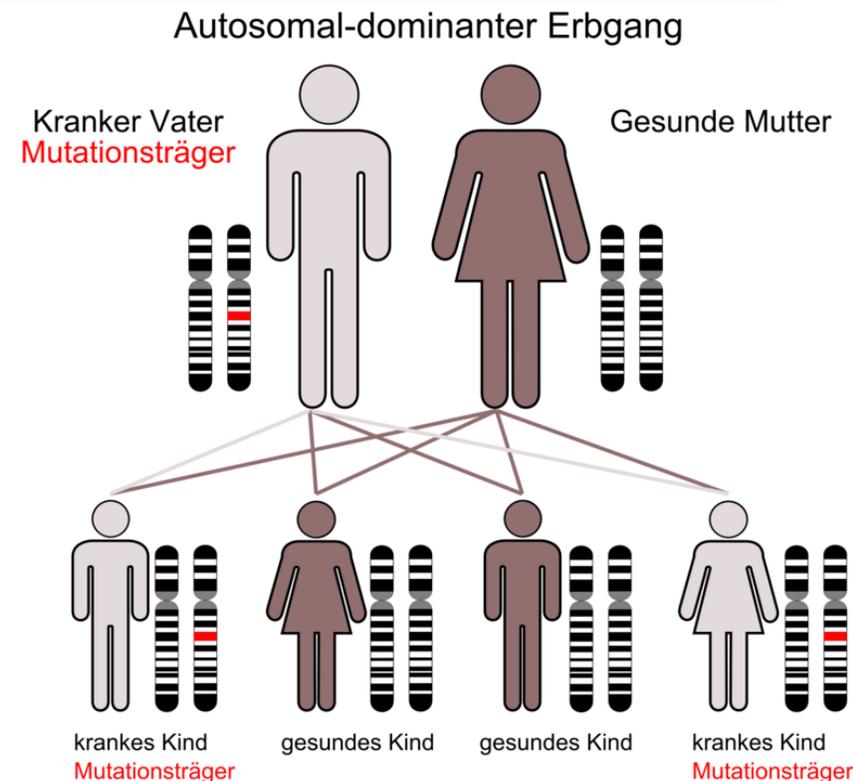


AUTOSOMALE DOMINANTE ERKRANKUNGEN

Dominante Vererbung liegt vor, wenn bereits die Anwesenheit der entsprechenden genetischen Information in einfacher Dosis genügt, um das Merkmal voll zur Ausprägung zu bringen.

Hauptkriterien bei autosomal-dominanter Vererbung

- Morphologische Fehlbildungen oder Anomalien und Störungen der Gewebestruktur sind häufig
- Die Übertragung erfolgt in der Regel von einem der Eltern auf die Hälfte der Kinder
- Der Phänotyp heterozygoter Genträger entspricht weitgehend dem homozygoten Genträger
- Beide Geschlechter sind gleich häufig erkrankt.
- Nachkommen merkmalfreier Personen sind merkmalfrei, wenn volle Penetranz herrscht.
- Sporadische Fälle beruhen bis auf seltene Ausnahmen (Keimzellmosaik) auf Neumutationen (bei schweren Erblichen oft über 50 % der Fälle).
- Viele autosomal-dominante Erkrankungen haben Häufigkeiten unter 1/10 000



MARFAN SYNDROM

- Mutationen im Gen **Fibrillin-1**
- 70% der Krankheitsfälle familiär; 30% Neumutationen
- Häufigkeit von 1:10.000

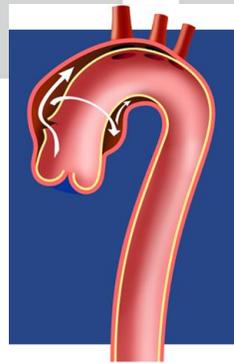
Skelettsystem

- Hochwuchs
- Arachnodaktylie
- Hyperelastizität der Gelenke
- Trichter-/ Kielbrust
- Verbiegungen der Wirbelsäule/Skoliosen
- Muskelhypotrophie



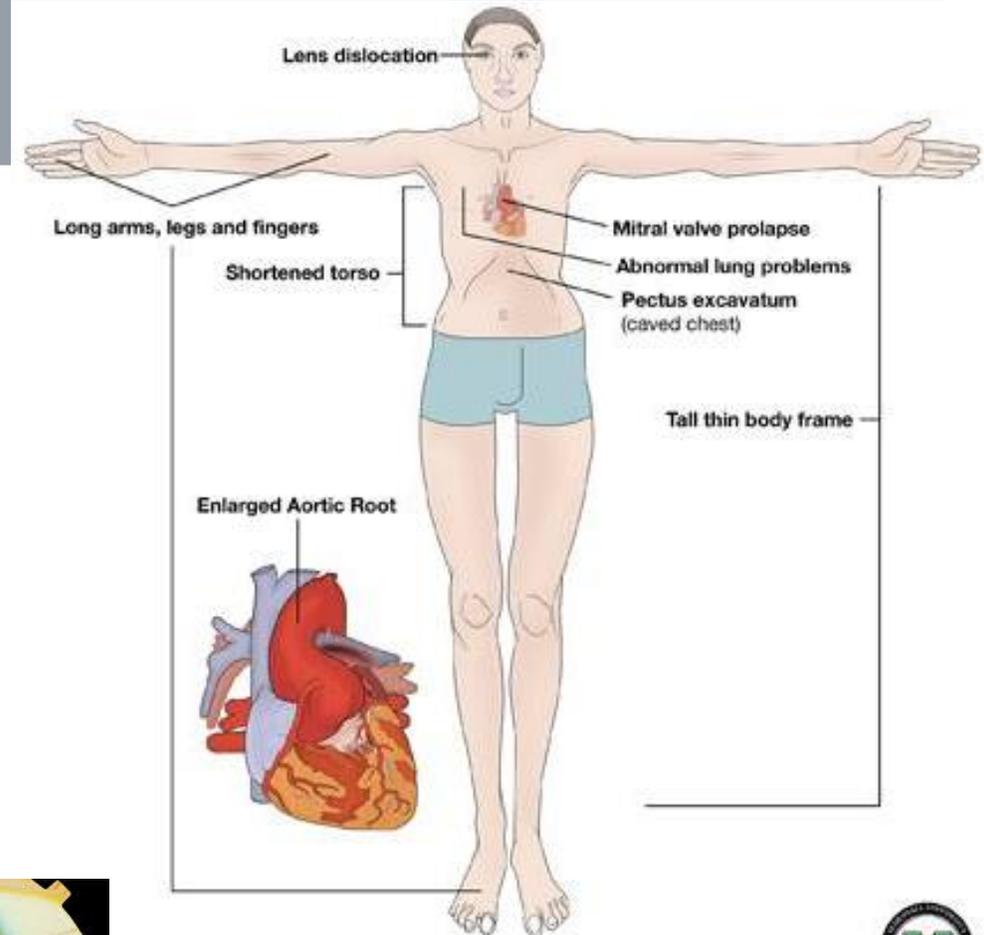
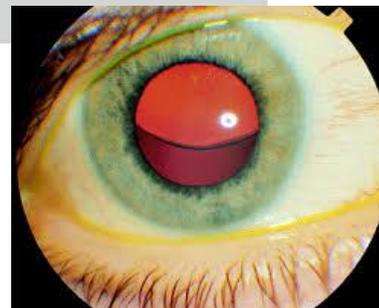
Herz-/ Gefäßsystem

- Mitralklappenfehler
- Aortendissektion



Augen

- Linsenluxation
- Kurzsichtigkeit
- Grauer und Grüner Star
- Netzhautablösung



EHLERS-DANLOS SYNDROM

- Meiste Formen AD
- Mutationen von verschiedenen **Kollagen genen**
- VI. typ
- Haut, Gefäße, Muskeln, innere Organe, Bänder, Sehnen



Tabelle 1: Übersicht über die Haupttypen laut Villefranche-Nosologie. Mod. nach [1].

EDS-Typ	Erbgang	Genetik	Klinik im Detail
Die klassischen Typen (früher Typ I und Typ II)	Autosomal dominant [1]	Gen: COL5A1 oder COL5A2 kodieren für Prokollagen Typ V und COL1A1 kodiert für Prokollagen Typ I [2]	Haut: Breite, atrophische Narben, starke Hautdehnbarkeit Gelenke: Hypermobil, aber weniger ausgeprägt als beim EDS vom hypermobilen Typ; molluskoide Pseudotumoren, subkutane Spherioide, leichte Gewebsbrüchigkeit Skelettsystem: Muskelhypotonie, Subluxationen Hämatologisch: Blutungsneigung Chirurgische Komplikationen: Postoperative Hernien [1]
Der hypermobile Typ (früher Typ III)	Autosomal dominant (in seltenen Fällen auch autosomal rezessiv) [7]	Bisher konnte nur bei unter 10 % der Betroffenen eine Mutation im TNXB-Gen festgestellt werden, die entweder zu einem Mangel des Proteins Tenascin X oder zu einer Haploinsuffizienz führt. Die Pathomechanismen sind kaum erforscht [7].	Muskeln und Skelettsystem: Osteoporose, Arthritis, starke Hypermobilität, chronischer Schmerz verschiedener Formen, Temporomandibuläre Dysfunktion Hämatologisch: Hämatomneigung und teilweise leicht verlängerte Blutungszeit, Mastzellaktivierungssyndrom Gastrointestinal: Funktionelle Darmerkrankungen Kardiovaskulär: Autonome Dysfunktion (am häufigsten POTS), Aortenwurzelarterienverengungen seltener und meist ohne Risiko von Dissektionen, Mitralklappeninsuffizienz Haut: Seidig, weich, sonst geringe Hautbeteiligung [7, 9]
Der vaskuläre Typ (früher Typ IV)	Autosomal dominant [1]	COL3A1, das das Protein Prokollagen Typ III kodiert [2]	Gefäße: Lebensbedrohliche Komplikationen wie Organrupturen und Aneurysmen kommen häufig vor. Insgesamt ist die Gefäßproblematik hier am stärksten ausgeprägt; Sinusfisteln Skelettsystem: Akrogerie, Hypermobilität der kleinen Gelenke, Klumpfuß, charakteristische Gesichtsmerkmale Haut: Stark durchscheinend Pneumothorax [1, 8]
Der kyphoskoliotische Typ (früher Typ VI)	Autosomal rezessiv [1]	Gen: PLOD1 führt zu einem Enzymmangel der Lysylhydroxylase [2]	Skelettsystem: Starke Muskelhypotonie bei Geburt, Skoliose bei Geburt und auch weiterhin progressiv, marfanoider Habitus, Osteopenie, Hypermobilität der Gelenke Augen: Sklerale Brüchigkeit und Rupturen des Augapfels, Mikrokornea Gefäßsystem: Arterielle Rupturen Haut: Gewebsbrüchigkeit und atrophische Narben Hämatologisch: Blutungsneigung [1, 8]
Der Arthrochalasie-Typ (früher Typ VII)	Autosomal dominant [1]	Mutation auf dem Exon 6 des COL1A1 oder COL1A2 führt zu einer Störung des Prokollagens Typ I [2]	Skelettsystem: Starke Gelenkhypermobilität mit häufigen Subluxationen, kongenitale beidseitige Hüftdislokationen, Muskelhypotonie, Kyphoskoliose, milde Osteopenie Haut: atrophische Narben und Hautbrüchigkeit Hämatologisch: Blutungsneigung [1, 8]
Der Dermatosparaxis-Typ (früher Typ VIII)	Autosomal dominant [1]	Mangel an Prokollagen-I-N-Proteinase Gen: ADAMTS2 [2]	Haut: Starke Hautbrüchigkeit, schlaffe, redundante, weiche, teigige Haut Hämatologisch: Blutungsneigung Skelett: Kurze Statur Augen: Blaue Sklera Große Hernien [1, 8]

FAMILIÄRE HYPERCHOLESTERINÄMIE

- Verschiedenen Genmutationen **LDL-LDL receptor**
- Gleichem Phänotyp
- Prävalenz etwa 1:500

Herz-/ Gefäßsystem

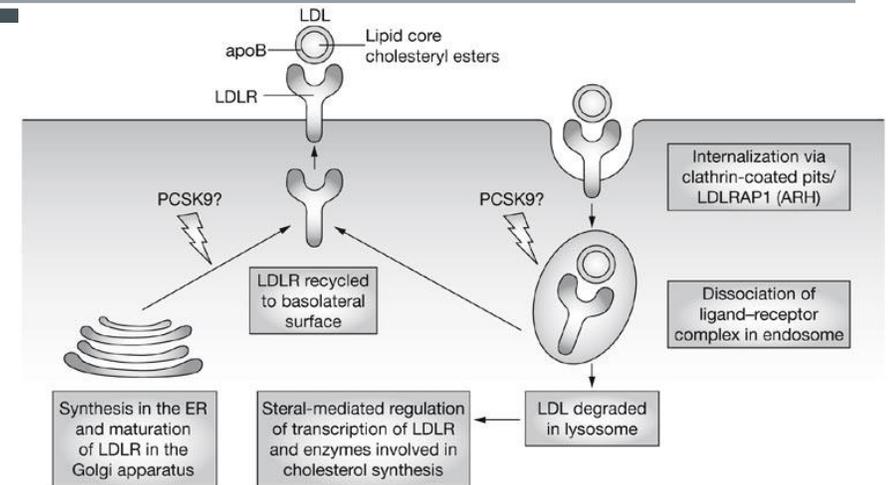
- Atherosclerose
- Herzinfarkt
- Stroke
- Peripherer Verschlusskrankheit
- Aortenstenose

Haut

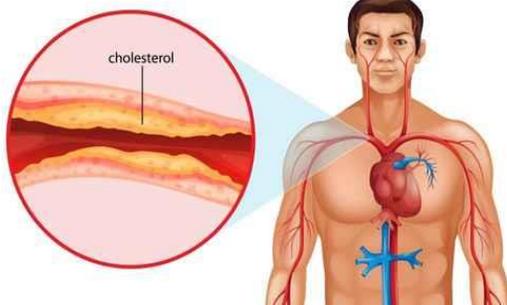
- Tendinösen Xanthomen
- Kutane Xanthomen

Augen

- Cholesterin Ablagerungen



Cholesterol Blocking Artery



5 Mutationsklassen :

- Class I Fehlen der Receptorsynthese
- Class II Retention im endoplasmatischen Retikulum
- Class III Kein LDL- -LDL Receptor bindung
- Class IV Kein Receptor internalization
- Class V Receptor-LDL complex – Permanente Bindung

MONOGENE ERKRANKUNGEN

Autosomale Dominante

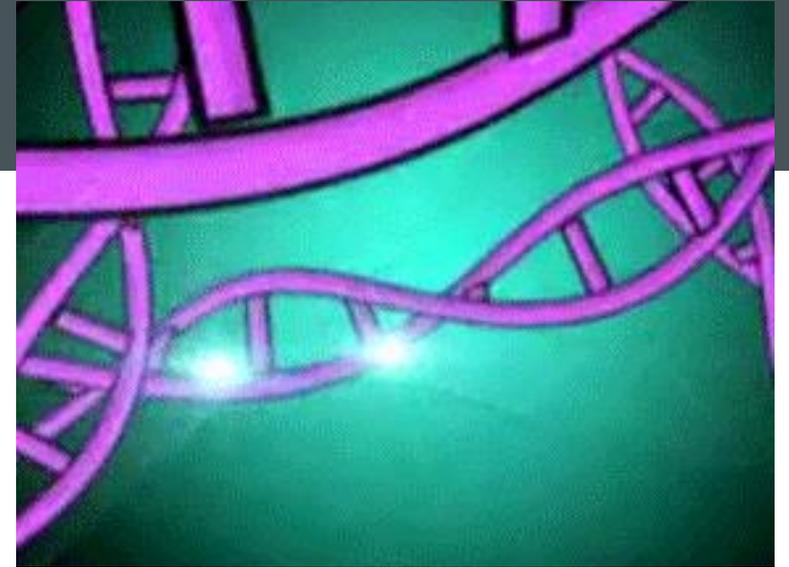
- Marfan syndrom
- Ehlers-Danlos syndrom
- Familiäre Hypercholesterinämie

• Autosomale Rezessive

- Cystische Fibrose
- Phenylketonurie
- Galactosämie
- Lysosomale Speicherkrankheiten
- Glykogen Speicherkrankheiten
- Hämochromatose

• X-chromosomal rezessive

- Muskeldystrophie des Typs Duchenne
- Hämophilie A, B

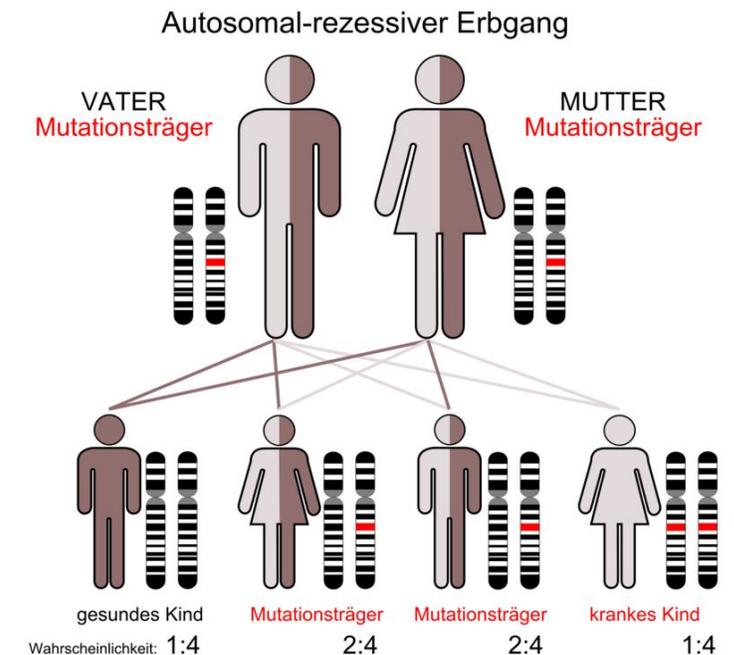


AUTOSOMALE REZESSIVER ERKRANKUNGEN

Bei autosomal rezessivem Erbgang tragen die Eltern zwar genetisch den Defekt, er drückt sich jedoch phänotypisch nicht aus, da die Wirkung des betreffenden Gens im Vergleich zum normalen, nicht krankhaften Allel rezessiv ist. Eltern, die beide heterozygot für ein AR Leiden sind, werden entsprechend dem 2. Mendelschen Gesetz zu 25% homozygot kranke Kinder bekommen.

Hauptkriterien bei autosomal-rezessiver Vererbung

- Nur homozygote Genträger erkranken.
- Beide Geschlechter sind gleich häufig erkrankt.
- Stoffwechselstörungen, speziell Enzymdefekte sind häufig.
- 25% der Kinder ist homozygot gesund, 50% heterozygot phänotypisch gesund, 25% krank.
- Die Mehrzahl der Krankheitsfälle tritt anscheinend sporadisch auf, da die heutigen Familien wenige Kinder haben.
- Häufigkeit erhöht sich bei Verwandtenehen.
- Viele autosomal-rezessive Gene haben Häufigkeiten zwischen 1/100 und 1/100, homozygote Krankheiten zwischen 1/10000 bis 1/1000000.



