



Genetik und Entwicklungsanomalien
I. und II.

Herbstsemester, 2018

**Prof. Dr. med. Habil. András Kiss,
Ph.D., D.Sc.**

Semmelweis Universität, Budapest

Medizinische Fakultät

II. Pathologisches Institut

Bedeutung

- verantwortlich für Hälfte der spontanen Aborte
- 24% der Todesfällen der Neugeborenen und 10% der Todesfällen im Kindesalter sind auf Entwicklungsanomalien zurückzuführen
- physische und mentale Behinderung bei Erwachsenen

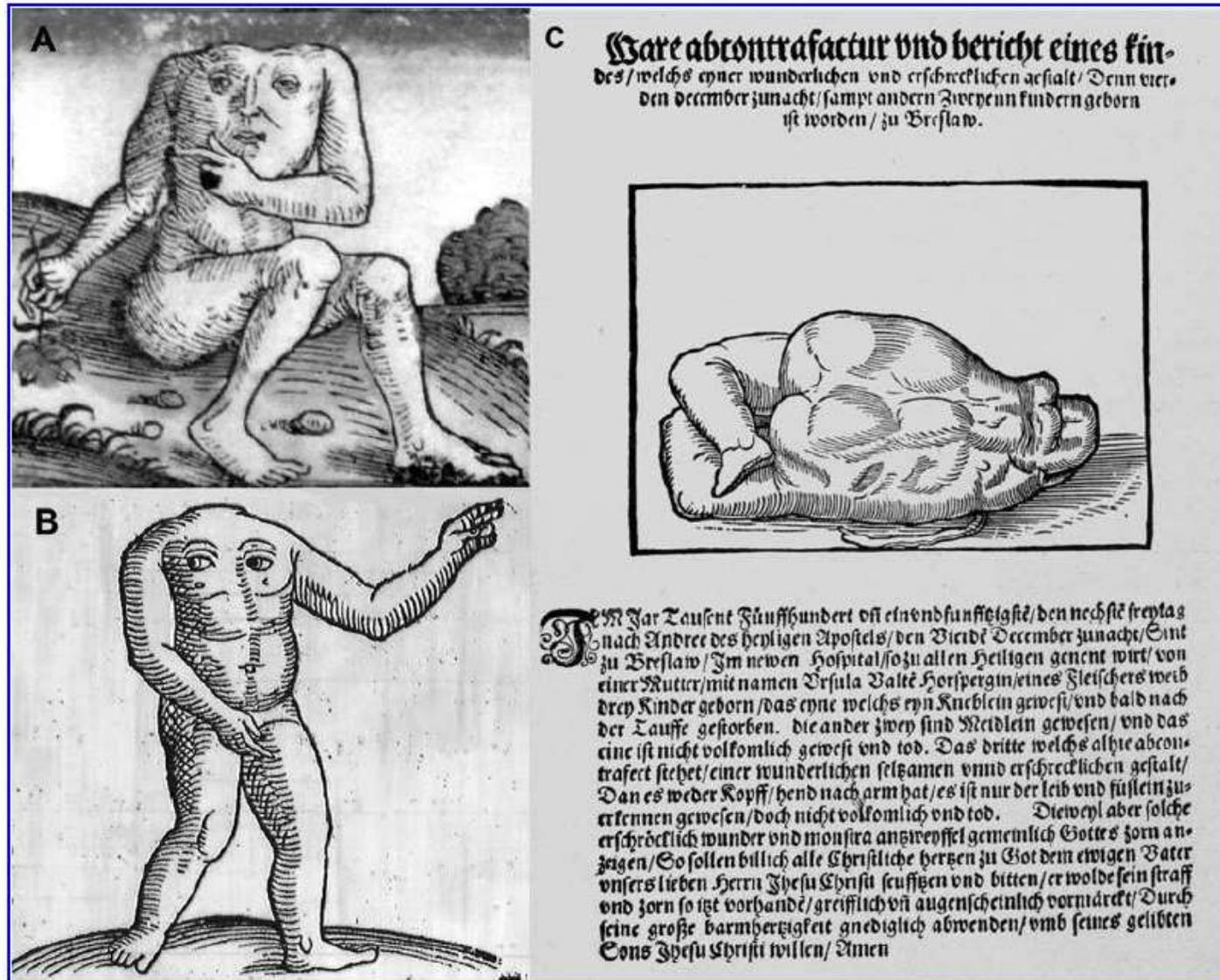
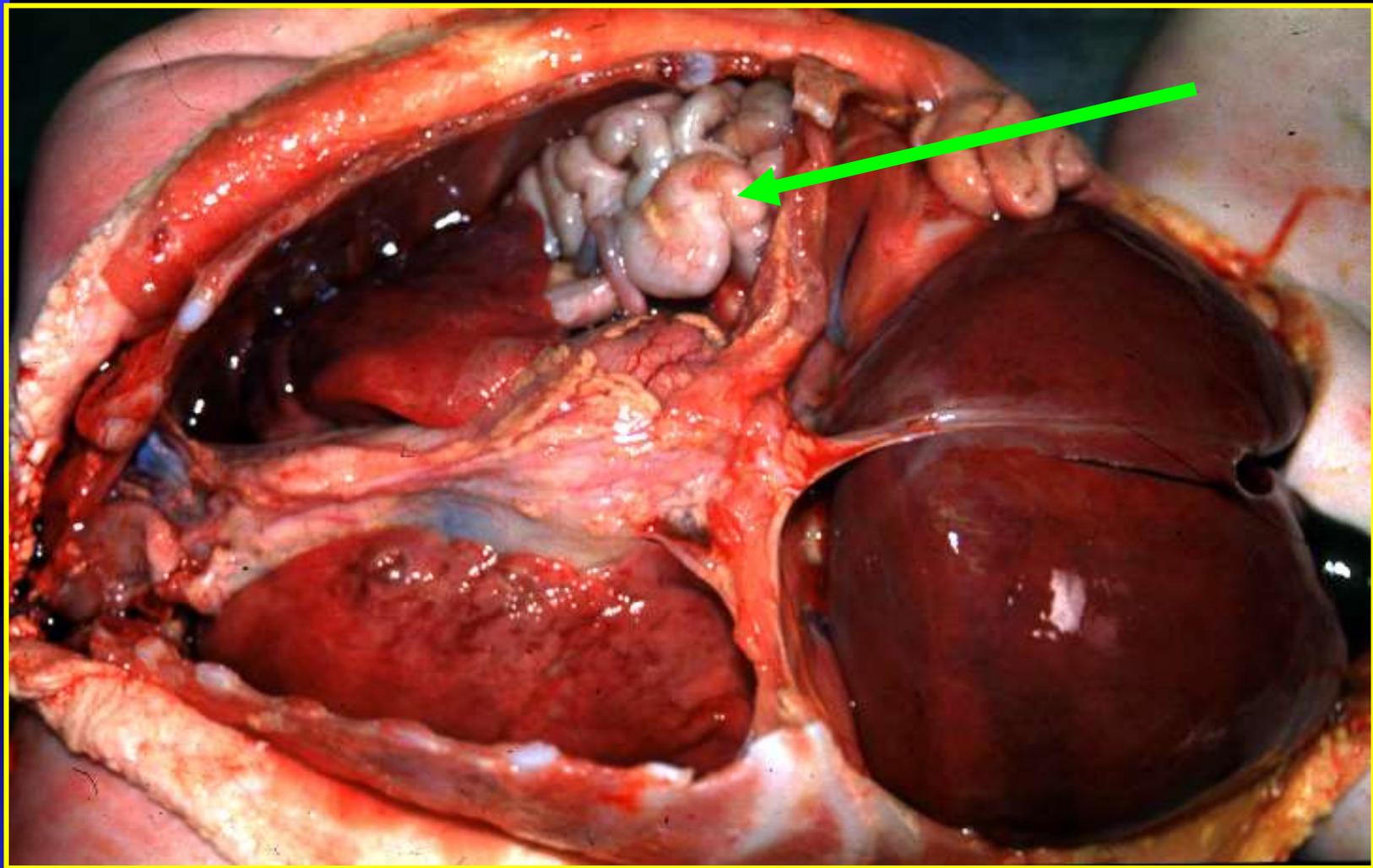