CYSTISCHE FIBROSE/ MUKOVISZIDOSE

- Häufigste vererbare Stoffwechselerkrankung der Kaukasier
- Inzidenz : 1 : 3000 - 4000 Geburten
- CFTR Mutationen /Cloridkanal/ - CFTR deltaF508

Obere Atemwege/ Lungen

- chronischem Husten
- Bronchiectasien
- Lungenentzündungen
 - *Pseudomonas*
 - *Burkholderia*
- Lungeninsuffizienz
- Lungenfibrose

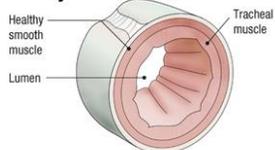
Verdauungstrakt

- Mekoniumileus
- Mangelernährung
- Fibrosierung der Bauchspeicheldrüse
- Diabetes mellitus
- Leberzirrhose

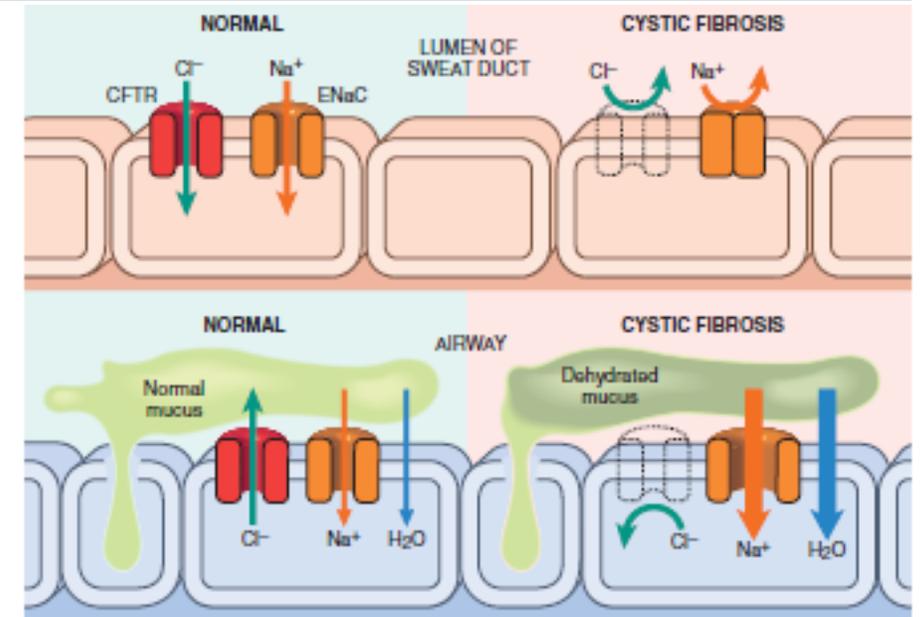
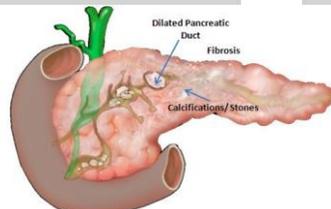
Andere Organe

- Osteoporose
- kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens
- Konzentrierte Schweiß

Healthy



Cystic fibrosis

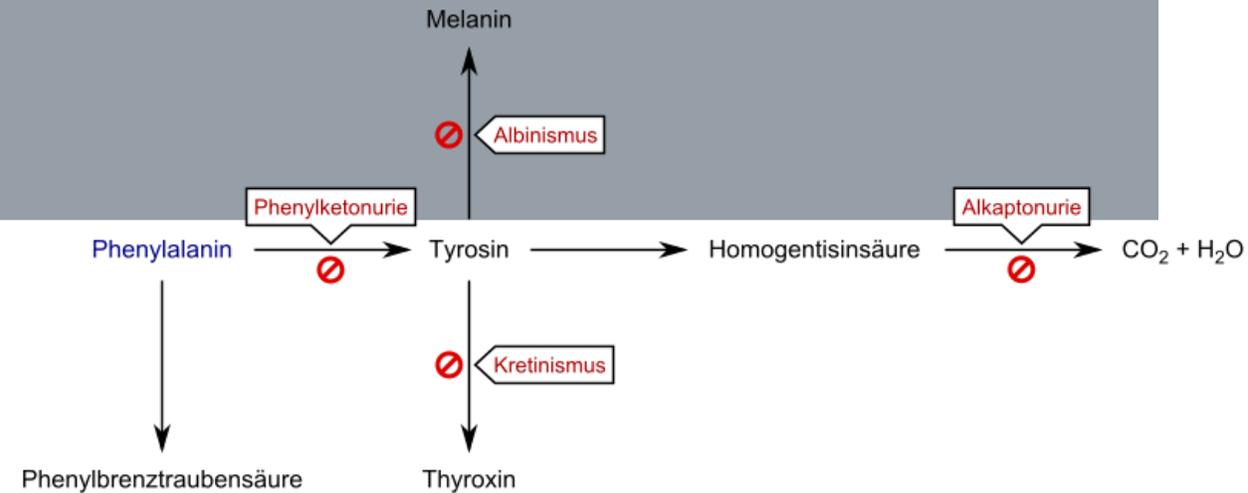


5 Mutationsklassen:

- I. Fehlen der Synthese von CFTR
- II. Retention und Destruktion von CFTR im endoplasmatischen Retikulum
- III. Anormale Antwort auf Aktivierungssignale des CFTR
- IV. Veränderung der Leitfähigkeit und der Ionensekretion
- V. Normale Synthese, aber quantitativ vermindert CFTR

PHENYLKETONURIE

- Stoffwechselerkrankung
- Inzidenz von etwa 1:8000 Geburten
- fehlenden Phenylalaninhydroxylase (PAH) (12q del)

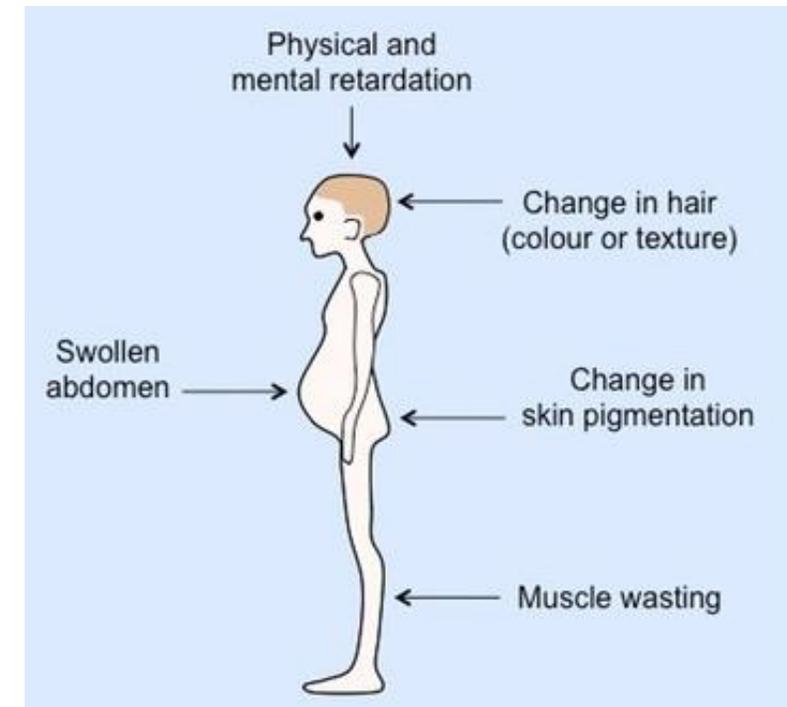


CNS

- Mikrozephalie
- geistigen Behinderung (IQ 20)
- symptomatische Epilepsie
- Hyperaktivität
- Selbstverstümmelungstendenzen
- Muskelhypotrophie

Nicht CNS

- ekzemähnliche Hautveränderungen
- allgemeine Übererregbarkeit
- ataktischen Gangbild



GALAKTOSAMIE

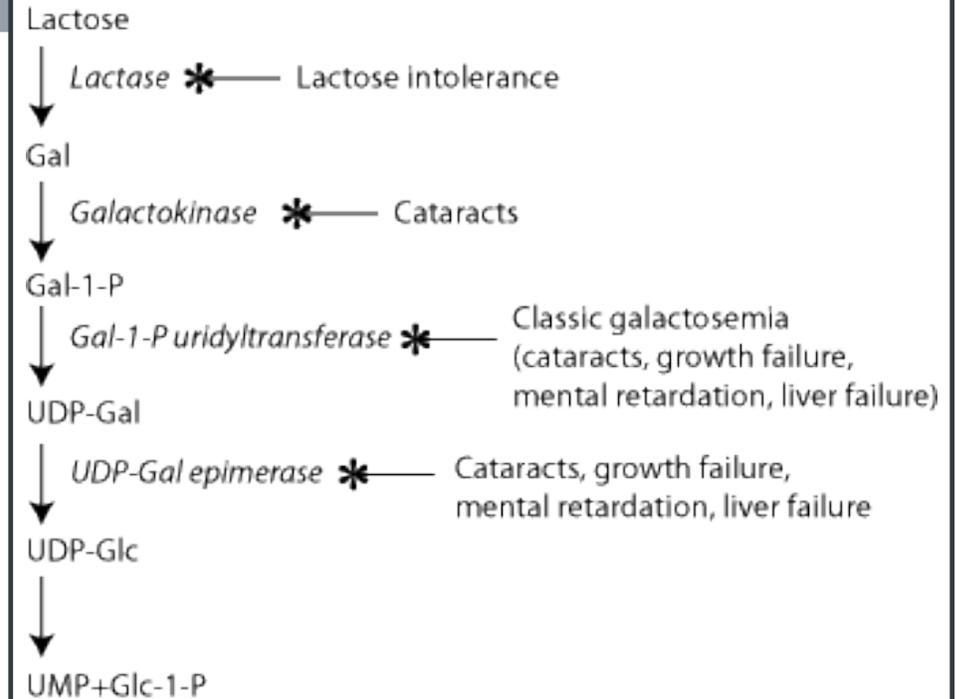
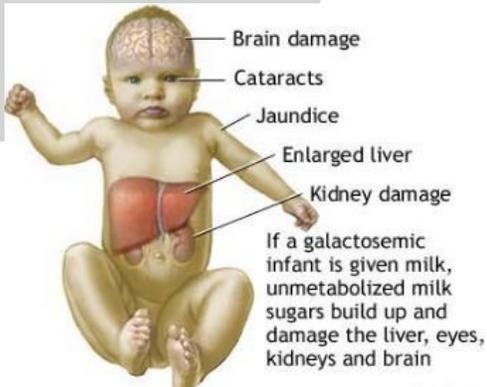
- Stoffwechselerkrankung
- Inzidenz von etwa 1:40.000 Geburten
- Mutation ins Galaktose Stoffwechsel

CNS

- geistigen Behinderung
- Motorische Entwicklungsstörung
- Sprachentwicklung verzögert
- Verhaltensstörungen

Nicht CNS

- Linsentrübung (Cataract) - Erblindung
- Leberversagen - Chirrose
- Hämolyse – Anämie

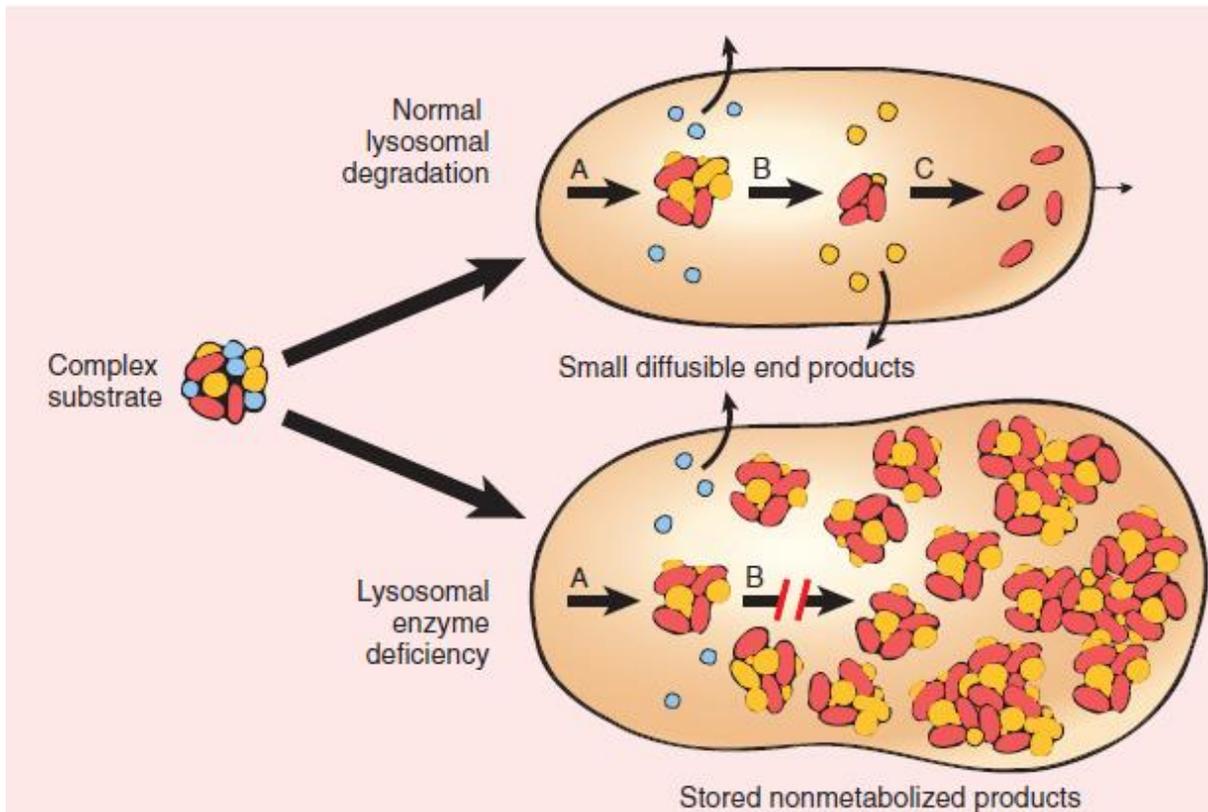


3 Mutationsklassen :

- Galaktosämie Typ I - Galaktokinase (GALK)
- Galaktosämie Typ II - Galaktose- 1- Phosphat- Uridyl- Transferase(GALT)
- Galaktosämie Typ III - UDP- Galaktose-4- Epimerase(GALE)

LYSOSOMALE SPEICHERKRANKHEITEN

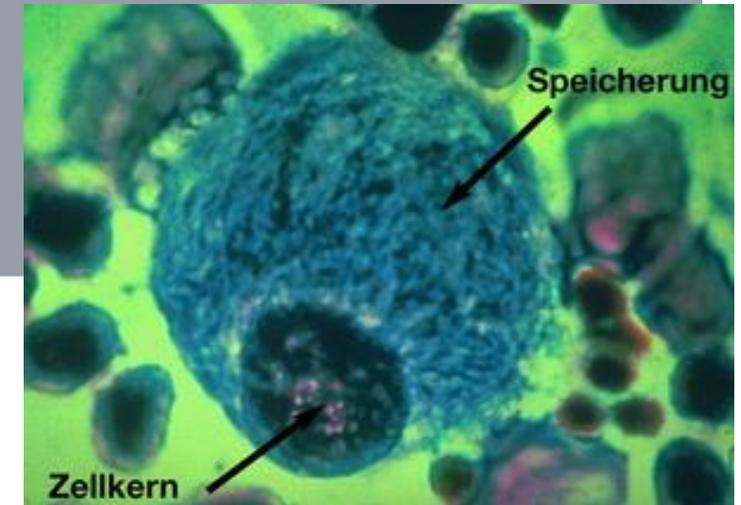
- Defekte im intrazellulären, lysosomalen Abbau
- Inzidenz von etwa 1:8.000 Geburten



Krankheit	MIM	Protein-Defekt	Typische klinische Manifestation
Mb. Gaucher	606463	β -Glukozerebrosidase	Knochenveränderungen und -schmerzen (Gaucher-Krisen), Hepatosplenomegalie, Panzytopenie, (neurologische Symptome)
Mb. Pompe (Glykogenspeicherkrankheit Typ 2)	232300	Saure α -Glukosidase	Proximale Muskelschwäche und -atrophie, Ateminsuffizienz, Kardiomyopathie
Mb. Fabry	301500	α -Galaktosidase	Akrale Schmerzen (Fabry-Krisen) und Parästhesien, Angiokeratome, korneale Veränderungen, Proteinurie, Niereninsuffizienz, kardiale Beteiligung, Arrhythmien, zerebrovaskuläre Komplikationen, Insulte
MPS I (IH Hurler, IS Scheie)	607014–607016	α -Iduronidase	IH: Knochenveränderungen, Dysostosis multiplex, typische Facies (Hurler), neurologische Symptome, Hepatosplenomegalie IS: Gelenksteifigkeit, -schmerzen, Aortenklappenstenose, korneale Trübung
MPS II (Hunter)	309900	Iduronat-Sulfatase	Typische Facies, Hepatosplenomegalie, Kleinwuchs
MPS VI (Marotiaux-Lamy)	253200	N-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatase	Knochen-/Gelenksveränderungen, Kleinwuchs, pulmonale und kardiale Beteiligung
Niemann-Pick B	607808	Sphingomyelinase	Hepatosplenomegalie, kirschröter Fleck der Retina, Ateminsuffizienz, Pneumonie, neurologische Störungen
Niemann-Pick C	257220	Cholesterin-Transporter	Neonataler Ikterus, Hepatosplenomegalie, Verhaltensstörungen, Ataxie und andere neurologische Störungen, vertikale supranukleäre Blickparese
GM2-Gangliosidose (Tay-Sachs; Sandhoff)	606869, 606873	β -Hexosaminidase A bzw. B	Neurologische Symptome, Hepatosplenomegalie, Pneumonie, kirschröter Fleck der Retina

MORBUS GAUCHER

- Inzidenz von etwa 1:70.000 Geburten
- verminderte Aktivität der β -Glukozerebrosidase



Typ 1 nicht-neuronopathische Form

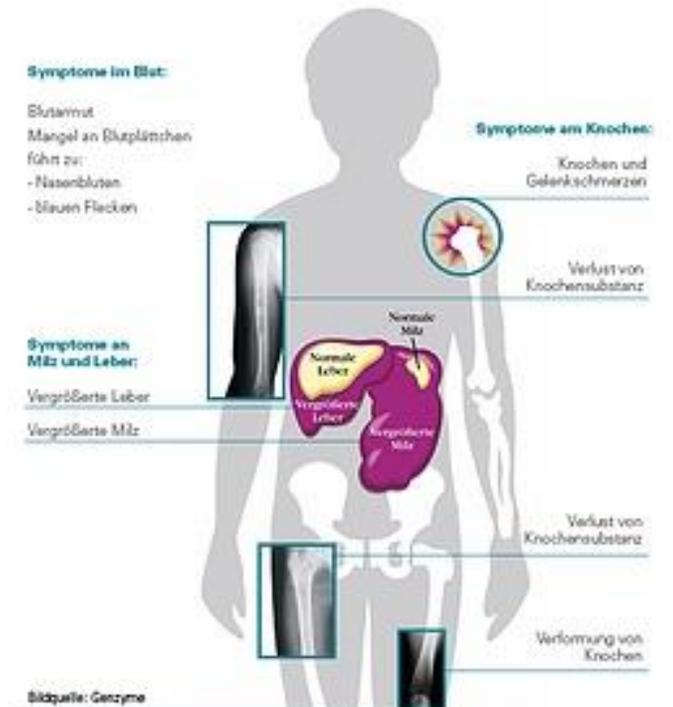
- > 90 % aller Fälle
- Hepatosplenomegalie
- hämatologische und Knochenmanifestationen
- Beteiligungen von Lunge, Herz und Niere sind möglich

Typ 2 akut-neuronopathische

- 2-3 Lebensmonat
- Dysphagie
- Augenmuskellähmung
- Krampfanfälle
- Zerebrale Abbauprozess
- Hepatosplenomegalie

Typ 3 chronisch- neuronopathische

- Kindesalter
- Myoklonen
- Encephalopathie
- Parkinson Symptomatik
- Blutungsneigung
- Hepatosplenomegalie

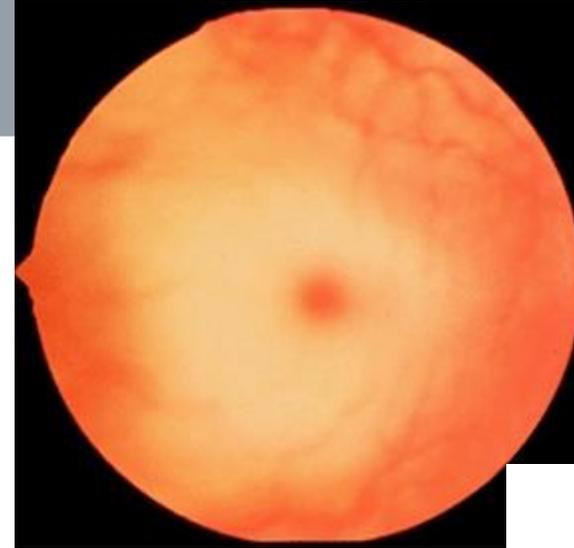


TAY-SACHS-SYNDROM

- Inzidenz von etwa 1:200.000 Geburten
- verminderte Aktivität der Hexosaminidase

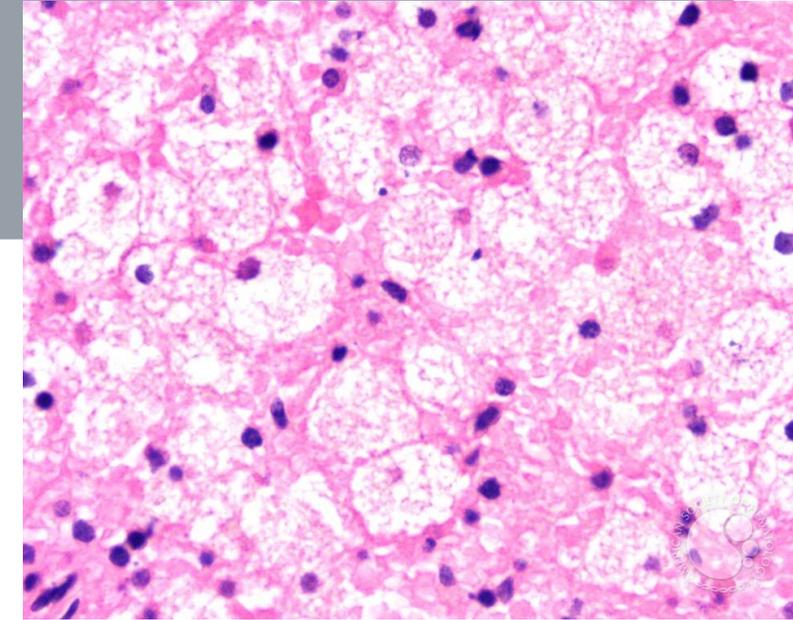
Symptome

- Kirschröter Fleck auf der Makula bei über 95 % der Patienten
- Zunehmende Muskelschwäche nach dem dritten Lebensmonat
- Psychomotorischer Abbau, Verlust des Sitz- und Stehvermögens
- Zunehmende Schwerhörigkeit, Blindheit, Paresen sowie Spasmen
- Puppenartiges Gesicht
- Demyelinisierung



NIEMANN-PICK-KRANKHEIT

- Inzidenz von etwa 1:220.000 Geburten
- Defekt des Enzyms Sphingomyelinase



Typ IA akute infantile neuropathische Form

- im Alter von 3-4 Monaten
- neurologischen Abbau
- Verlust des sozialen Kontaktes
- Taubheit,
- Blindheit
- Spastik

Typ IS chronisch-viszerale Form

- Milder Verlauf
- Hepatomegalie
- Lungebeteiligung
- Keine ZNS-Beteiligung

Typ C

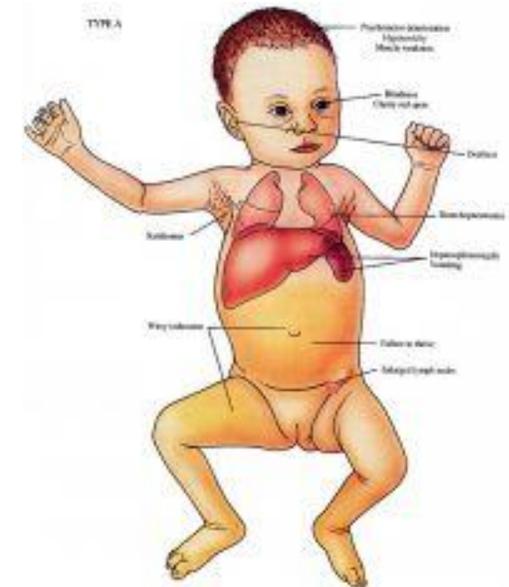
- Supranukleäre Blickparese
- Zerebelläre Ataxie

Advanced stage



The patient can no longer look up or down

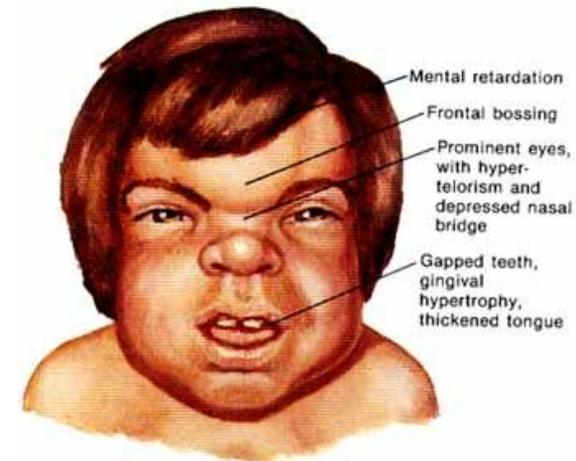
In the final stage, the voluntary saccades, the horizontal saccades and eye movements with pursuit are all altered.



MUKOPOLYSACCHARIDOSEN

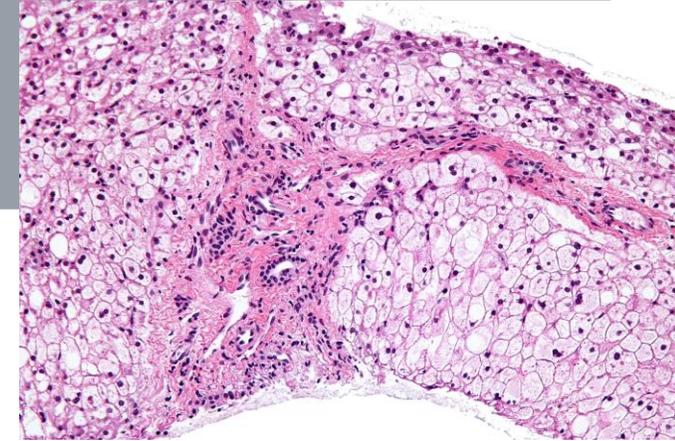


- Inzidenz von etwa 1:200.000 Geburten
- Störungen des enzymatischen Abbaus der sauren Mukopolysaccharide (Glykosaminoglykane)



Variante	Defektes Enzym	Klinische Merkmale
Morbus Hurler	α -L-Iduronidase	Dysmorphie (Gargoylismus), kognitive Retardierung, Skelettfehlbildung (Dysostose), Hornhauttrübung, Minderwuchs, Hernien, Hepatomegalie
Morbus Scheie	α -L-Iduronidase	geistig nicht eingeschränkt, Skelettfehlbildung (Dysostose), Hornhauttrübung, Herzklappenfehler
Hunter-Syndrom	Iduronat-2-Sulfatase	mäßige kognitive Retardierung, Skelettfehlbildung (Dysostose), erhebliche somatische Veränderungen, frühe Gehörlosigkeit

GLYKOGENSPEICHERKRANKHEIT

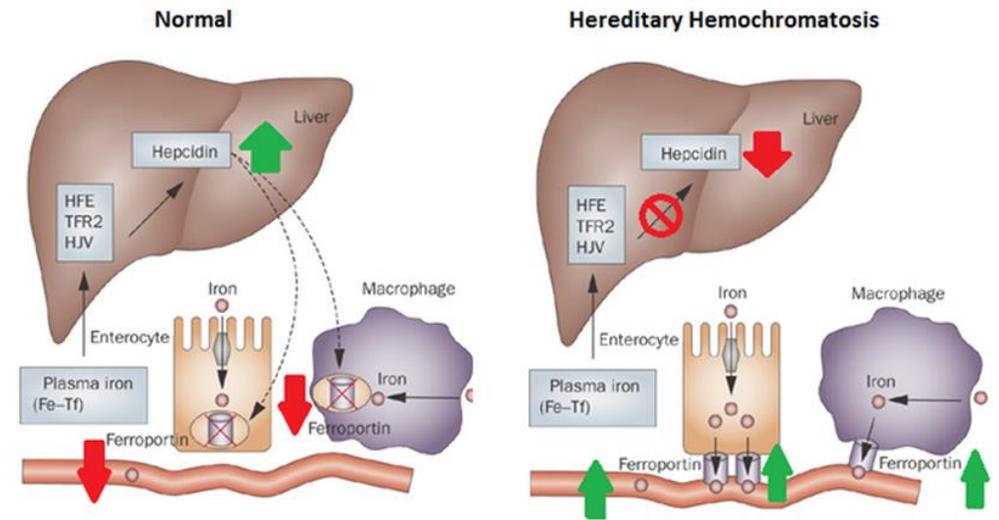


- Inzidenz von etwa 1:20.000 Geburten
- die Synthese als auch der Abbau von Glykogen (und damit die Glucosehomöostase) können betroffen sein

Variante	Defektes Enzym	Klinische Merkmale
Morbus von Gierke	Glucose-6-Phosphatase	Beim Säugling mit einer Hypoglykämie und Azidose. Hepatomegalie, Muskelschwäche und eine Wachstumsverzögerung. Kein Glykogenablagerung im Muskeln
Morbus Pompe	Lysosomale α -Glucosidase	Ersten Lebensjahr tödlich hypertrophen Kardiomegalie. Jugendlichen und erwachsenen Patienten Muskelschwäche besonders der Atemmuskulatur und Skelettmuskulatur
Morbus Andersen	1,4- α -Glucan-verzweigendes Enzym	Hepatomegalie mit rascher Progredienz zur Leberzirrhose mit portaler Hypertension und konsekutiver Splenomegalie sowie Ösophagusvarizen
Morbus McArdle	Glykogenphosphorylase des Muskels	erminderte Belastbarkeit der Muskulatur (Myasthenie), Muskelschmerzen (Myalgien), Muskelversteifungen und Krämpfe

HÄMOCHROMATOSE

- HFE, früher HLA-H Cys282Tyr Mutation – 6 chr.
- Ein angeborener Gendefekt führt im Dünndarm zur erhöhten Eisenaufnahme aus der Nahrung.



Leberschäden

- Lebervergrößerung
- Leberfibrose
- Spätstadium Leberzirrhose
- erhöhtem Risiko Leberzellkarzinoms

Herz

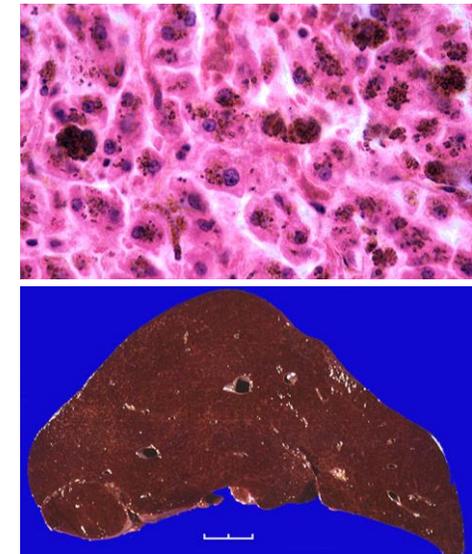
- Kardiomyopathie durch Eisenablagerungen in den Herzmuskel
- Herzrhythmusstörungen

Pancreas

- Fibrose
- Diabetes

Hautveränderungen

- dunkle Pigmentierung an sonnenexponierter Haut
- aschgrauer oder bronzefarbiger Hauteint



MONOGENE ERKRANKUNGEN

Autosomale Dominante

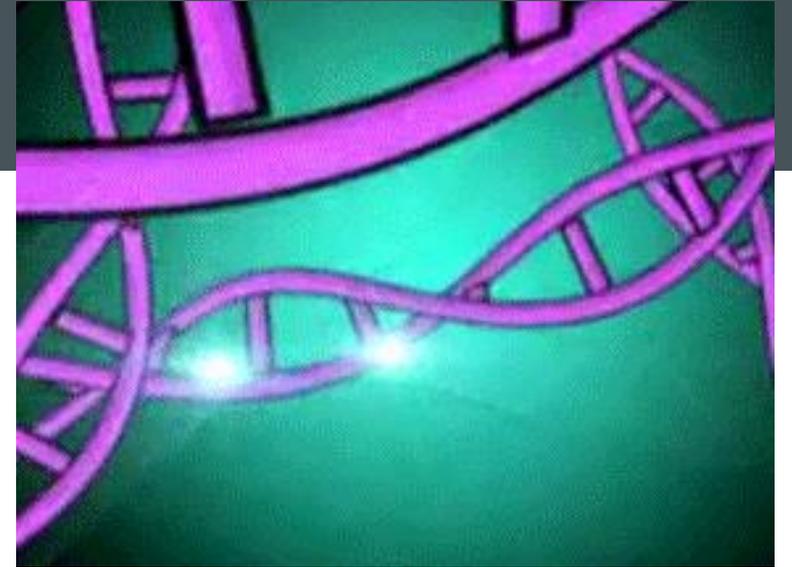
- Marfan syndrom
- Ehlers-Danlos syndrom
- Familiäre Hypercholesterinämie

• Autosomale Rezessive

- Cystische Fibrose
- Phenylketonurie
- Galactosämie
- Lysosomale Speicherkrankheiten
- Glykogen Speicherkrankheiten
- Hämochromatose

• X-chromosomal rezessive

- Muskeldystrophie des Typs Duchenne
- Hämophilie A, B

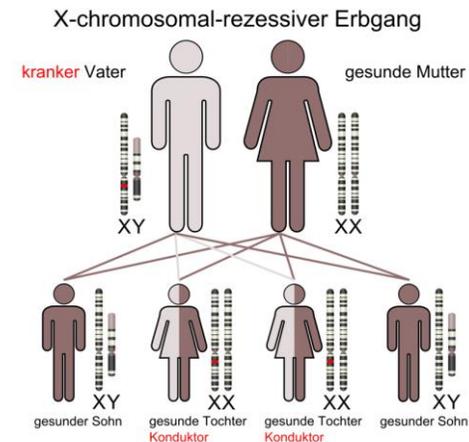
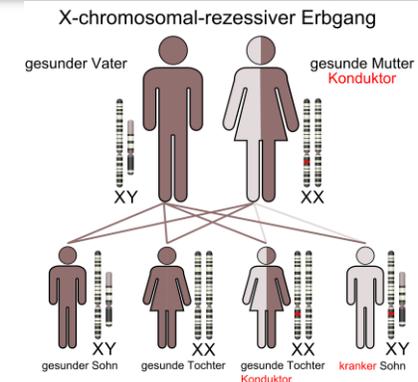


X-CHROMOSOMAL REZESSIVER ERKRANKUNGEN

Ein rezessives Gen, das auf dem X-Chromosom liegt, wird Phenotypisch beim Mann manifestieren, da er im gegensatz zum weiblich Geschlecht kein zweites normalis Gen besitzt.

Hauptkriterien bei X-chromosomal-rezessiver Vererbung

- Die Übertragung erfolgt nur alle gesunden Töchter kranker Väter und über die Hälfte der gesunden Schwester kranker Männer.
- Besonders bei seltenen Leiden erkranken fast nur Männer.
- Söhne von Merkmalsträgern können das kranke Gen nicht von ihrem Vater erben.
- Beim Konduktorinnen erkranken 50% der Söhne, 50% der Töchter sind Konduktorinnen.
- Alle Krankheiten zusammen haben eine Gesamthäufigkeit von 0,8/1000 männliche lebende Neugeborene.



MUSKELDYSTROPHIE DES TYPUS DUCHENNE

- Mutation im Dystrophin-Gen auf dem X-Chromosom (Locus Xp21.2)
- Frequenz von 1:5000

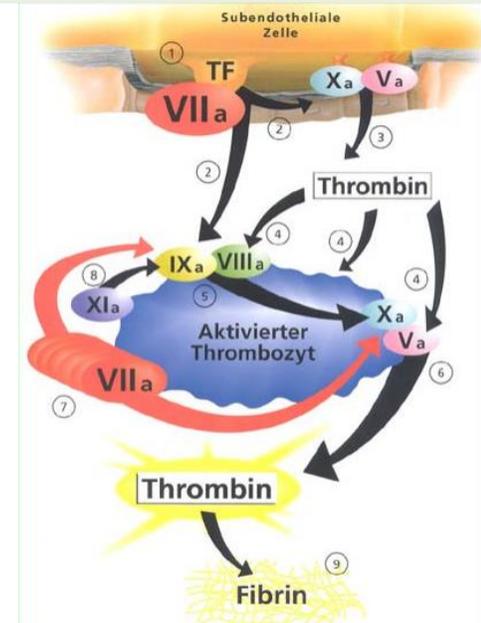
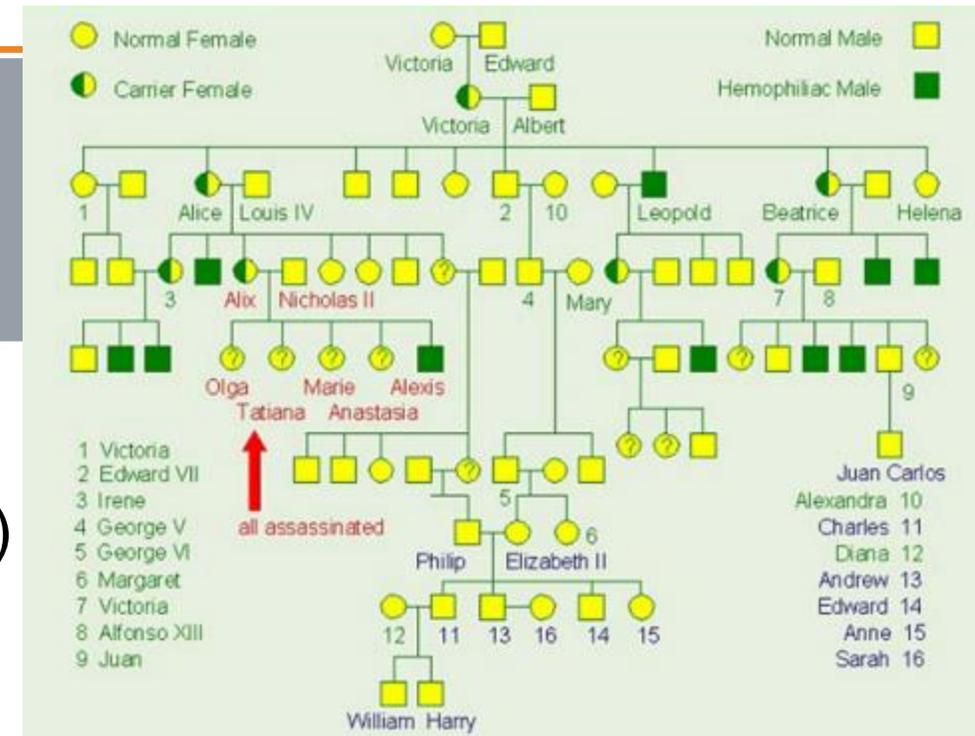
- Beginnt etwa im zweiten bis fünften Lebensjahr
- Nach 9 bis 13 Jahren geht die Fähigkeit zu gehen verloren
- Pseudohypertrophie der Waden
- Im Verlauf Muskelschwäche auch im Arme und Rumpf
- Funktionsstörung der Atemmuskulatur