Figure 1 Pre-scientific accounts of acranius as a moral warning. (A) “Headless blemmye” from Schedel’s *Weltchronik* 1493 [39]; (B) “Brustbutzen” from Lycosthenes’ *marvelous wonders* 1557 [22]; (C) “Frightening prodigy” from a Breslau leaflet 1551, see text for details [17].



Entstehung der Entwicklungsfehler

■ Genetische Krankheiten

- Mutation
- Chromosomale Veränderungen
- Mitochondriale DNS Veränderungen
- Multifaktoriale Krankheiten

■ Exogene Noxen

- Teratogenese, Zerrbildung

Begriffe I.

- Vererbte (**Kongenitale**) Krankheiten
 - ☞ genetisch bestimmt, vererblich
- Mitgeborene (**Konnatale**) Krankheiten
 - ☞ Exogene Noxen (Infektionen, teratogene Chemikalien), nicht vererblich

Umweltfaktoren - erworbene

- nach der Bewirkungszeit :
 - **Gametopathie: vor der Befruchtung**
(Chromosomanomalien und Erbkrankheiten)
 - **Blastopathie: 0.-15. Tage - Zwillinge**
 - **Embryopathie: 16.-75. Tage (10-12 W)**
(Embryogenese)
 - **Fötopathie: 75. Tage-Geburt – Fetalperiode**
 - **Perinatal: 28. SSW-7. Tag p.p. (7M-=7T)**
- **Bewirkungstypen:**
 - **Infektion**
 - **Chemikalien, Mutagenen**



3376 83

Teratologie

■ **Teratogenese ist eine Zerrbildung wegen Umwelteinwirkungen**

■ **Formen:**

☞ **Isolierte Fehlbildungen (ein Organkomplex ist meistens befallen)**

- **Malformationen**
- **Deformationen**
- **Dysruptionen**
- **Felddefekt (z. B. Pachygyrie, Agyrie o. Lissenzephalie, Mikropolygyrie, Teleenzephalie Störungen: Balkenmangel: verringerte grosse Kommissurafasern: schmales Corpus Callosum, Holoprosenzephalie: unvollst. Ausbildung des Grosshirns, Zyklopie, Lippen-Kiefer - Gaumenspalten)**
- **Sequenzen – Potter Sequenz**
- **Syndromen**

☞ **Mehrere Entwicklungsfehler**

Störungen der Differenzierung

- **Agenesie** - ein Organ fehlt vollständig
- **Aplasie** - bei vorhandener Anlage bildet sich das Gewebe nicht aus
- **Dysgenese** – anlagebedingte Fehlentwicklung
- **Hypoplasie** - Unterentwicklung
- **Stenose** - Hohlorgan weist Verengung auf
- **Atresie** - Mündung eines Hohlorgans ist verschlossen
- **Dysraphie** - gestörte Schliessung des Neuralrohrs führt zu Spaltbildung

Was ist ein epigenetisches Risikofaktor?

Einfach: was ist nicht genetisch

Mehr komplex: diejenige Faktoren die Expression eines bestimmten genetischen Risiko beeinflussen werden.