HÄMOPHILIE A, B

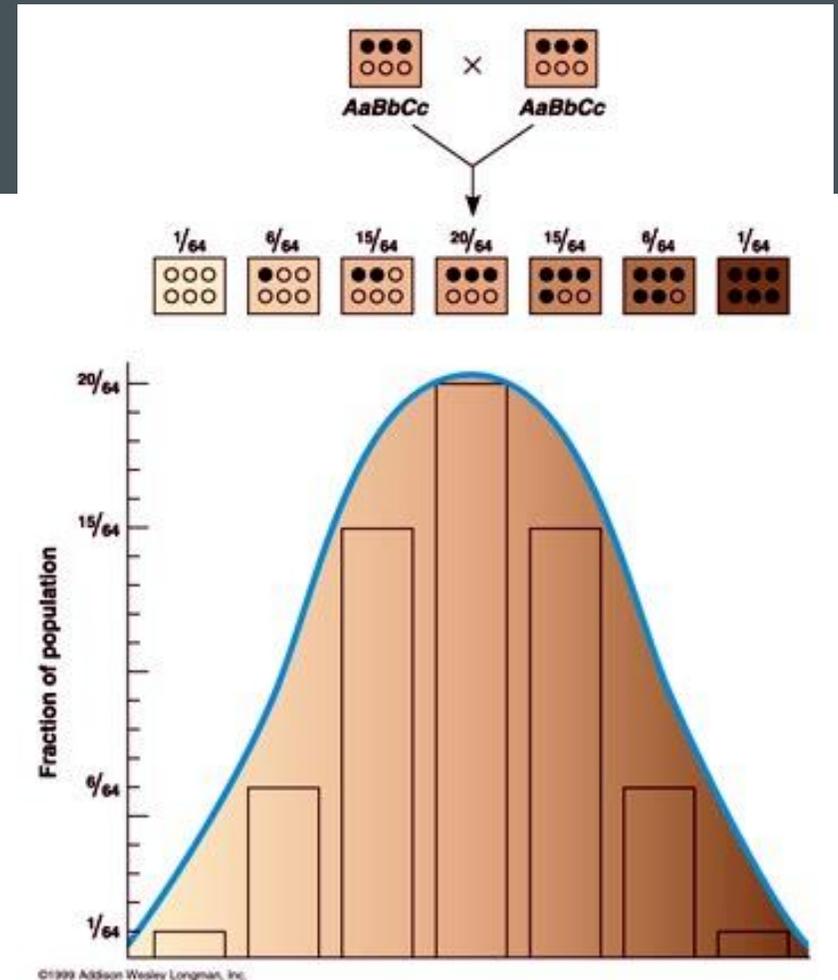
- Hämophilie A - Mangel an Faktor VIII – 1/5.000 (85%)
- Hämophilie B - Mangel an Faktor IX – 1/25.000 (15%)

- Häufig Hämatome, auch ohne Trauma
- Vermehrt Nasenbluten
- Nachblutung nach Operationen oder Zahnsanierungen
- Nachbluten nach Schnitt-/Bagatellverletzungen
- Gelenk- und Muskelblutungen



POLYGENE ERKRANKUNGEN

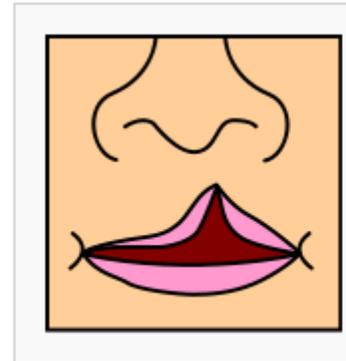
- Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
- Diabetes mellitus, typ 2
- Adipositas
- Autoimmun Krankheiten
- Hypertonie
- Autismus



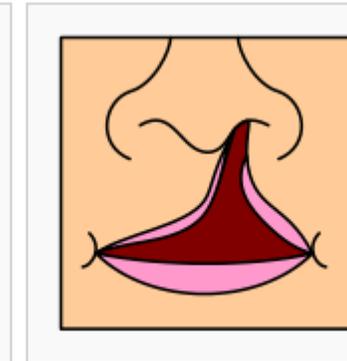
LIPPEN-KIEFER-GAUMENSPALTE

- In der Embryonalentwicklung Teile der Mundpartie nicht normal entwickeln
- Inzidenz von 1:500

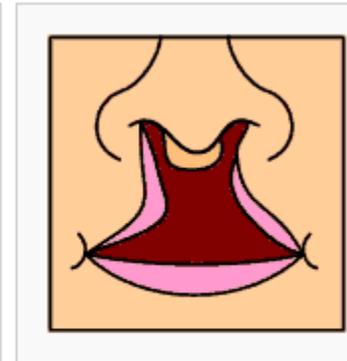
- Atembeschwerden
- Probleme bei der Nahrungsaufnahme
- Sprechprobleme
- Hals-Nasen-Ohren-Erkrankungen
- Zähne fehlen oder Zahnfehlstellungen auftreten



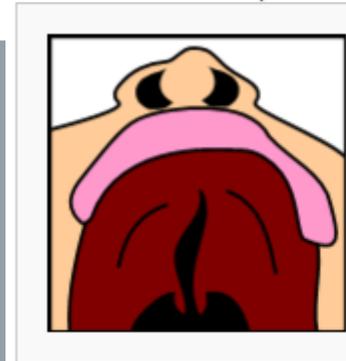
Unilateral incomplete



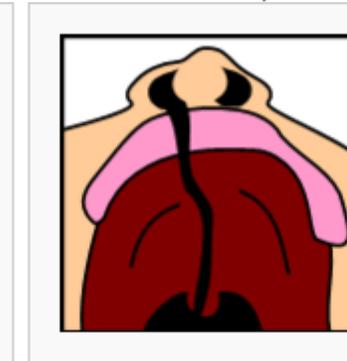
Unilateral complete



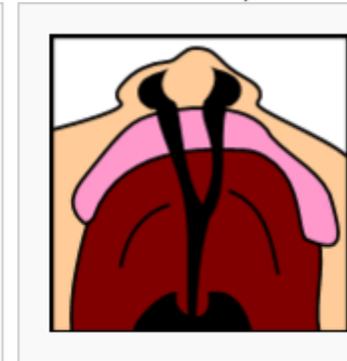
Bilateral complete



Incomplete cleft palate



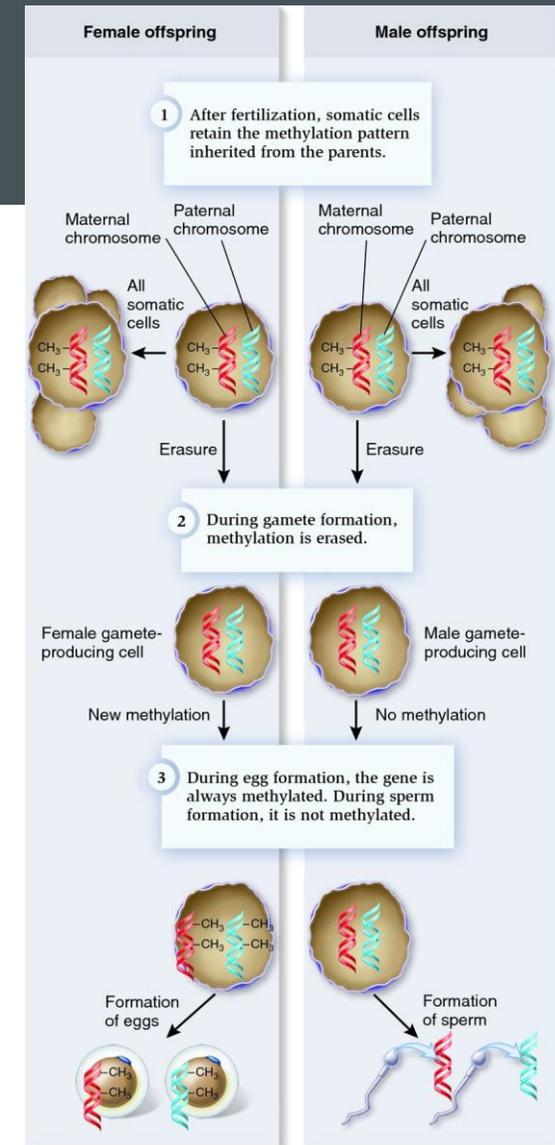
Unilateral complete lip and palate



Bilateral complete lip and palate

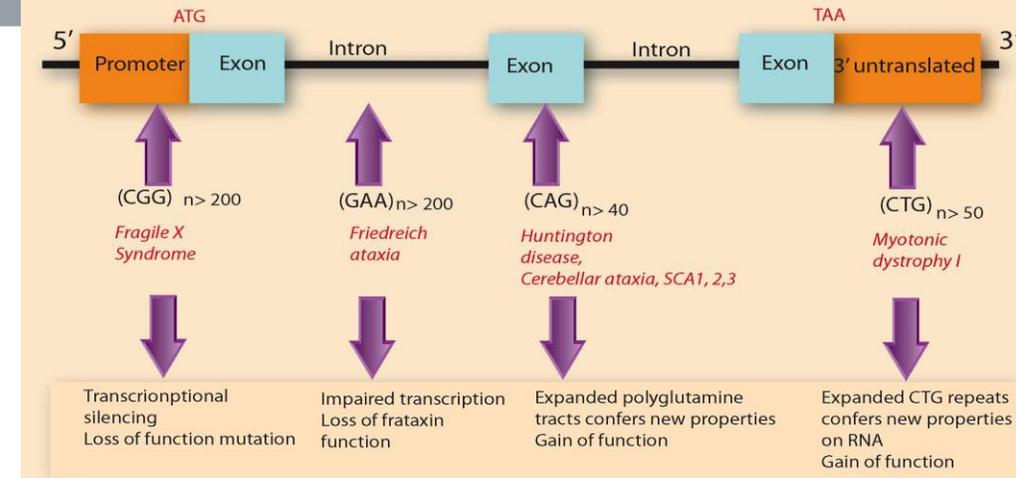
ATYPISCHE ERBGANG

- **Trinukleotiderkrankungen**
 - Fragiles-X-Syndrom
 - Chorea Huntington
- **Imprinting Erkrankungen**
 - Angelman-Syndrom
 - Prader-Willi-Syndrom
- **Mitochondriale Erkrankungen**



TRINUKLEOTIDERKRANKUNGEN

- Eine intragenische Expansion von Basentripletts
- Typische Antizipation: Kinder betroffener Eltern erkranken im früheren Alter (Tripletterverlängerung in der Keimzellbildung).



Chorea Huntington

- 1:10.000 AD
- Huntingtin
- Polyglutamin-Aggregaten im Striatum mit konsekutiver Nervenzellschädigung

Myotone Dystrophie

- 1:10.000 AD
- Myotonin-Protein-Kinase-Gens
- Progressive Myotonie,
- Facies myotonica

Friedreich-Ataxie

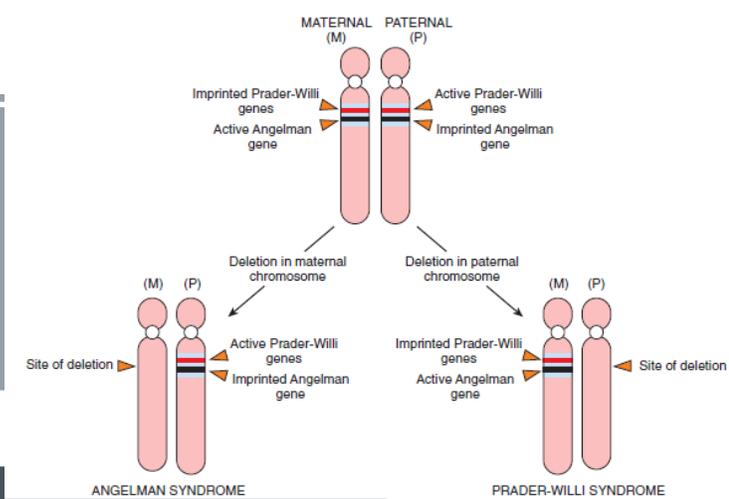
- 1:150.000 AR
- mitochondrialen Frataxin-Gen
- Gang-, Stand- und Extremitätenataxie
- Nystagmus
- Demenz
- Kardiomyopathie

Fragiles X-Syndrom

- 1:2.000 XR
- FMR-1-Gen
- Geistige Behinderung,
- mit dem Alter zunehmende Dysmorphie

- Zwei Gruppen
 - Die kodierenden Trinukleotidrepeaterkrankungen (Polyglutaminerkrankungen, Polyalaninerkrankungen)
 - Die nichtkodierenden Trinukleotidrepeaterkrankungen.

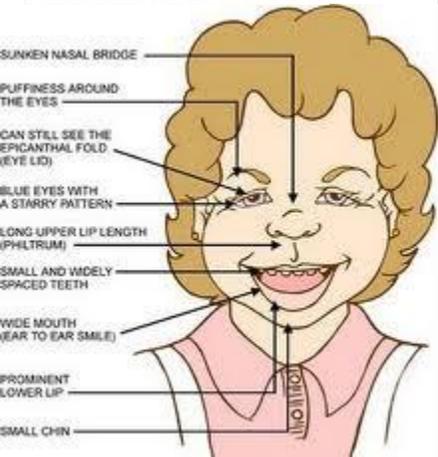
IMPRINTING ERKRANKUNGEN



Angelman syndrom

- Fehlende Expression des *UBE3A*-Gens im Gehirn verursacht
- Mütterliche Chromosomenabschnitt nicht funktionstüchtig/Väterliche imprintiert

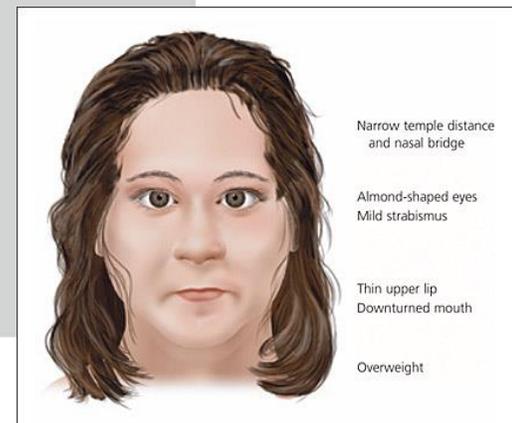
- Unbegründetes Lächeln und Lachen
- kognitive Behinderung
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Ataxie
- Wahrnehmungsstörungen



Prader-Willi-Syndrom

- *NRPN*-Gen und das *Necdin*-Gen
- Gewisse väterliche Gene (15 chr) nicht exprimiert, die entsprechenden auf dem mütterlichen Chromosom sind stillgelegt

- Muskuläre Hypotonie
- Massive Gewichtszunahme
- Kleinwuchs
- Entwicklungsverzögerung



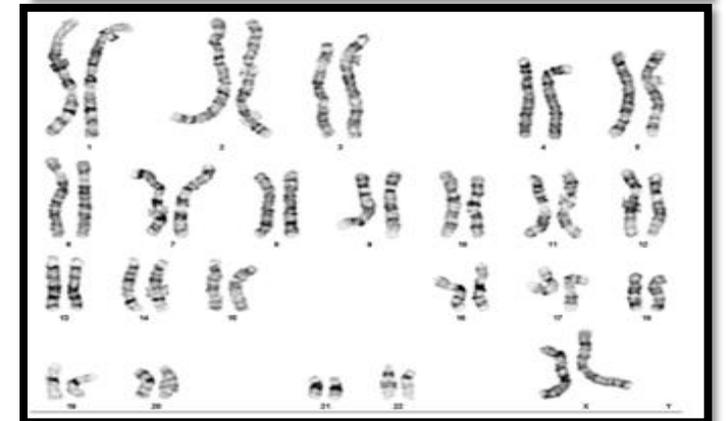
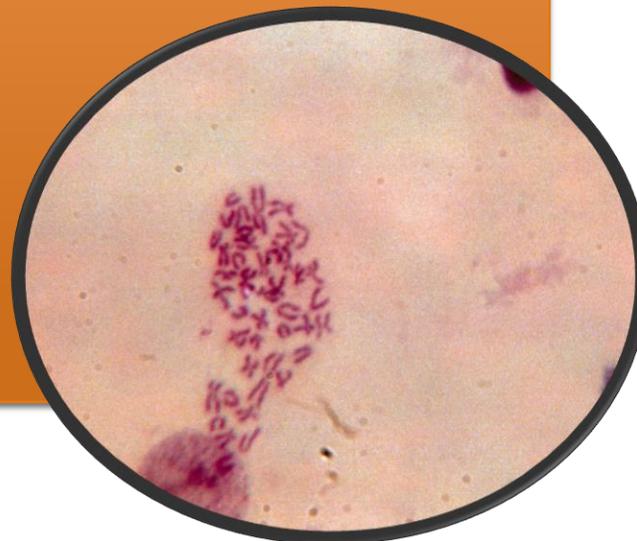
CHROMOSOMALE VERÄNDERUNGEN

I. Zahlenmäßige Chromosomenänderungen

- *Monosomien*
- *Trisomien*
- *Polyploidien*

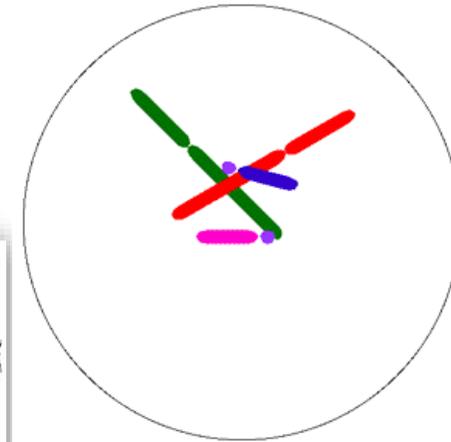
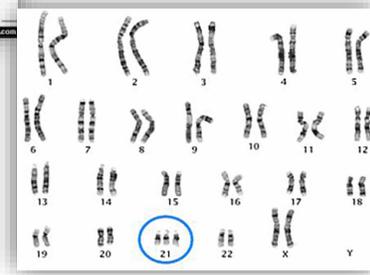
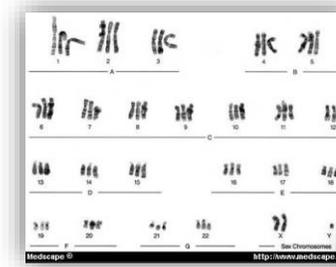
II. Strukturelle Veränderungen der Chromosomen

- *Translokationen*
- *Deletionen*
- *Duplikationen*
- *Insertion*
- *Ringchromosomen*
- *Inversionen*



ZAHLENMÄßIGE CHROMOSOMENÄNDERUNGEN

- **Polyploidien**
(Vervielfältigung des Genoms, z.B. bei Triploidien: 69,XXX)
- **Aneuploidie**
 - **Monosomie**
(Fehlen eines einzelnen Chromosoms, Turner Syndrom: 45,X)
 - **Trisomien**
(Auftreten eines zusätzlichen Chromosoms, Down Syndrom: 47,+21)