Ernährung

Sonnenstrahlung

Diat

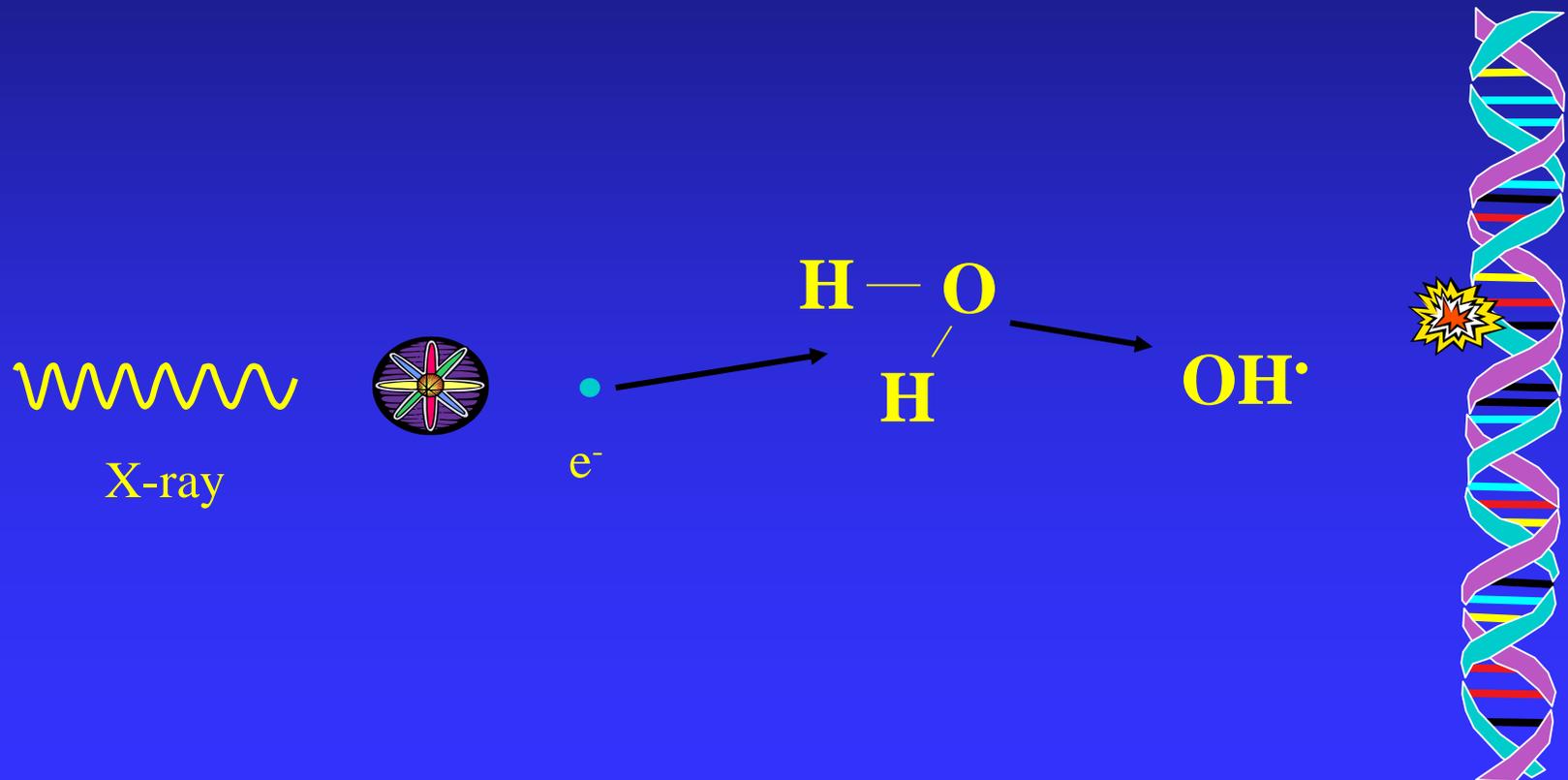
Lebensstil

Sexuelle Praktiken

Exposition zur toxischen Chemikalien

Indirekte Wirkung

■ DNS Schaden bei freie Radikalien



Das menschliche Genom

- 1,5 Meter DNS pro Zell
- 6 Milliarden Basispar
- 25 – 30 000 Gene – ~ 100 000 Proteine
- 23 Paar Kromosomen



•Human Genom Projekt

ankündigt von Clinton and Blair in June 27 2000 !

Craig Ventner and
Sam Broder – Celera
Biotech Co. !
Francis Collins -
HGRI



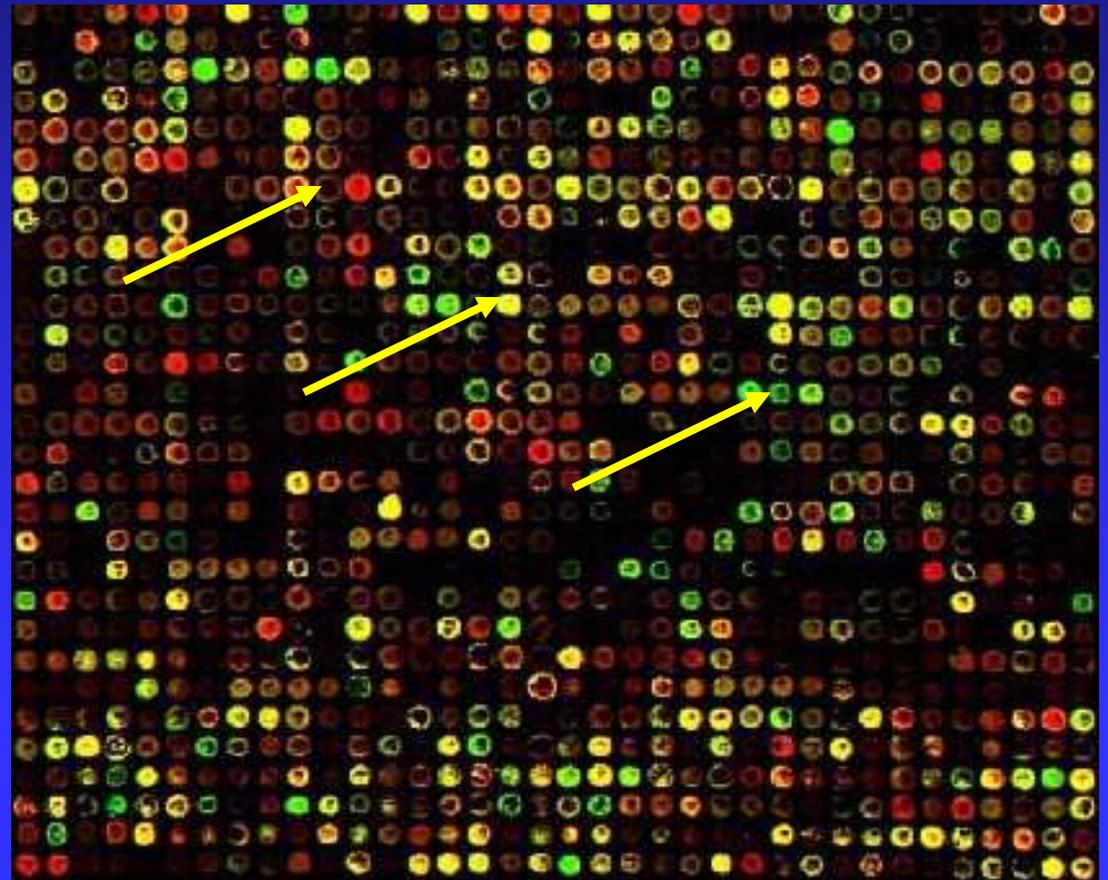
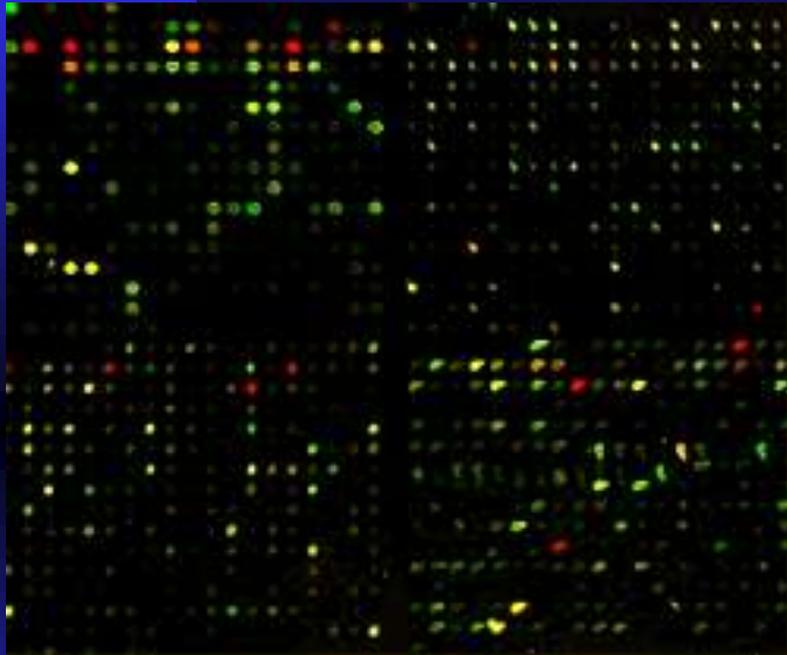
*The National Human
Genome Research Institute*

About NHGRI
The Human Genome Project
Grant Information
Intramural Research
Center for Inherited
Disease Research (CIDR)
Ethical, Legal and Social
Implications (ELSI)
Policy, Planning
and Communications
Genomic & Genetic Resources
Workshops & Conferences
Glossary Of Genetic Terms
In The News
Genome Hub
Search