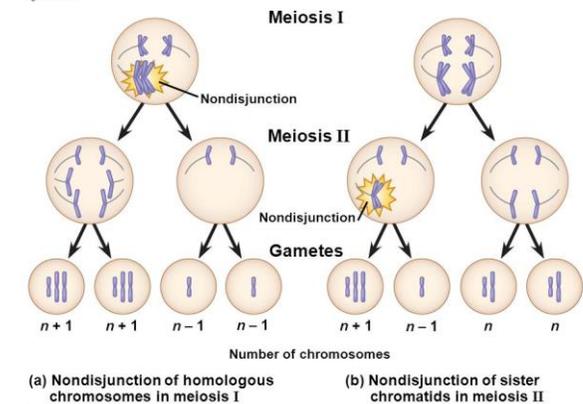
Zahlenmäßige Chromosomenänderungen von Autosomen

Down syndrom (+21)
Patau syndrom (+13)
Edwards syndrom (+18)

Zahlenmäßige Chromosomenänderungen von Geschlechtschromosomen

Klinefelter syndrom(47, XXY)
Turner syndrom (45, X0)
Triple X syndrom (47, XXX)

Fig. 15-13-3



(a) Nondisjunction of homologous chromosomes in meiosis I

(b) Nondisjunction of sister chromatids in meiosis II

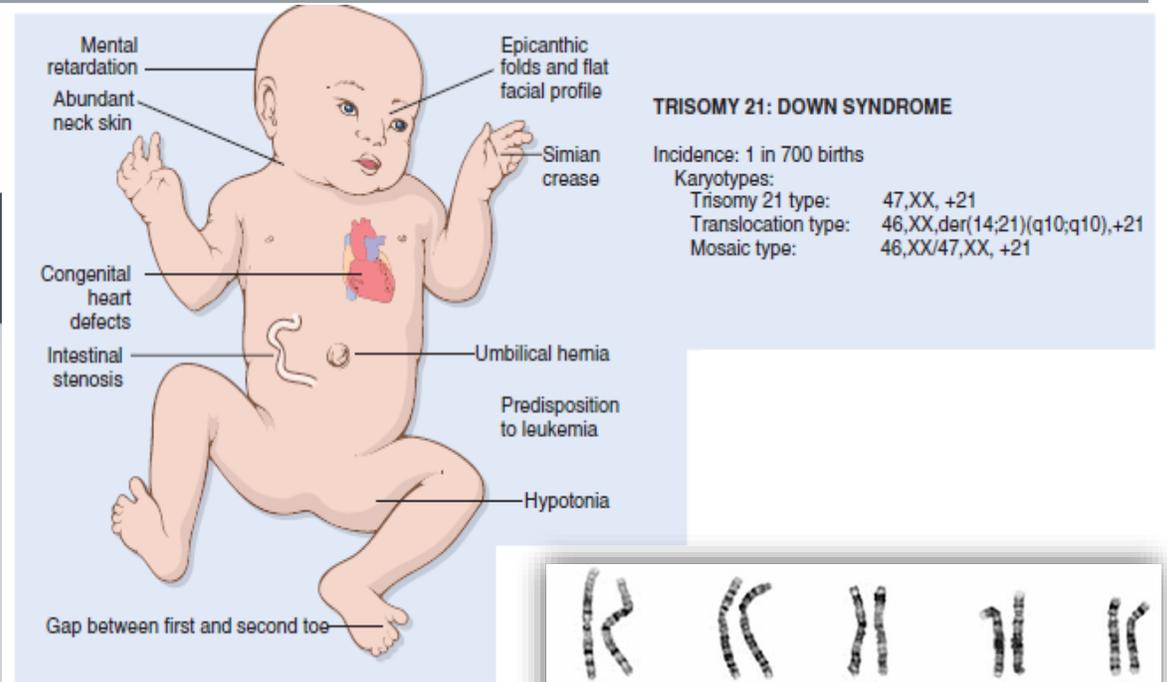
ZAHLENMÄßIGE CHROMOSOMENÄNDERUNGEN VON AUTOSOMEN

I. DOWN SYNDROM

- Trisomie 21
- Inzidenz von 1:700 Geburten

Symptome

- Brushfield-Spots (weiße, hellgraue oder hellgelbe Sprenkel an der Außenseite der Regenbogenhaut der Augen)
- sichelförmige Hautfalte an den inneren Augenwinkeln (Epikanthus medialis)
- nach oben außen hin geschrägte Lidachsen (geben den Augen ein etwas mandelförmiges Aussehen)
- Muskelhypotonie
- Sandalenlücke/Sandalenfurche
- Vierfingerfurche (bei ca. 75 von 100 Kindern)
- Herzfehler bei 40 bis 60 Prozent der Neugeborenen; am häufigsten kommt der Atriumseptumdefekt (ASD) und der Atrio-ventrikuläre Septumdefekt (AV-Kanal) vor
- Darmverschlüsse oder -verengungen bei rund zwölf Prozent der Neugeborenen
- Hirschsprung-Erkrankung/Morbus Hirschsprung
- geistigen Behinderung
- Leukämien, M. Alzheimer



TRISOMY 21: DOWN SYNDROME

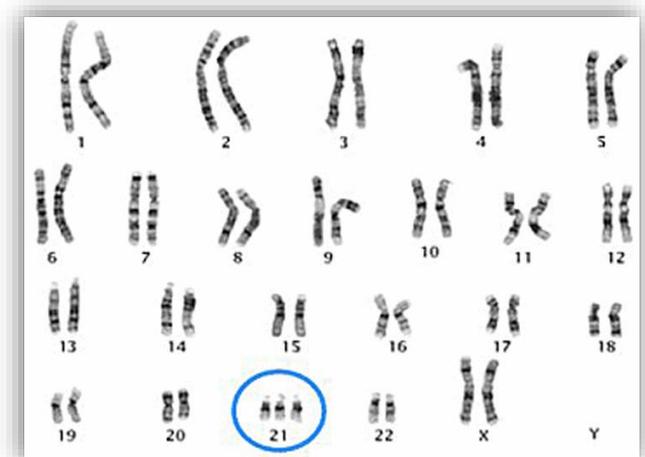
Incidence: 1 in 700 births

Karyotypes:

Trisomy 21 type: 47,XX,+21

Translocation type: 46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21

Mosaic type: 46,XX/47,XX,+21



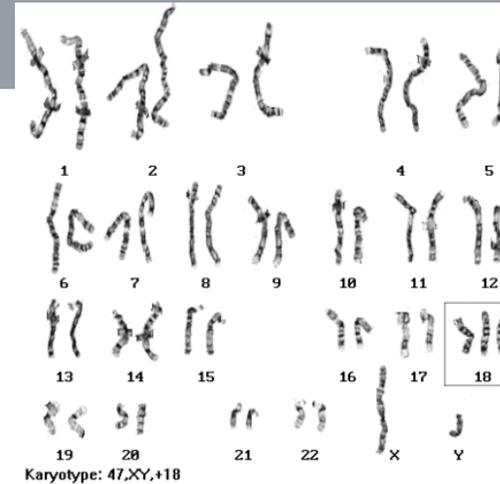
ZAHLENMÄßIGE CHROMOSOMENÄNDERUNGEN VON AUTOSOMEN

II. EDWARDS SYNDROM

- Trisomie 18
- Inzidenz von 1:2500 Geburten

Symptome

- möwenartiges Schreien
- Vierfingerfurche
- Augenfehlbildungen, zum Beispiel Hornhauttrübung, Katarakt, Glaukom
- Hypertelorismus
- dysplastische Ohren
- abgeflachter Brustkorb (Schildthorax) mit kurzem Brustbein
- Muskelhypotonie
- kognitive Behinderung
- Herzfehler- Atriumseptumdefekt (ASD) und Atrio-ventrikuläre Septumdefekt (AV-Kanal)
- Fehlbildungen des Zentralen Nervensystems (ZNS)
- Polydaktylie



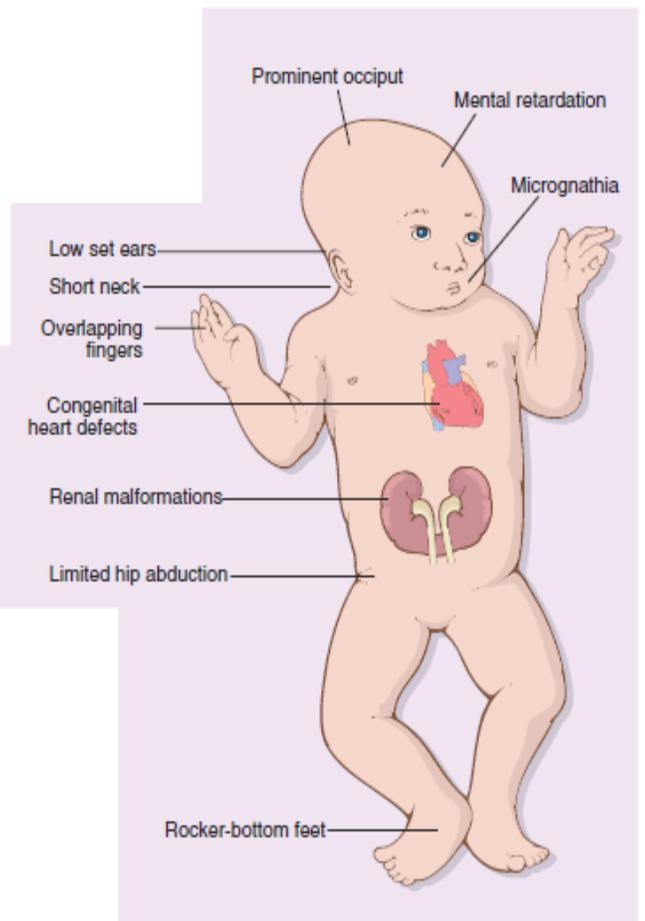
TRISOMY 18: EDWARDS SYNDROME

Incidence: 1 in 8000 births

Karyotypes:

Trisomy 18 type: 47,XX, +18

Mosaic type: 46,XX/47,XX, +18



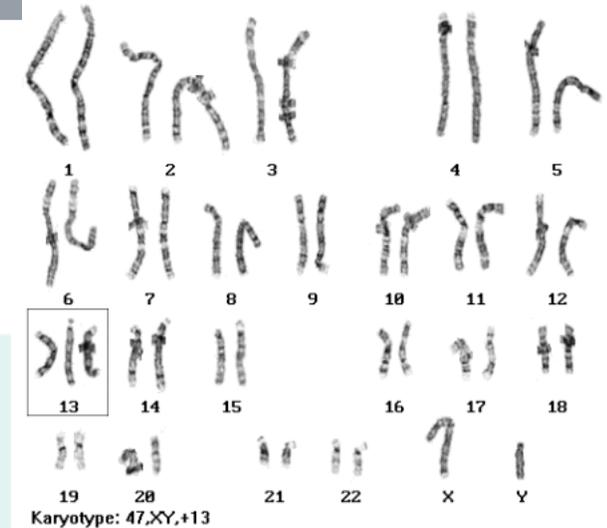
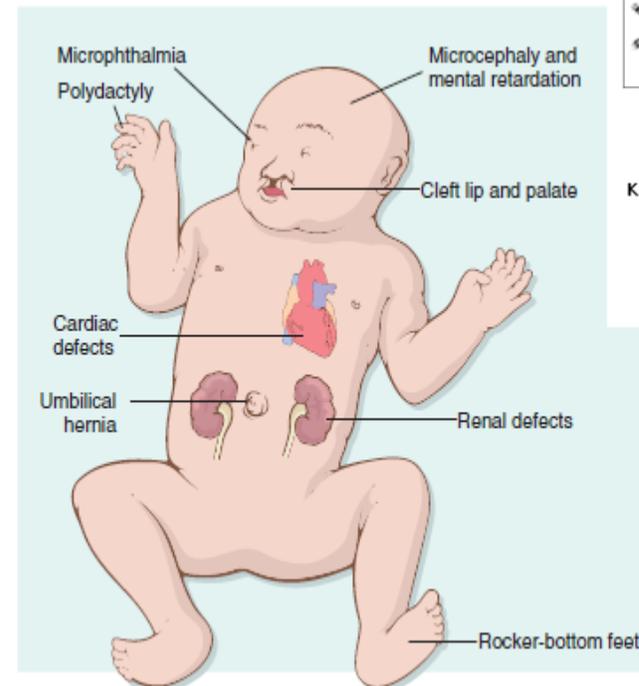
ZAHLENMÄßIGE CHROMOSOMENÄNDERUNGEN VON AUTOSOMEN

II.I PATAU SYNDROM

- Trisomie 13
- Inzidenz von 1:4000 Geburten

Symptome

- niedriges Geburtsgewicht
- Gewebedefekte der Iris / Regenbogenhaut
- große Fontanelle
- Blindheit
- dysplastische Ohren
- Schwerhörigkeit oder Gehörlosigkeit
- Fehlbildungen des Verdauungssystems
- Muskelhypotonie
- zerebrale Krampfanfälle
- Herzfehler, Fallotsche Tetralogie, Vorhofseptumdefekte oder Ventrikelseptumdefekte
- Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte
- postaxiale Polydaktylie



TRISOMY 13: PATAU SYNDROME

Incidence: 1 in 15,000 births

Karyotypes:

Trisomy 13 type: 47,XX,+13
Translocation type: 46,XX,+13,der(13;14)(q10;q10)
Mosaic type: 46,XX/47,XX,+13

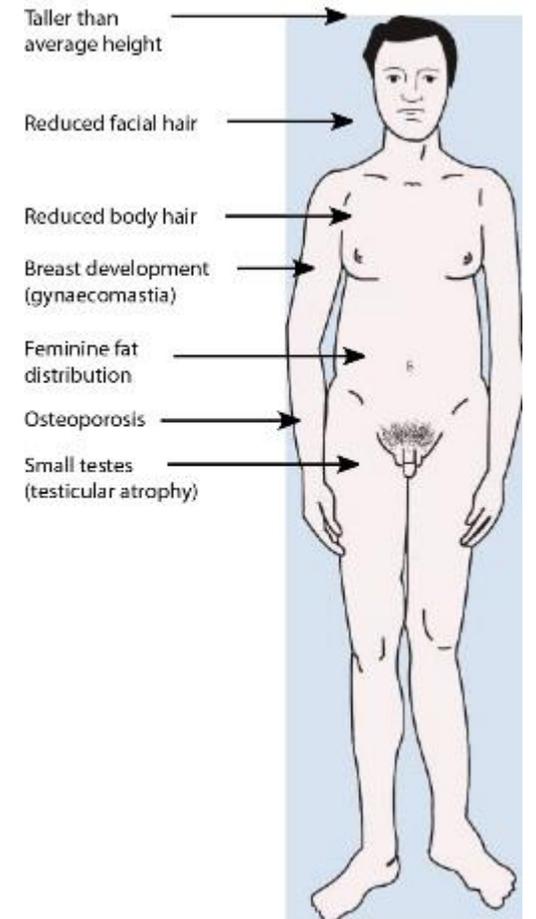
ZAHLENMÄßIGE CHROMOSOMENÄNDERUNGEN VON GESCHLECHTSCHROMOSOMEN

I. KLINEFELTER SYNDROM (47, XXY)

- Karyotyp (47, XXY)
- Inzidenz von 1:1000 männlichen Neugeborenen

Symptome

- überdurchschnittliche Erwachsenengröße
- Muskelschwäche
- kleine Hoden mit verminderter Testosteronproduktion
- Gynäkomastie
- Infertilität



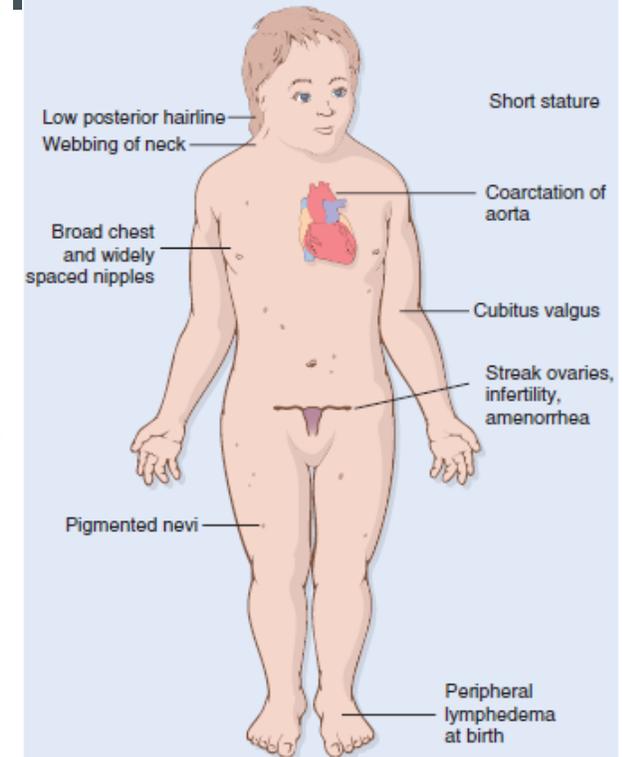
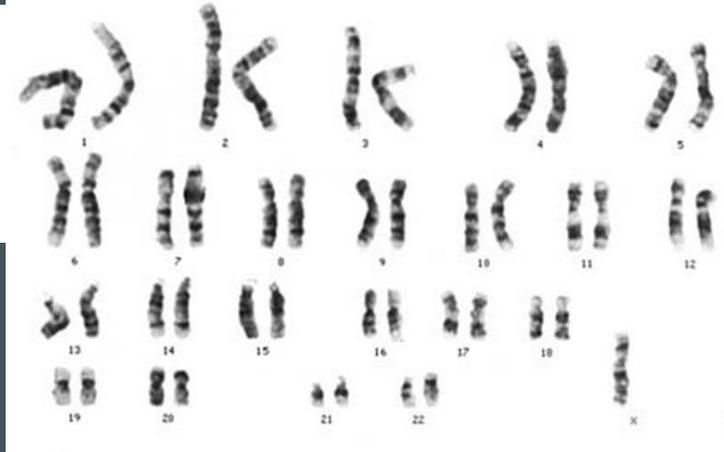
ZAHLENMÄßIGE CHROMOSOMENÄNDERUNGEN VON GESCHLECHTSCHROMOSOMEN

II. TURNER SYNDROM (45, X0)

- Karyotyp (45, X0)
- Inzidenz von 1:2500

Symptome

- Herzfehler – typischerweise eine Aortenisthmusstenose
- Strang-Gonaden- nicht funktionsfähige Ovarien
- Lymphödem
- flacher, schildförmiger Brustkorb, weiter Mamillenabstand
- Pterygium colli - flügelartige Hautfalte am Hals
- Kleinwuchs
- verzögerte Pubertät



TURNER SYNDROME

Incidence: 1 in 3000 female births

Karyotypes:

Classic: 45,X

Defective

second X

chromosome: 46,X,i(Xq)