National Institutes of Health

MOLEKULARE PATHOLOGIE

DNS CHIP











53056_BONC



53056_BONC

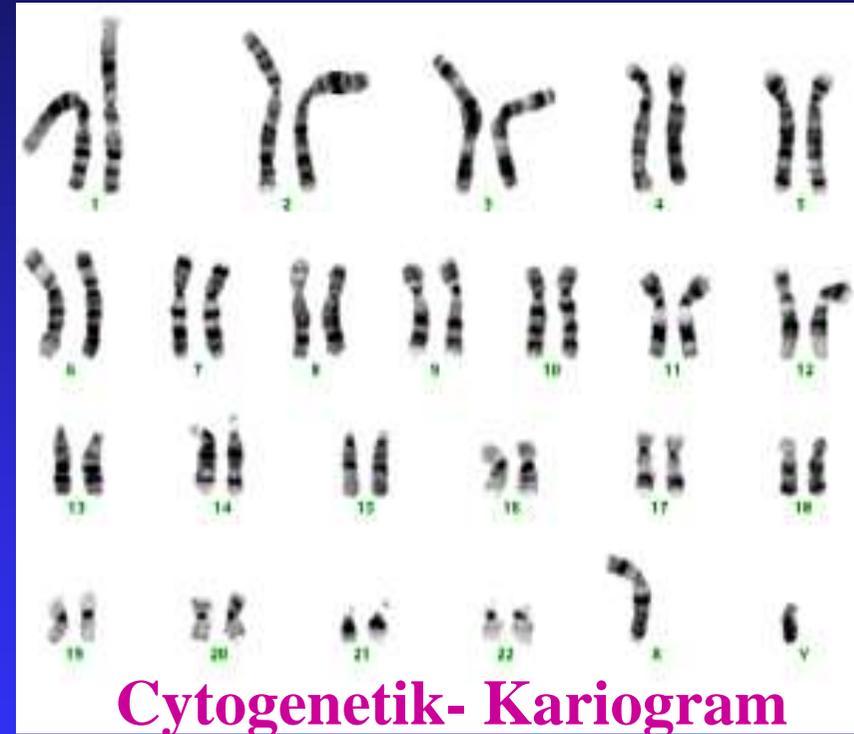
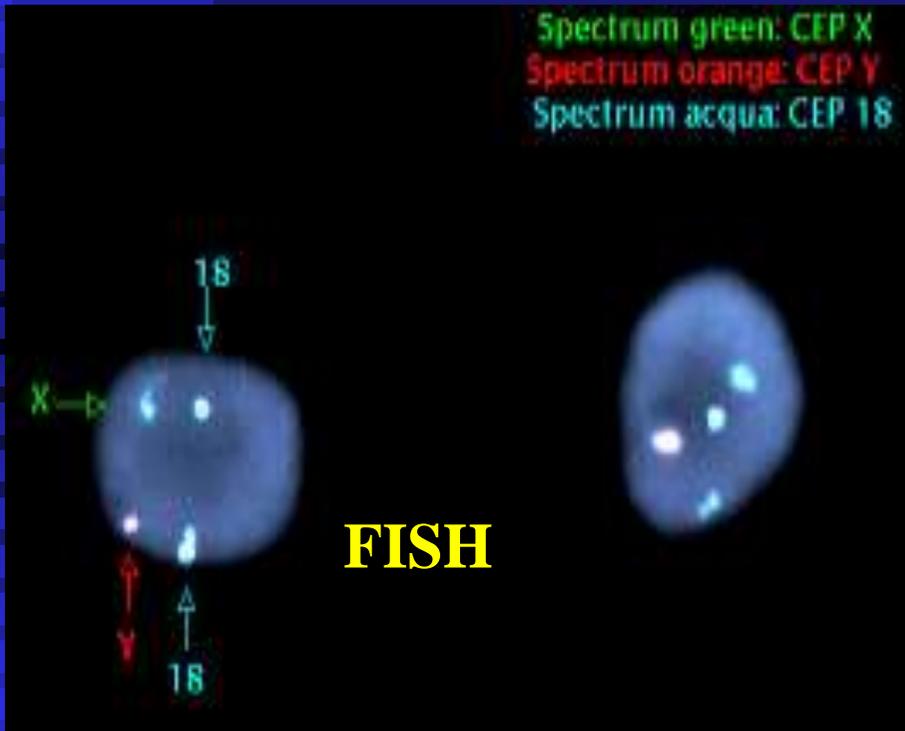


53056_BONC

3 Jahre alter Junge,
Holoprosencephalie
der frontalen Lappe,
die laterale
Ventrikeln bilden
einen gemeinsamen
Raum.

MOLEKULÄRE MEDIZIN

Zytogenetik



Genetische Krankheiten

- Mendelisch vererbte Krankheiten
- Chromosomale Veränderungen
- Poligenisch vererbte Krankheiten
- Mitochondriale DNS assoziierte Krankheiten

Mendelisch vererbte Krankheiten

- Enzimdefekten
- Rezeptordefekten
- Transportprotein-Defekten
- Nicht enzymatische
Proteindefekten, funktionelle oder
quantitative Veränderungen

Genmutationen

■ Punktmutation

☞ (missense)

☞ (nonsense) Mutation

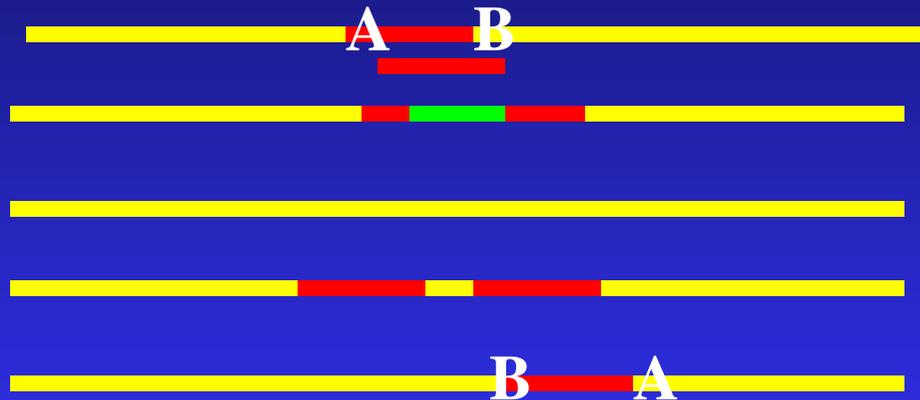
■ Frameshift Mutation

☞ Insertion

☞ Deletion

☞ Duplication

☞ Inversion



■ Trinukleotid “repeat” Mutation

■ Nicht kodierende Sequenz Mutation

■ Ursache: spontane, ionisierende Bestrahlung, mutagene Chemikalien, Viren

DEFINITION II.

ways of inheritance

- Autosomal
- sex chromosome bound
- Dominant
- Recessive
- Co-dominant

Penetrance

Genomic imprinting: is a functional haploid state, an epigenetic phenomenon by which certain genes are expressed in a parent-of-origin-specific manner. If the allele inherited from the father is imprinted, it is thereby silenced, and only the allele from the mother is expressed.

Prader-Willie Syndrome (Muscle hypotonia, areflexia, obesity, ment. impairment, behavioral problems, stubbornness, compulsive behavior, lack of paternal gene on the chromosome 15.)

Angelman Syndrome (marionette puppet movements hypotonia psychom

Begriffe II.

● Vererbungsmethoden

- Autosomale
- Sex Chromosom verbunden
- Dominant
- Rezessive
- Kodominant

Penetranz

Imprinting

Prader-Willie Syndrom (Muskelhypotonie, Areflexie, Obesitas, ment. Retard.: **das Fehlen des vaterlichen Gens an Chromosom 15.**

Angelman Syndrom (**Marionett Puppe Bewegung, Hypotonie,**

- **Prader-Willi syndrome** is caused by the loss of genes in a specific region of chromosome 15. People normally inherit one copy of this chromosome from each parent. Some genes are turned on (active) only on the copy that is inherited from a person's father (the paternal copy).
- Most cases of Prader-Willi syndrome (about 70 percent) occur when a segment of the paternal chromosome 15 is deleted in each cell. In another 25 percent of cases, a person with Prader-Willi syndrome has two copies of chromosome 15 inherited from his or her mother (maternal copies) instead of one copy from each parent. This phenomenon is called maternal uniparental disomy.
- In infancy, this condition is characterized by weak muscle tone (hypotonia), feeding difficulties, poor growth, and delayed development. Beginning in childhood, some affected individuals develop an insatiable appetite, which leads to chronic overeating (hyperphagia) and obesity. Some people with Prader-Willi syndrome, particularly those with obesity, also develop **type 2 diabetes mellitus**



- **Angelman syndrome:** maternal deletion in chromosomal region 15q11-13 causing an absence of *UBE3A* expression in the paternally imprinted brain regions. *UBE3A* codes for an E6-AP ubiquitin ligase
- "happy puppet syndrome", developmental delay, functionally severe speech impairment,
- Movement or balance disorder, usually ataxia of gait and/or tremulous movement of limbs
- Behavioral uniqueness: any combination of frequent laughter/smiling; apparent happy demeanor; easily excitable personality, often with hand flapping movements; hypermotoric behavior; short attention span
- Delayed, disproportionate growth in head circumference, usually resulting in microcephaly (absolute or relative) by age 2
- Seizures, onset usually < 3 years of age
- Strabismus, hypopigmented skin and eyes



Autosomal-dominante Vererbung

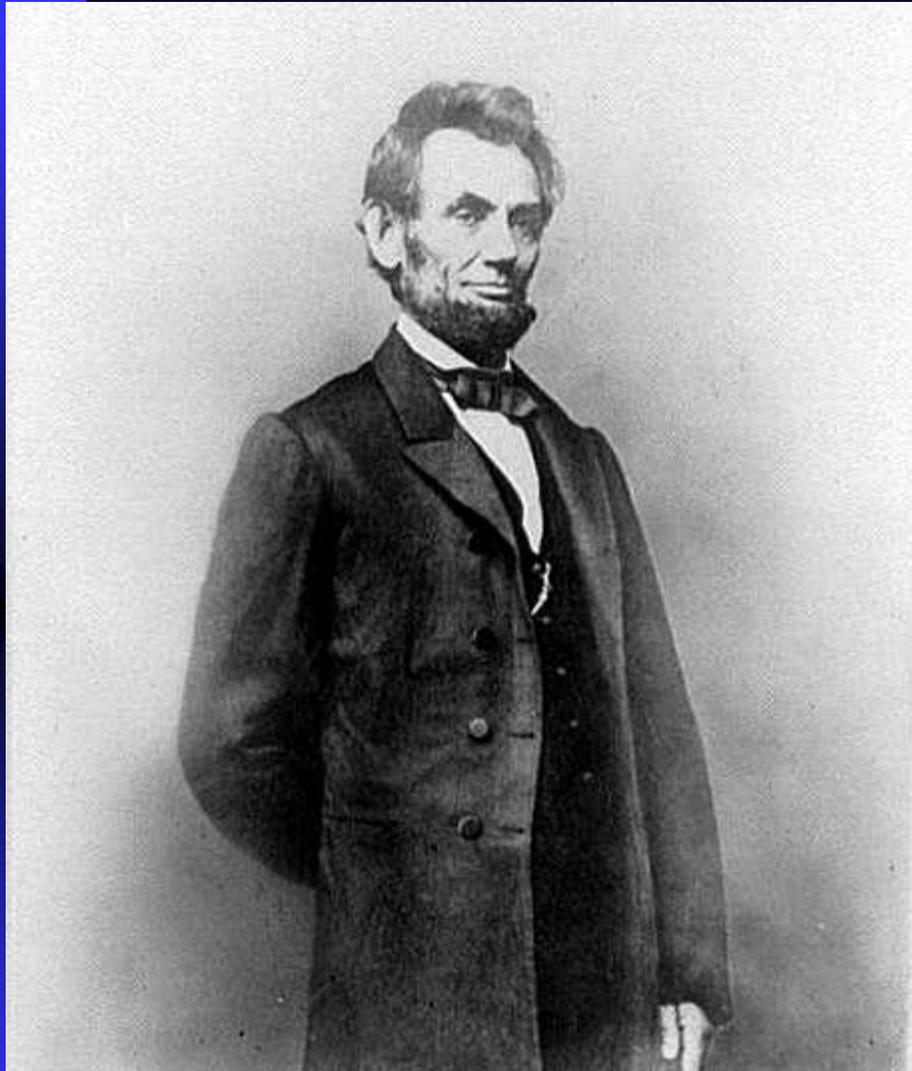
- Männer und Frauen sind gleichmässig befallen
- Es erscheint sich in jeder Generation
- Es erscheint sich in Heterozygoten
(abhängig von Penetranz)
- von Heterozygoten um 50% vererblich