46,XXq-

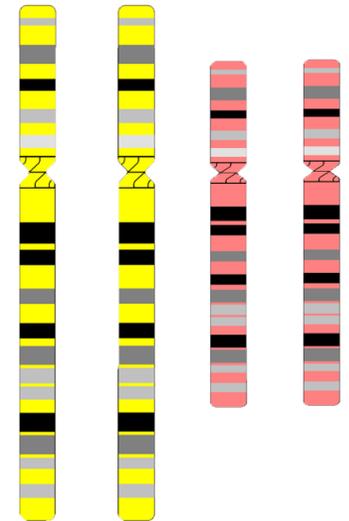
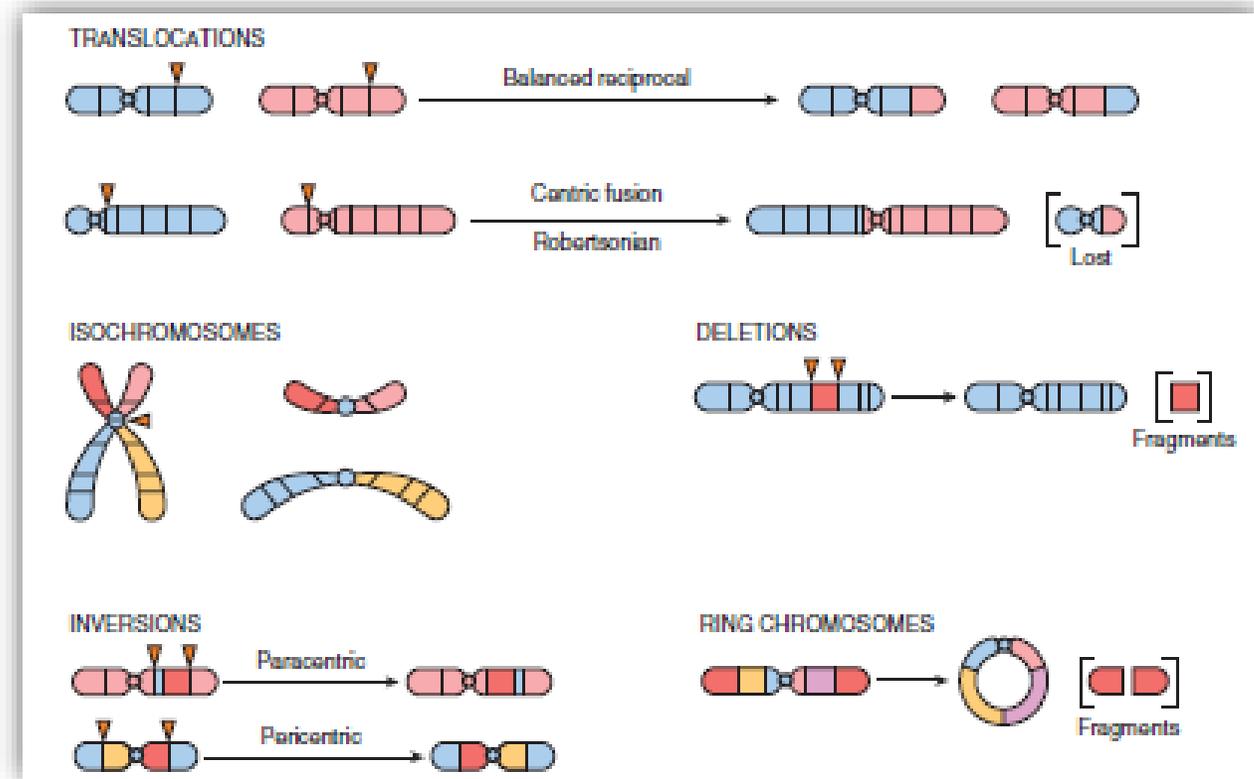
46,XXp-

46,X,r(X)

Mosaic type: 45,X/46,XX

STRUKTURELLE VERÄNDERUNGEN DER CHROMOSOMEN

- Translokationen
- Deletionen
- Duplikationen
- Insertion
- Ringchromosomen
- Inversionen



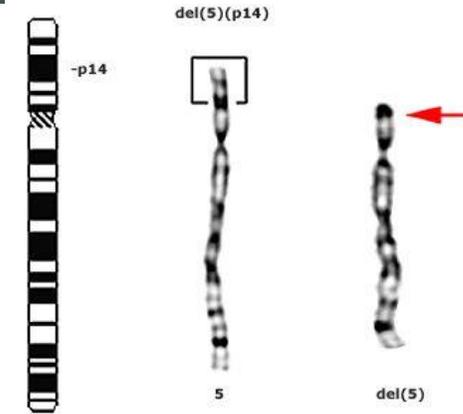
STRUKTURELLE VERÄNDERUNGEN DER CHROMOSOMEN

CRI-DU-CHAT-SYNDROM/KATZENSCHREI-SYNDROM

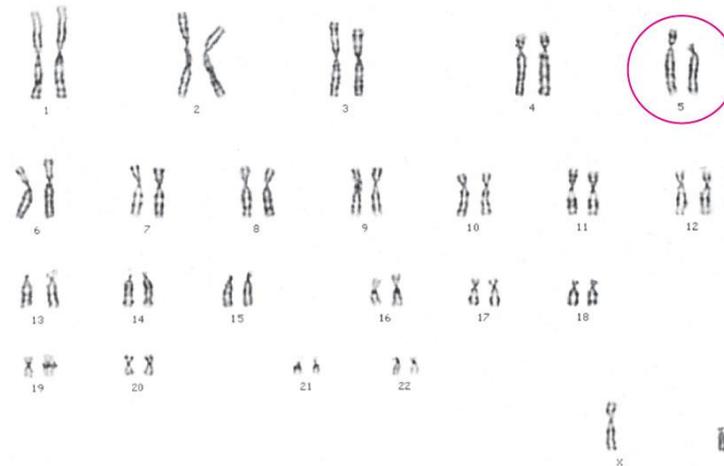
- partieller Deletion am kurzen Arm eines Chromosoms 5 (partielle Monosomie)
- Inzidenz von 1:50.000

Symptome

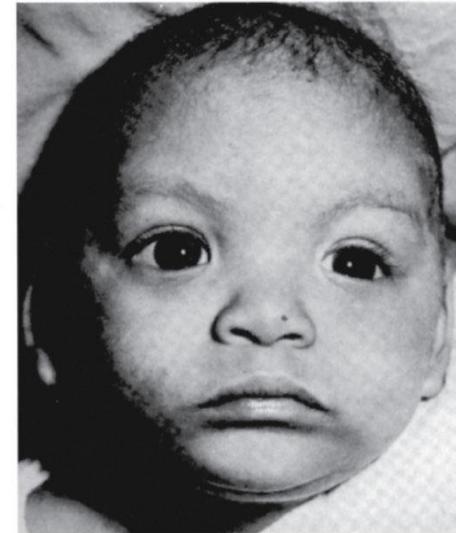
- katzenschreiartige, hohe und schrille Lautäußerungen - Fehlbildung des Kehlkopfes
- Wachstumsstörungen
- Muskelhypotonie
- Mikrozephalie
- Augenprobleme
- Zahnprobleme
- starke Verzögerung der motorischen Entwicklung



a) Karyotype (G banding)



b) Individual with Cri-du-chat syndrome

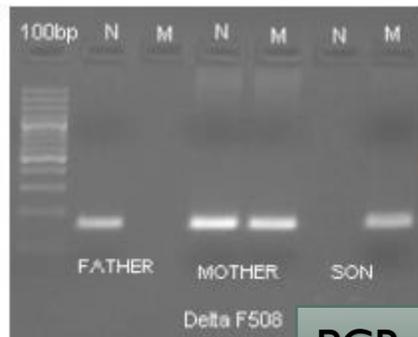
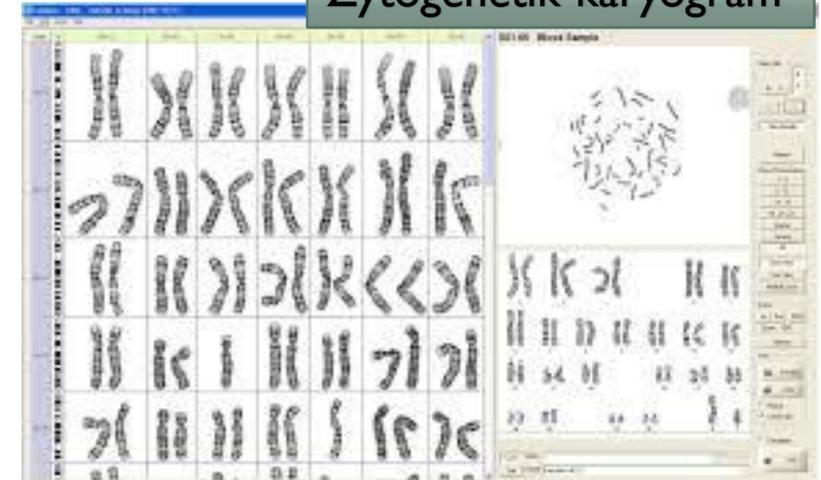


PRENATALE ZYTOGENETIK UND MOLEKULARE GENETIK

➤ Indikationen:

- Erhöhtes mütterliches Alter (≥ 35 Jahre)
- Auffälliger pränataler Ultraschall
- Bekannte familiäre Chromosomenaberration
- Wiederholte Aborte
- Geburt eines Kindes mit einer Chromosomenaberration oder Fehlbildungen
- Auffälliges Ersttrimesterscreening / Tripletest

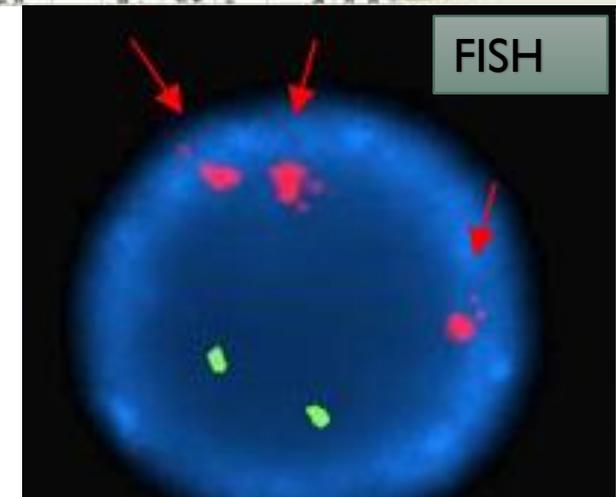
Zytogenetik-karyogramm



PCR



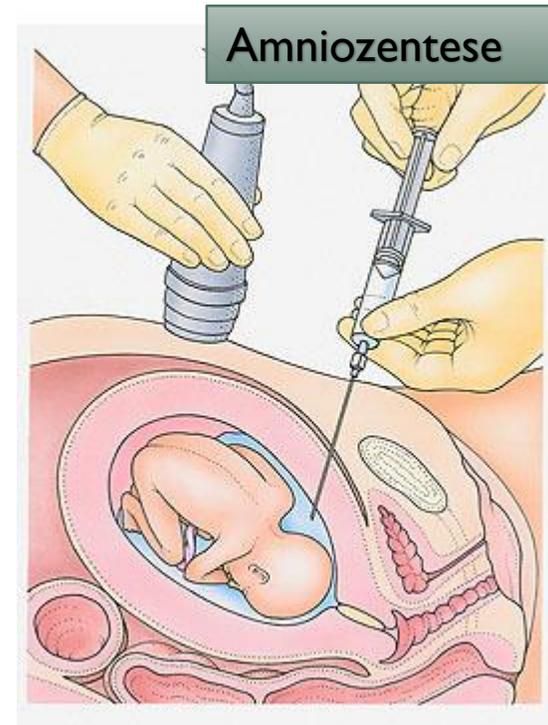
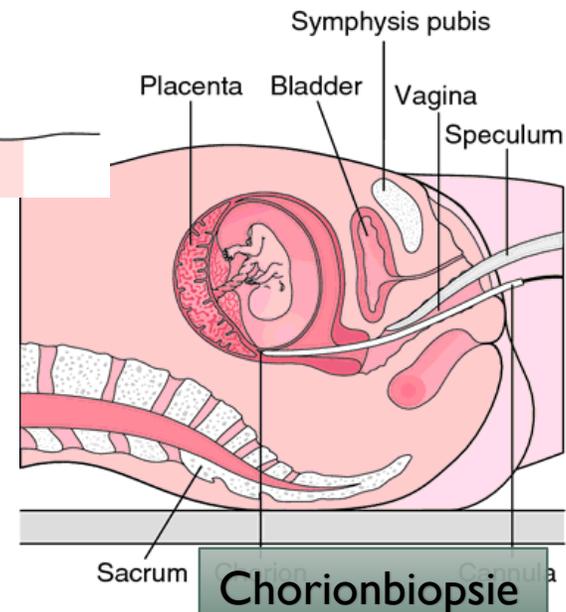
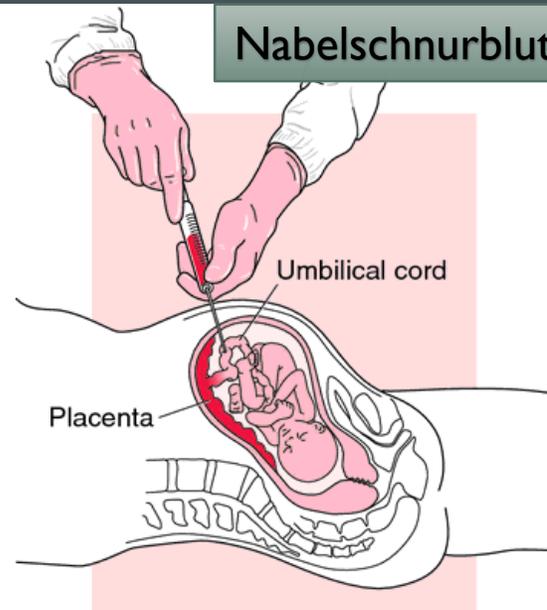
SEQ



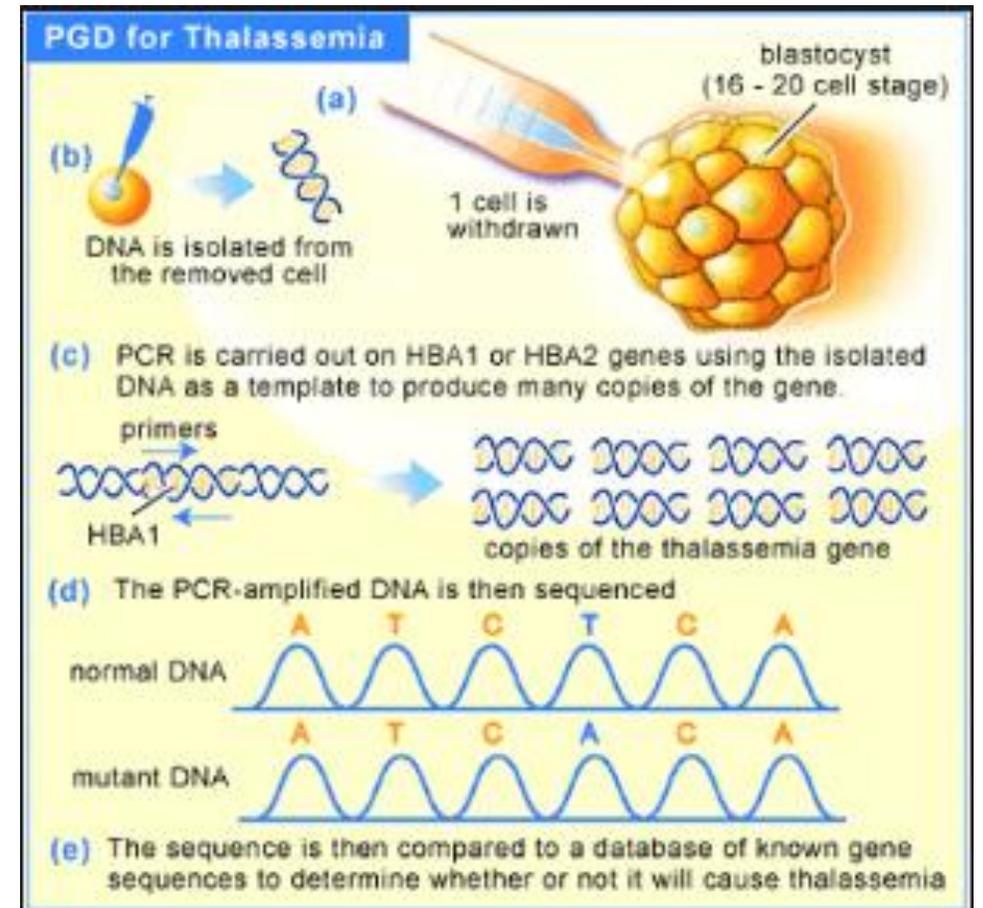
PRENATALE ZYTOGENETIK UND MOLEKULARE GENETIK

Untersuchungsmaterialien:

- Amnionzellen (10-20 ml natives Fruchtwasser)
- Chorionzotten (> 15mg Biopat in sterilem Transportmedium)
- Nabelschnurblut (1-2 ml, heparinisiert)
- Abortmaterial (Fetales Gewebe oder vorzugsweise > 20mg Chorionzotten in sterilem Transportmedium.)



PRÄIMPLANTATIONSDIAGNOSTIK - IVF

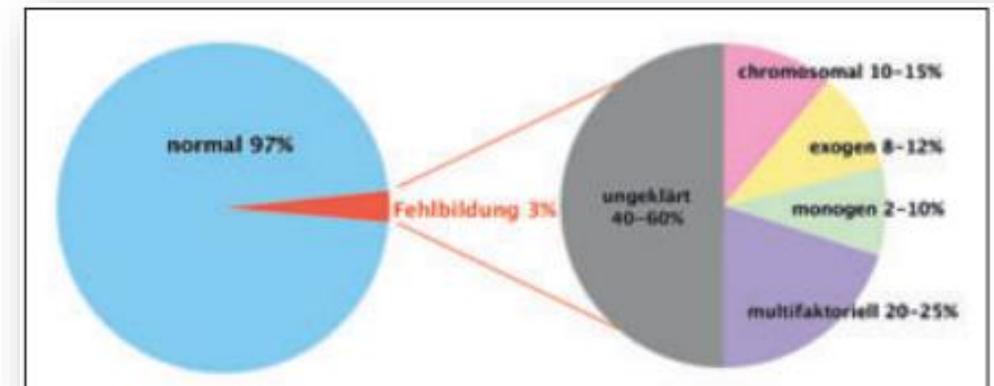


KONGENITALE FEHLBILDUNGEN



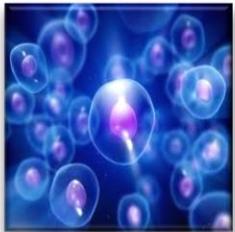
Entwicklungsstörungen, die vor der Geburt während der Embryonal- (2.-8. Entwicklungswoche) oder der Fetalperiode (9.-38. Entwicklungswoche) entstanden sind

- **Inzidenz** – 3% aller Neugeborenen
- **Ursache**
 - ~60% der Fälle nicht geklärt
 - 10 % erbliche Erkrankungen
 - 10 % der Fälle um chromosomale Aberrationen
 - 10 % nachgewiesene chemisch-toxische Einflüsse, Infektionen, metabolische Störungen seitens der Mutter sowie intrauterine und geburtstechnische Traumata.



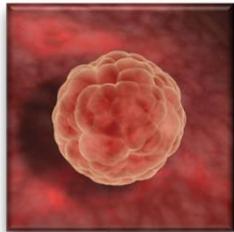
EINTEILUNG DER KINDLICHEN ERKRANKUNGEN

In Abhängigkeit von der Entwicklungsphase, in der sich der Embryo oder Fetus befindet, ist er unterschiedlich empfindlich für Schädigungen, die sich unterschiedlich ausprägen können.



Gamethopathien

- Anomalien der Keimzellen
- strukturelle Chromosomenaberrationen
- numerische Chromosomenaberrationen
- wenige chromosomale Anomalien sind mit einem Überleben vereinbar



Blastopathien

- 1 – 14 Tag
- Schädigungen der befruchteten Blastozyste
- Alles- oder- Nichts- Prinzip
- während dieser Phase die mögliche Entstehung von eineiigen Zwillingen
- Trennungsstörung



Embryopathien

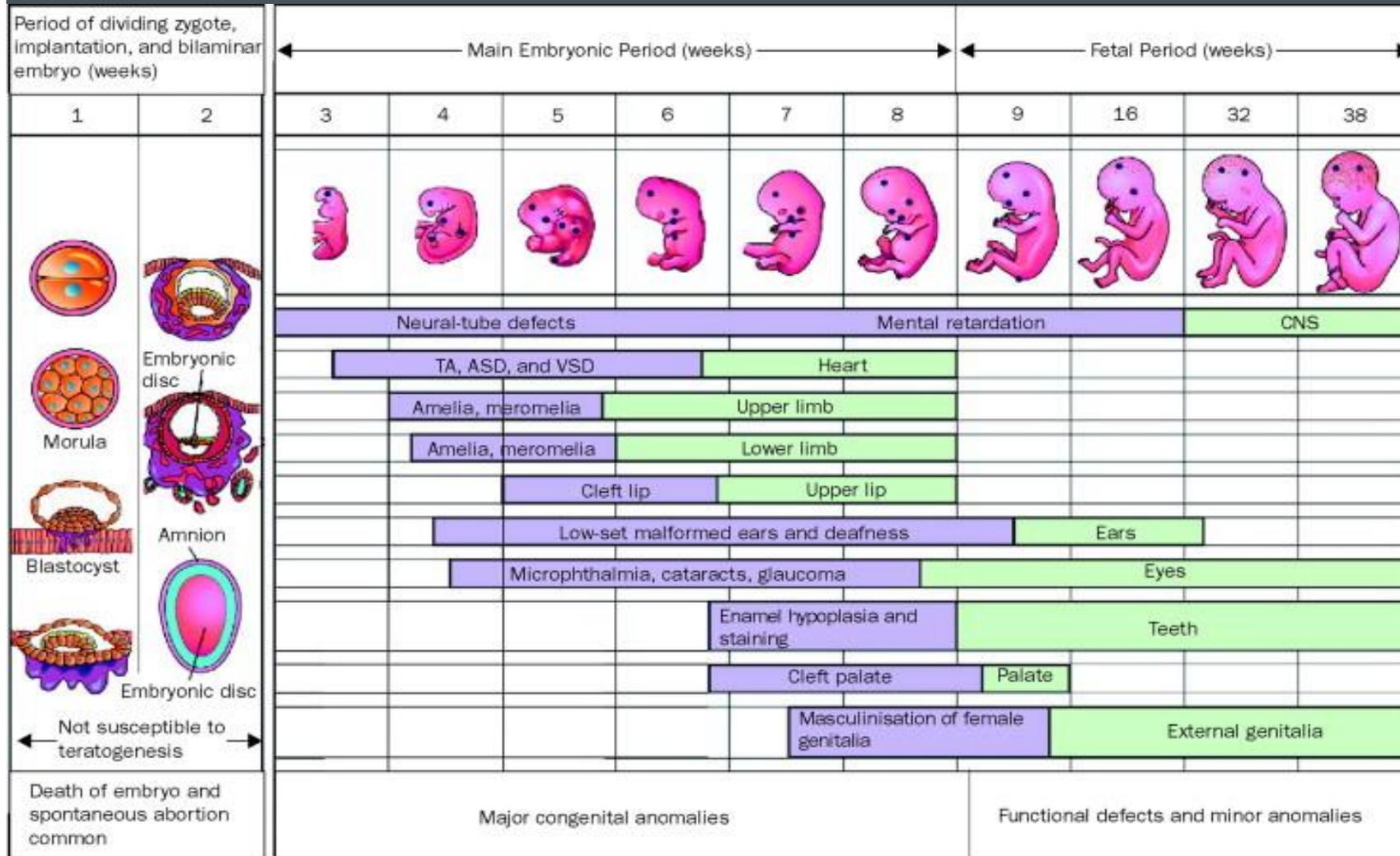
- 2.– 8 Entwicklungswoche
- Heranreifenden Organanlagen - vulnerable Phasen gegenüber schädigenden Einflüssen
- Zeitpunkt eines teratogenen Reizes



Fetopathien

- 9 – 38 Entwicklungswoche
- funktionellen Einschränkungen
- Wachstumsstörungen
- zerebrale Schädigungen

PHASENABHÄNGIGE VULNERABILITÄT FÜR DYSMORPHIEN



- ZNS, Neuralrohr (3. – 32., – 40. Entwicklungswoche)
- Herz (3. – 7., – 9. Entwicklungswoche)
- Extremitäten (4. – 6., – 9. Entwicklungswoche)
- Gesicht, Lippen, Gaumen (5./ 6. – 7./ 8., – 16. Entwicklungswoche)
- Ohren (4. – 10., – 32. Entwicklungswoche)
- Urogenitalsystem 6. – 16., – 40. Entwicklungswoche)
- Gastrointestinal (5. – 32., – 40. Entwicklungswoche)

TERMINOLOGIE DER DYSMORPHIEN



Einzelfehlbildungen

- Agenesie
- Aplasie
- Hypoplasie
- Dysrhaphe
- Trennungstörung
- Atresie
- Dysplasie
- Deformationen



Mehrfachfehlbildungen

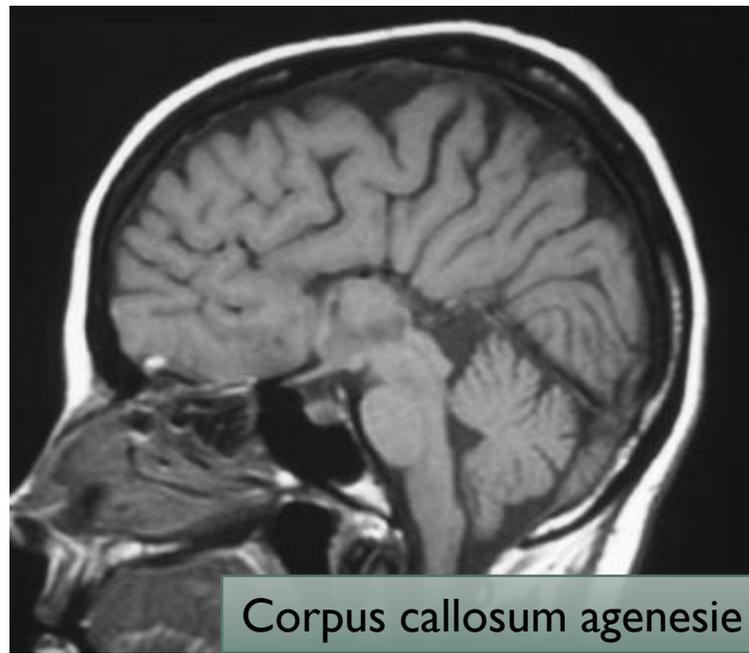
- Syndrom
- Fehlbildungssequenz
- Felddefekt

TERMINOLOGIE DER DYSMORPHIEN

Agenesie	Ein Organ ist nicht angelegt.
Aplasie	Ein Organ ist angelegt, erfährt aber eine fehlerhafte Differenzierung, was zu Rückbildung oder Funktionsverlust führen kann.
Hypoplasie	Ein Organ wächst bei unveränderter Zellzahl nur unzureichend (z.B. durch Nährstoffmangel), was oft zu funktionellen Einschränkungen führt.
Hyperplasie	Ein Organ ist bei unveränderter Zellzahl zu groß gewachsen (z.B. durch erhöhten Funktionsbedarf), was oft zu funktionellen Einschränkungen führt.
Dysplasie	Eine abnorme Zelldifferenzierung führt zu einem veränderten Gewebe des betroffenen Organs.
Dystopie	Ein Organ befindet sich nicht an seinem normalen physiologischen Ort.
Heterotopie	Organtypisch differenziertes Gewebe findet sich versprengt an einer oder mehreren untypischen Stellen im Körper.
Dysraphie (von gr. Raphe: Naht)	Gestörter Neuralrohrschluss, der verschiedene Organsysteme betreffen kann. Beispiel eines fehlerhaften Neuralrohrschlusses im Bereich der Wirbelsäule ist die Spina bifida
Stenose	Engstelle innerhalb eines (Hohl-) Organs
Atresie	Fehlen der physiologischen Öffnung oder des Lumens eines (Hohl-) Organs bzw. Verschluss dessen.
Deformationen	Entstehung durch mechanische Kräfte, betreffen meist den Bewegungsapparat, so zum Beispiel kann ein Klumpfuß bei zu enger Amnionhöhle entstehen.
Syndrome	beinhalten mehrere Fehlbildungen gleicher Ursache in charakteristischer Kombination, z.B. infolge der Trisomie 21 das Down-Syndrom
Fehlbildungssequenz	kommt es aufgrund eines definierten Störfaktors zu einer kaskadenförmig nachfolgenden Beeinträchtigung mehrerer Organe/Organsysteme im Zuge der weiteren Embryonal-/Fetalentwicklung.
Felddefekt	bewirkt eine lokalisierte Störung in der frühen Embryonalentwicklung eine weit reichende Veränderung der Zellorganisation innerhalb einer Organanlage oder eines Organsystems; die Auswirkungen betreffen mehrere anatomische Regionen.

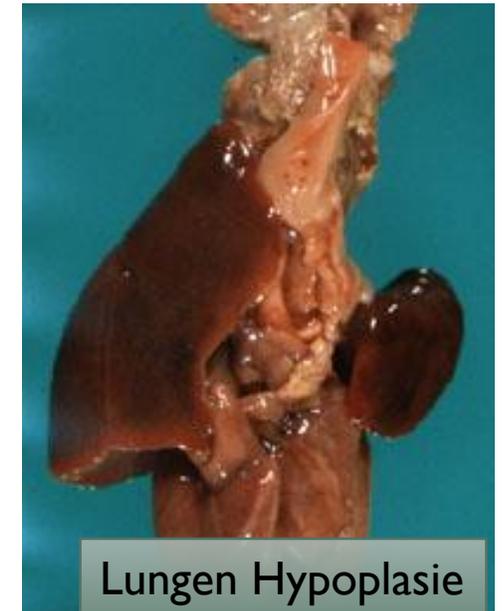
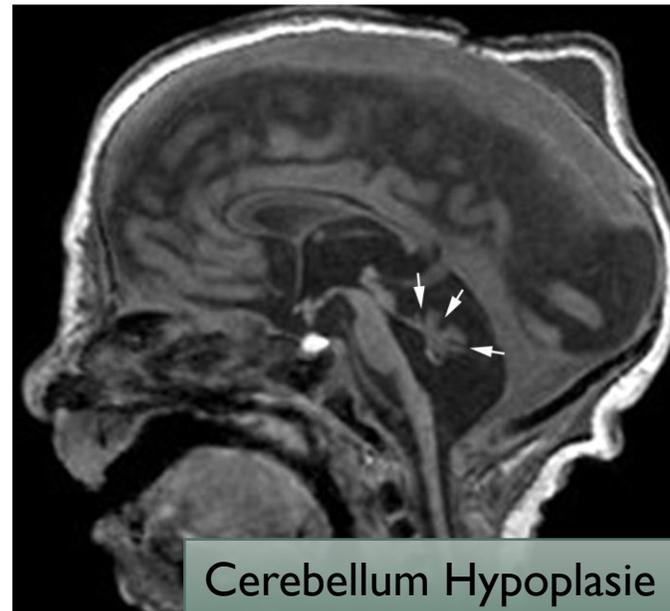
AGENESIE/ APLASIE

- **Agenesie** - Fehlen eines Organs einschließlich der Organanlage
- **Aplasia** - Fehlen eines Organs bei vorhandener Organanlage



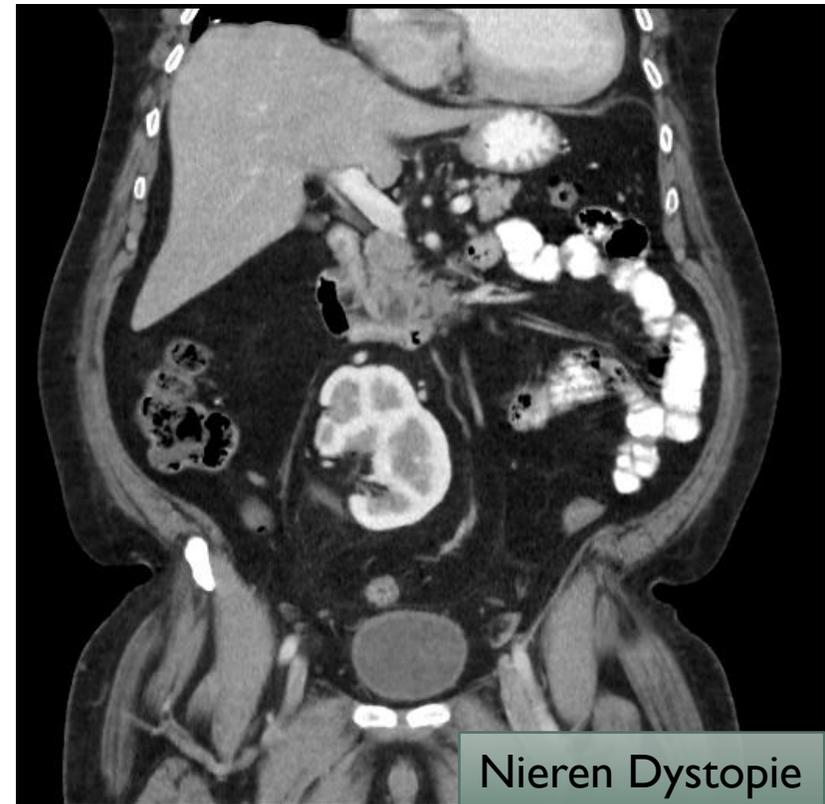
HYPOPLASIE

- **Verkleinerung eines Organs infolge einer inkompletten Entwicklung**



DYSTOPIE

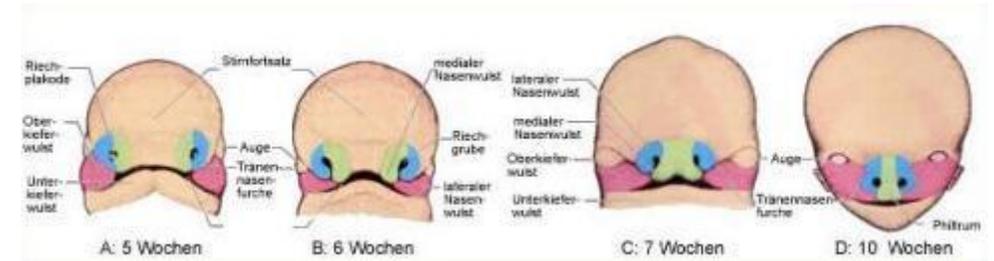
- Ein Organ befindet sich nicht an seinem normalen physiologischen Ort.



Nieren Dystopie

DYSRAPHIE

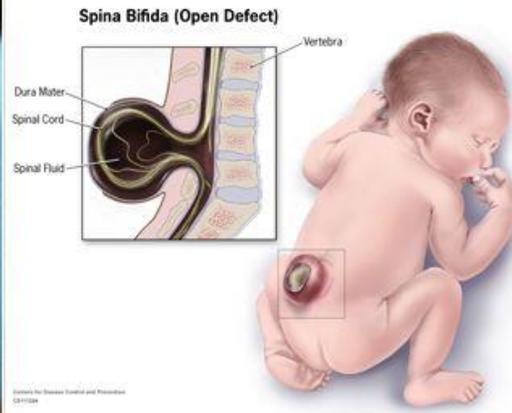
- Spaltbildungen aufgrund einer fehlenden Verschmelzung embryonaler Strukturen.



Lippen-Kiefer-Gaumenspalte



Anenzephalie

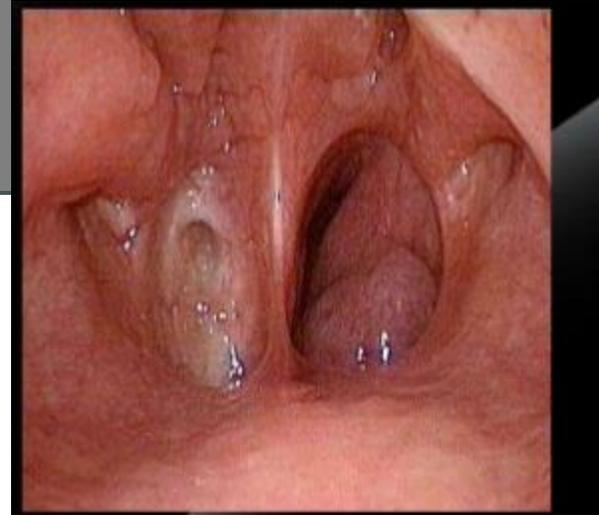


Spina bifida

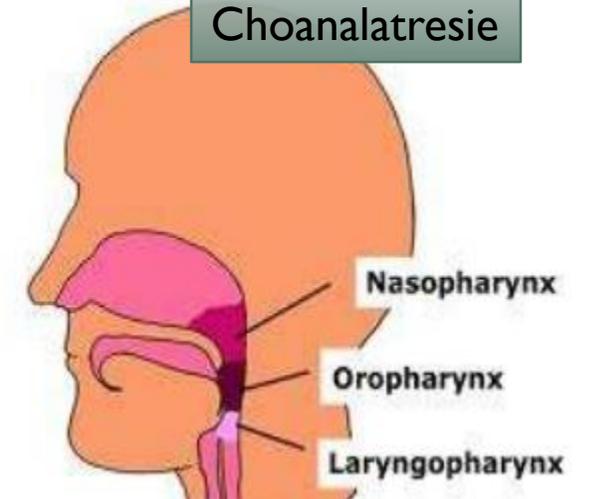


ATRESIE

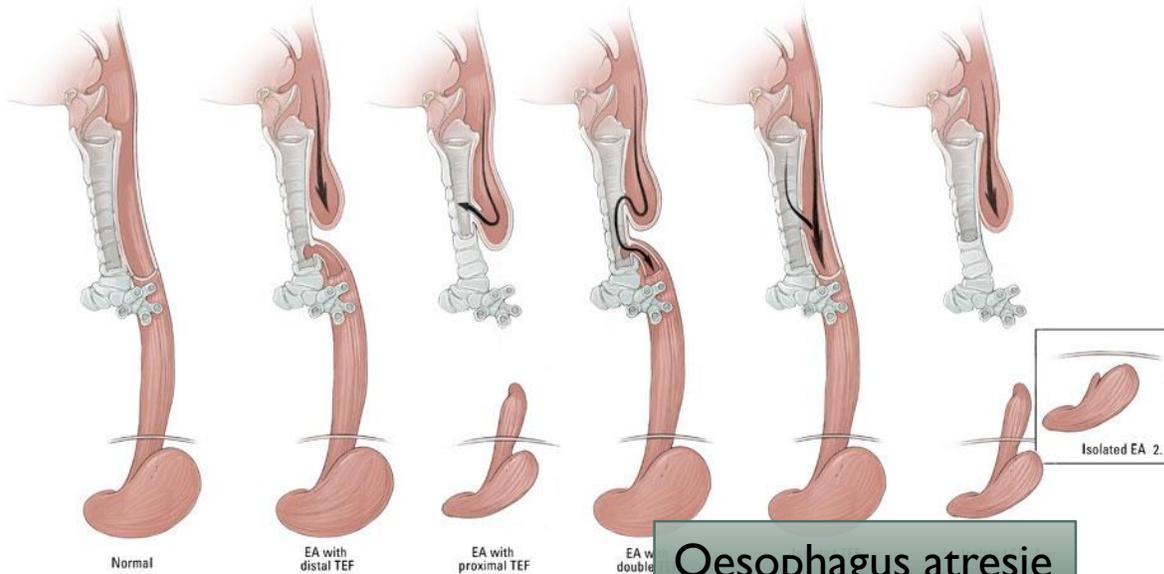
➤ inkomplette Ausbildung eines Lumens



Choanalatresie

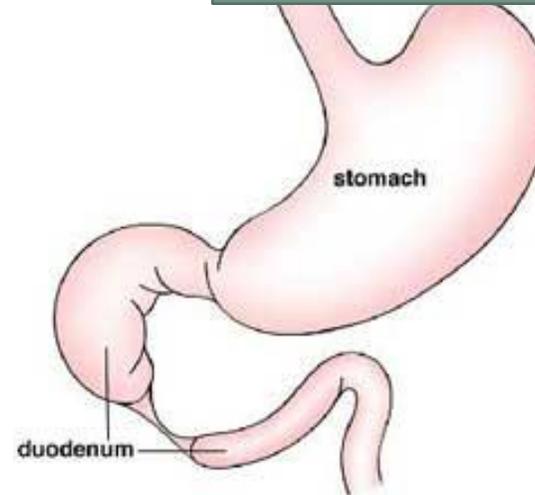


Esophageal atresia



Oesophagus atresie

Duodenal atresie



Anus atresie



DEFORMATION

- mechanisch bedingte Veränderung(en) von Form und/oder Position eines Körperteils.