Autosomal-Dominante Krankheiten

- **Marfan Syndrom**
- **Ehlers-Danlos Syndrom (*)**
- **Huntington Chorea**
- **Neurofibromatose**
- **Sclerosis tuberosa (Bourneville)**
- **Polycystische Krankheit**
- **Sichelzell Anämien**
- **Osteogenesis imperfecta (*)**
- **Familiäre Hypercholesterinaemie**
- **von Willebrand Krankheit**
- **Familiäre Hypercholesterinaemie - LDL Receptor**
- **akute Porphirie - preuroporphirinogen Synthase Akt. vermindert: Folge: aminoklevunilate Synthase Akt. Erhöht**
- **MODY**
- **Porphyrien**

Marfan Syndrom

- **Mutation am Kromosom 15q21**
 - ☞ fibrillin (extrazelluläres Matrix Protein) Defekt :
'cutis hyperelastica'
- **vorkommen 1 : 10 000 - 1 : 20 000**
- **Erscheinung:**
 - ☞ hochgewachsenes, dünnes Gestalt, lange Extremitäten
 - ☞ Arachnodactylie
 - ☞ hyperelastische Gelenke
 - ☞ mitrales Prolaps
 - ☞ Erdheimsche zystische Medianekrose
 - ☞ Dissozierendes Aorta Aneurysma

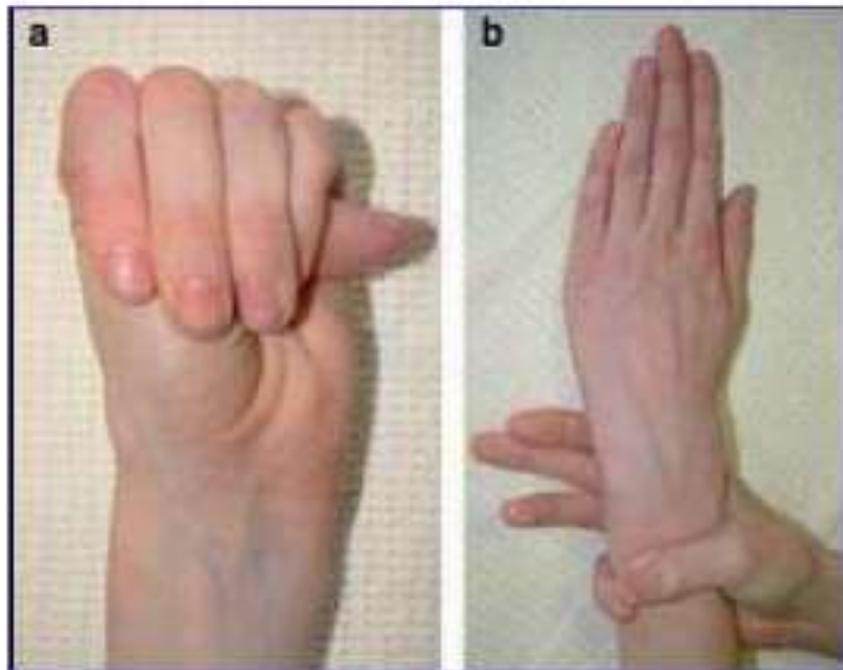


Abraham Lincoln

Marfan -Syndrom



A páciens fizikális vizsgálata során javasolt három, Marfan-szindrómára jellemző tünet megfigyelése. Az első jellegzetesség, hogy a karok fesztávolsága nagyobb, mint a testmagasság: $\text{kartávolság (cm)} / \text{testmagasság (cm)} > 1,05$. A második típusos tünet, hogy ökölbe szorításkor a hüvelykujj distalis phalanxa teljes egészében túlnyúlik a tenyér ulnaris szélén (*Steinberg-hüvelykujjtűnet*). Végül pedig a hüvelykujj és a kisujj fedik egymást a csukló körbefogásakor (*Walker-Murdoch-csuklótűnet*).



2. ábra – *Arachnodactylia*: (a) *Steinberg-hüvelykujjtűnet*, (b) *Walker-Murdoch-csuklótűnet*



1. ábra – *Marfan-szindrómás család*

A Marfan szindróma diagnózisa negatív családi anamnézis esetén

Amennyiben a beteg családjában még nem fordult elő a tünetegyüttes (index case), a módosított Ghent kritériumok értelmében a Marfan szindróma akkor diagnosztizálható, ha a tünetek alábbi négy mintázatának egyike érvényes a vizsgált egyénre:

- (1) Az aorta érintettsége ÉS *ectopia lentis* jelenléte.
- (2) Az aorta érintettsége ÉS nagy valószínűséggel Marfan szindrómát okozó *fibrillin-1* mutáció megléte.
- (3) Az aorta érintettsége ÉS megfelelő szisztémás pontszám alapján megállapított szisztémás érintettség.
- (4) *Ectopia lentis* ÉS a *fibrillin-1* bizonyítottan aorta érintettséget okozó mutációjának megléte.