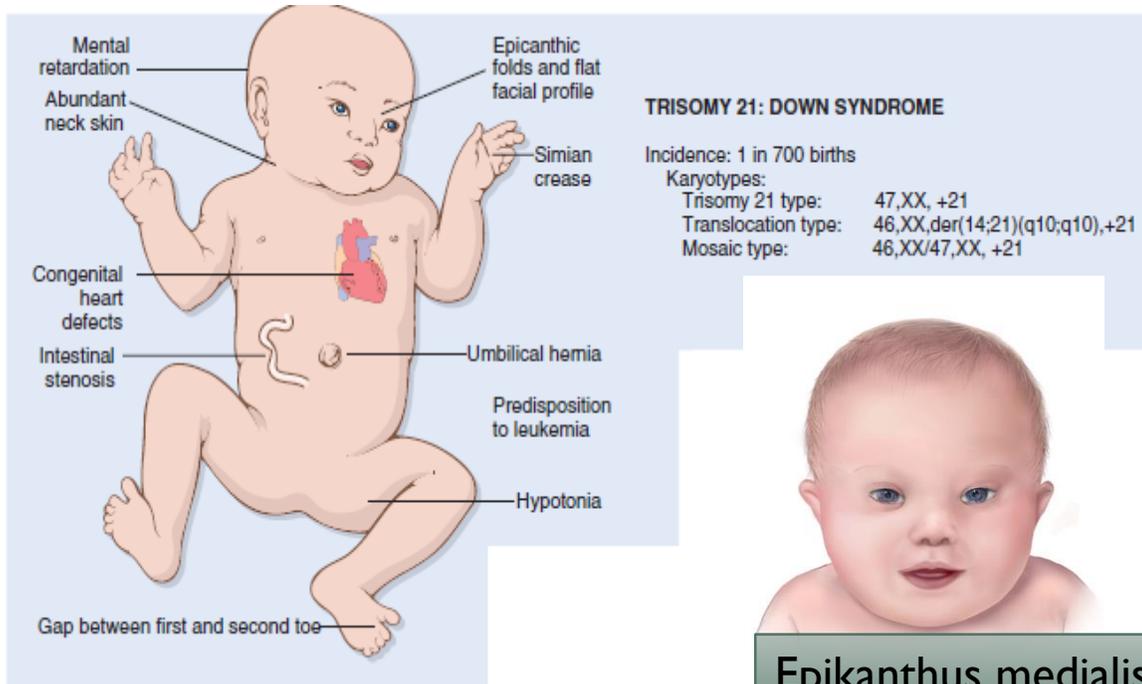
Abschnürungen wegen Amnionbender



Compression wegen Oligohydramnion

SYNDROME

- Beinhalten mehrere Fehlbildungen gleicher Ursache in charakteristischer Kombination, z.B. infolge der Trisomie 21 das Down-Syndrom



SYNDROME

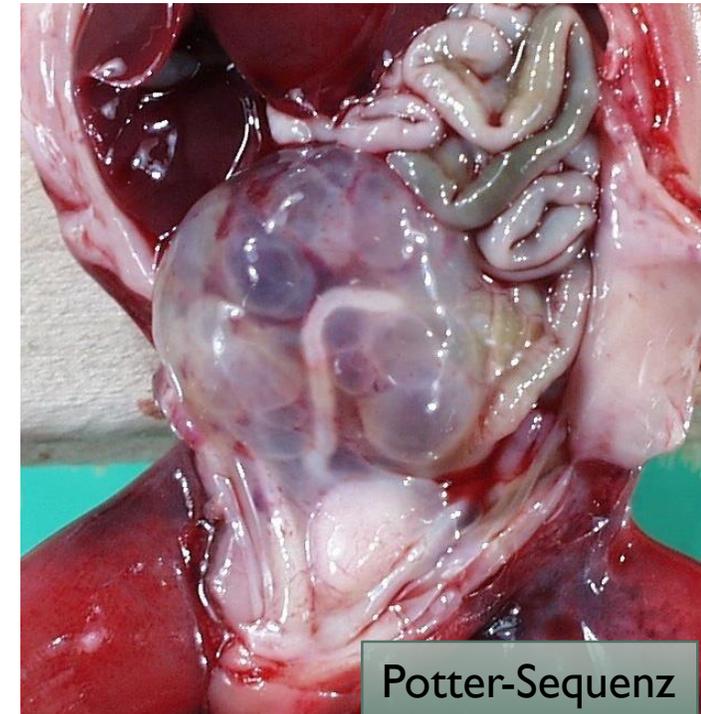
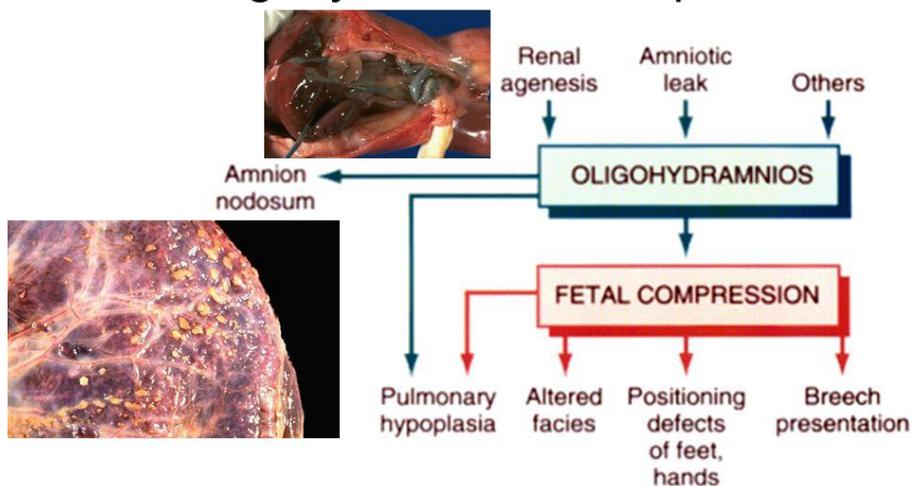
Beispielhafte Darstellung von Fehlbildungen und den mit ihnen häufig assoziierten genetischen Erkrankungen.

Fehlbildung		gehäuftes Auftreten bei
Herzfehler	Aortenisthmusstenose	Ullrich-Turner-Syndrom (S. 91)
	atrioventrikulärer Kanal	Trisomie 21 (S. 85)
	subvalvuläre Aortenstenose	Williams-Beuren-Syndrom (S. 89)
	Pulmonalklappendysplasie/-stenose	Noonan-Syndrom (S. 96)
	Fehlbildungen des Ausflusstraktes	Mikrodeletion 22q11 (S. 88)
	erweiterte Aorta/Aortendissektion	Marfan- (S. 93) oder Ehlers-Danlos-Syndrom (S. 513)
Extremitäten- fehlbildungen	Polydaktylie	Trisomie 13 (S. 87), Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (S. 99)
	Arachnodaktylie	Marfan-Syndrom (S. 93)
Auffälligkeiten an den Geschlechtsorganen	vergrößerte Hoden	fragiles X-Syndrom (S. 97) postpubertär
	Hypogonitalismus	Prader-Willi-Syndrom (S. 89), Klinefelter-Syndrom (S. 92)
	intersexuelles Genitale	21-Hydroxylase-Mangel (AGS, S. 122) partielle Androgenresistenz (S. 127)
	blind endende Vagina, Leistenhoden	komplette Androgenresistenz (testikuläre Feminisierung, S. 127)
	Gynäkomastie	Klinefelter-Syndrom (S. 92)

FEHLBILDUNGSSEQUENZ

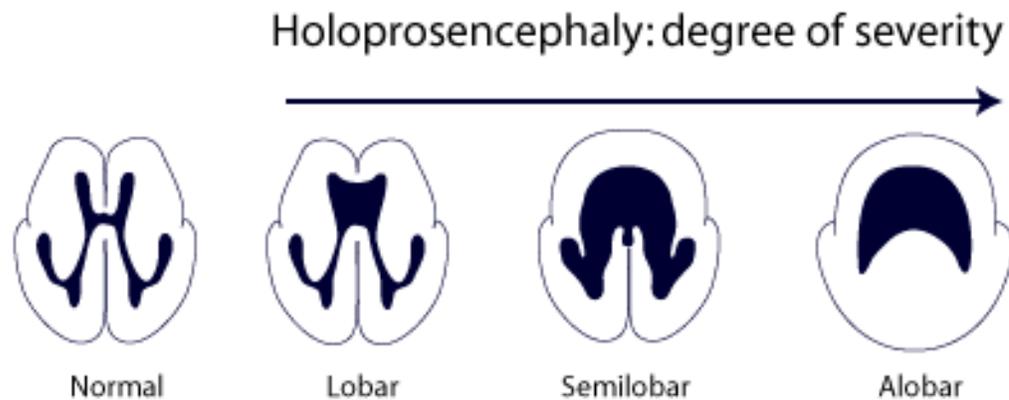
- aufgrund eines definierten Störfaktors zu einer kaskadenförmig nachfolgenden Beeinträchtigung mehrerer Organe/Organsysteme im Zuge der weiteren Embryonal-/Fetalentwicklung

The Oligohydramnios "Sequence"



FELDDEFEKT

- Eine lokalisierte Störung in der frühen Embryonalentwicklung bewirkt eine weitreichende Veränderung der Zellorganisation innerhalb einer Organanlage oder eines Organsystems; die Auswirkungen betreffen mehrere anatomische Regionen



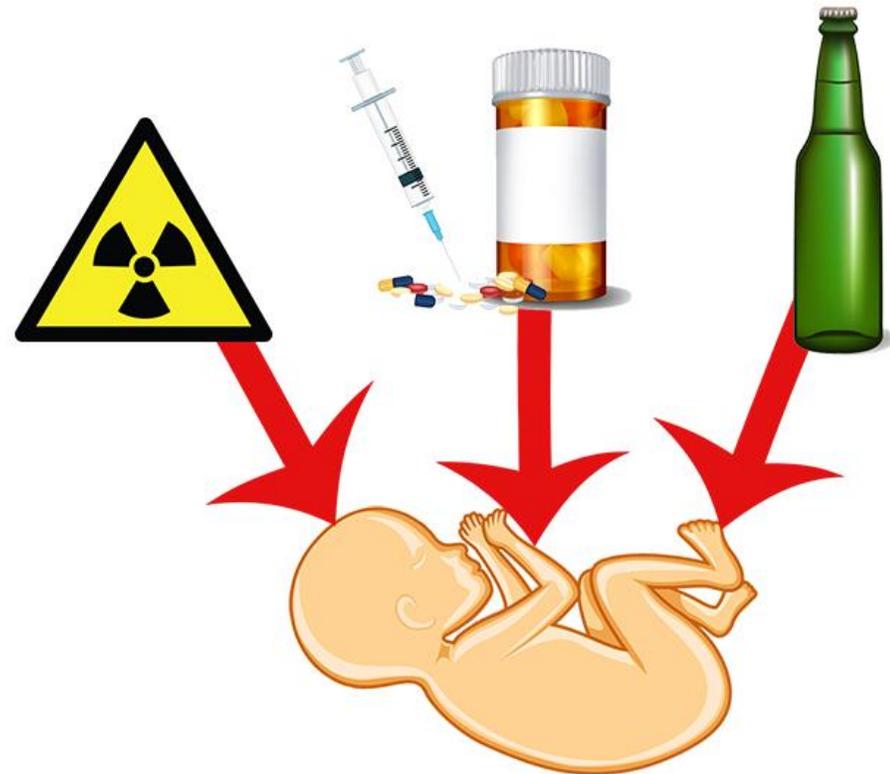
DIE ROLLE EXOGENER FAKTOREN (TERATOGENE)

Mehrere Faktoren bestimmen, ob sich eine Fehlbildung bei einem Fetus entwickelt.

- genetischen Konstitution des Fetus
- Entwicklungsstadium
- Dosis und Einwirkungsdauer des Teratogens

Teratogene

- Infektionen
- Physikalische Schädigung
- Chemische Faktoren
- Hormone
- Erkrankungen der Mutter
- Väterliche Ursachen



INFEKTIONEN

(S)TORCH syndrom

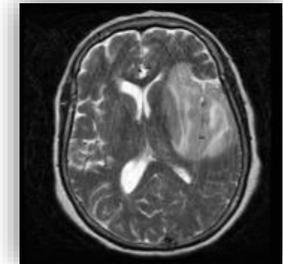
- **S** yphilis
- **T** oxoplasmose
- **O** thers
 - (andere, z.B. Hepatitis B, Hepatitis C, Listeriose, HIV, Varizellen, Masern, B19, Mumps, Coxsackie, Influenza, EBV, Lues)
- **R** öteln (Rubella)
- **C** ytomegalie
- **H** erpes simplex



HSV blisters



HSV Conjunctivitis

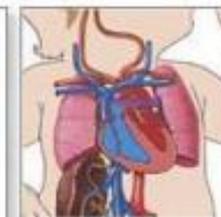


HSV Encephalitis

Rubella syndrome



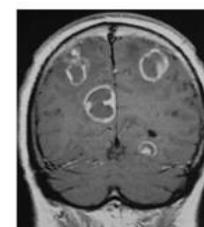
Microcephaly



PDA



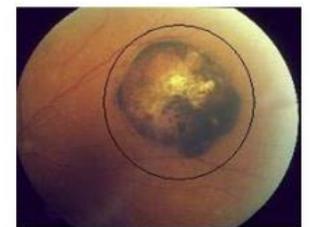
Cataracts



Encephalitis



Congenital toxoplasmosis



Chorioretinitis

PHYSIKALISCHE SCHÄDIGUNG

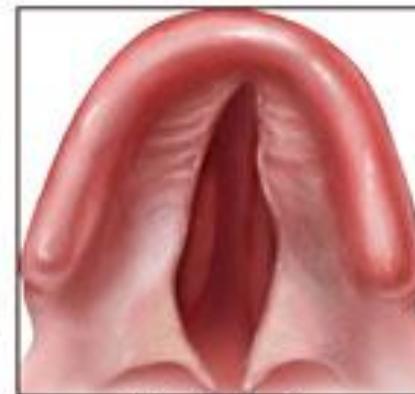
- Radioaktive Strahlen
- Röntgenstrahlen
- Hyperthermie

Extremitäten defekten



Baby with cleft palate

Gaumenspalten

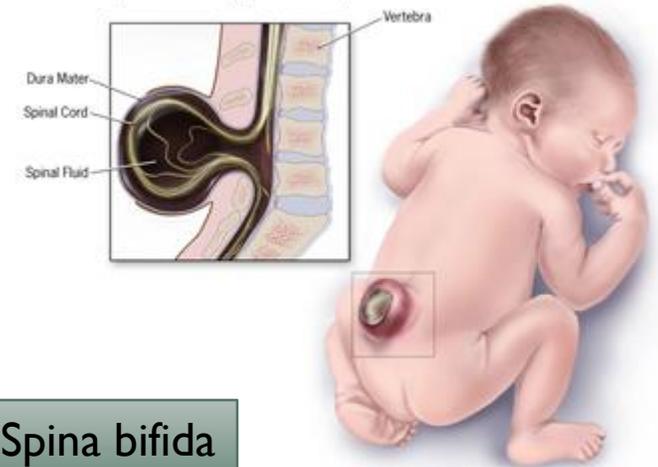


Cleft palate



Mikrozephalie

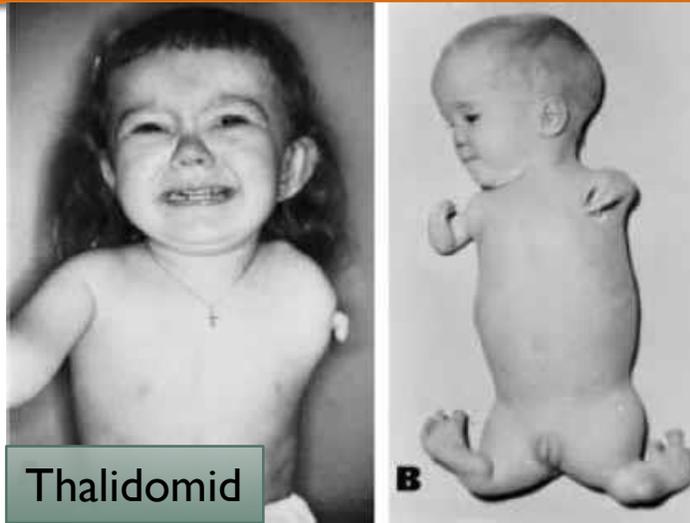
Spina Bifida (Open Defect)



Spina bifida

CHEMISCHE FAKTOREN

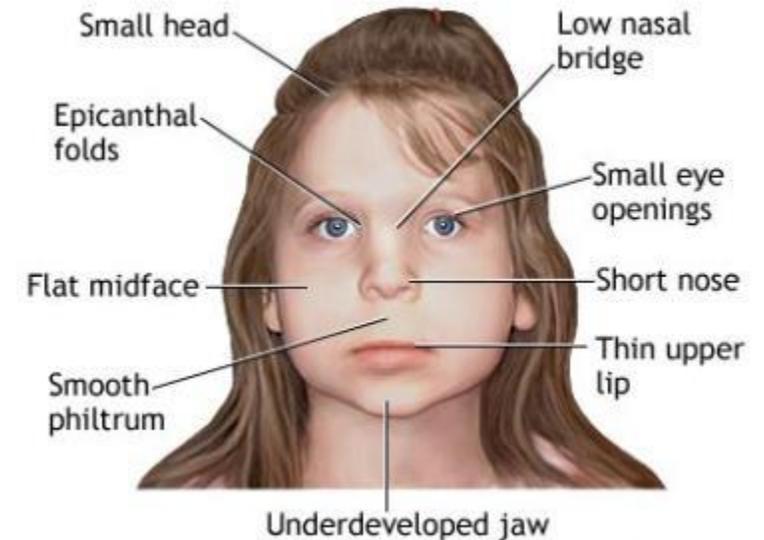
- Rauchen
- Alkoholabusus
- Medikamente
 - Thalidomid – Extremitätenfehlbildungen, Herzfehlern
 - Antikonvulsiva (wie Phenytoin oder Valproinsäure) - Organfehlbildungen, geistiger Retardierung
 - Antibiotika (wie Tetracycline) – Zahnerkrankungen, Taubheit



Rauchen



Fetalen Alkohol Syndrom



- Robbins Basic Pathology, 10th Edition
- Intensivkurs – Allgemeine und spezielle Pathologie