Ehlers-Danlos Syndrom

Paganini



- klinisch und genetisch: heterogen (I.-X.)
 - alle drei mendelische Vererbungen
 - Störung der Kollagensynthese
- **Makroskopie: in kollagen-reichen Geweben**

Haut, Bände, Gelenke

- Haut ist verletzlich, elastisch
- Gelenksflexibilität (hyperelastische Gelenke, „Schlangeakrobaten“, Paganini !!)
- Ruptur der grossen Arterien, Dickdarm Ruptur, Kornea Ruptur, Zwerchfell Hernia (andere Störungen der Kollagen synthese: Osteogenesis Imperfecta , bullöse Epidermolysis)

Neurofibromatose (Recklinghausensche Krankheit)

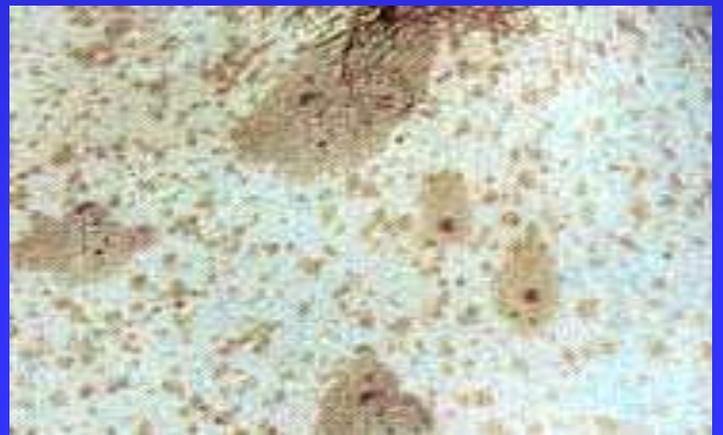
■ Vorkommen 1:3000

■ Formen:

☞ **I.: NF1 Gen Neurofibromen überall des Körpers, café au lait Flecken**

**Iris: Melanozyten Aggregaten: Lisch Fleck,
Knochendeformitäten, Knochenzysten**

☞ **II.: NF2 Gen bilaterale akustische Neurinomen VIII. -
symmetrisch, submucöse Neurofibromen**



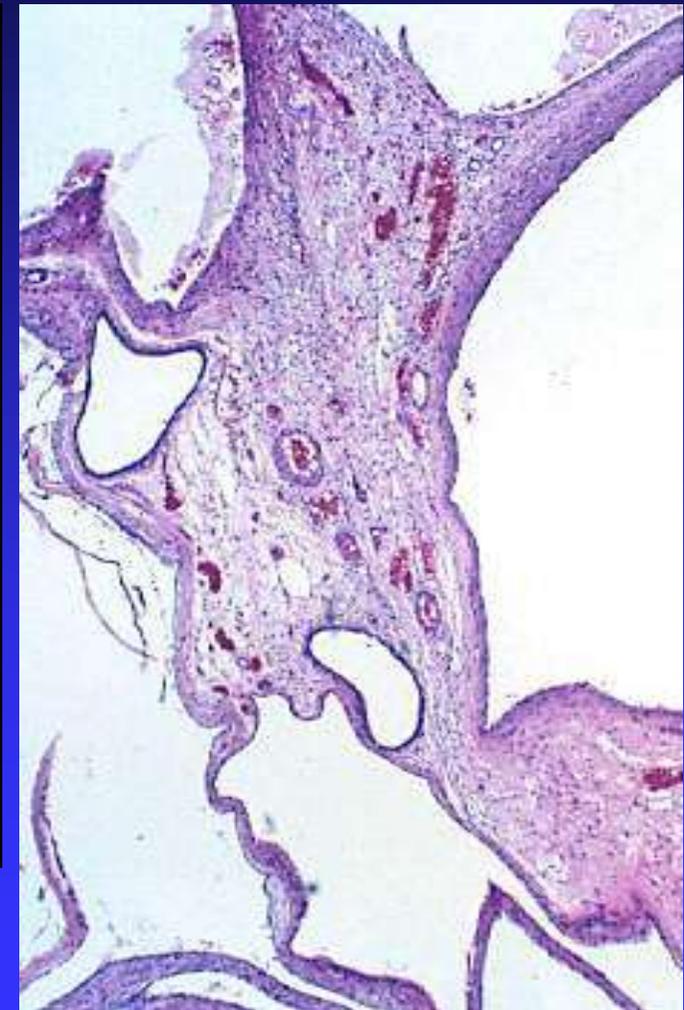
Polyzystische Krankheit

- Polyzystische Nieren in Erwachsenen
- Polyzystische Leber
- Polyzystische Lunge
- **Arteriellles Aneurysma am Schädelboden**



Zystische Nierenkrankheiten

Autosomal Dominant (Erwachsenen) Polyzystische Nierenkrkht.



Zystische Nierenkrankheiten

Infantile Polyzystische Nierenkrkht. (IPKD)



Zystische Nierenerkrankungen III.

Einfache Zysten

- Keine Krankheit, Zufallsbefund
- Keine Symptomen, Blutung kann akute Schmerzen verursachen
- bis zu 10 cm, transparent, mit Flüssigkeit gefüllt
- Ausgekleidet mit einer Schicht von kuboidalem oder ektrophischem Epithelium
- Keine Behandlung ist nötig



Zystische Nierenkrankheiten III.

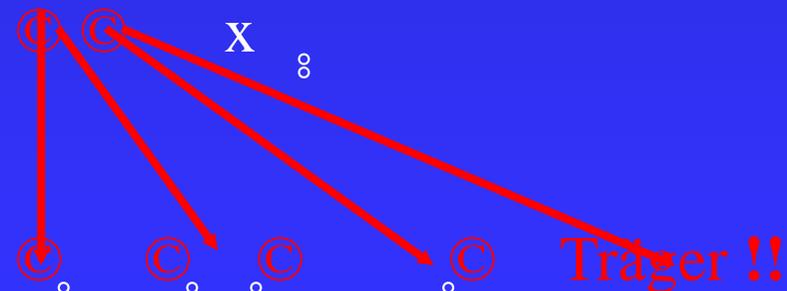
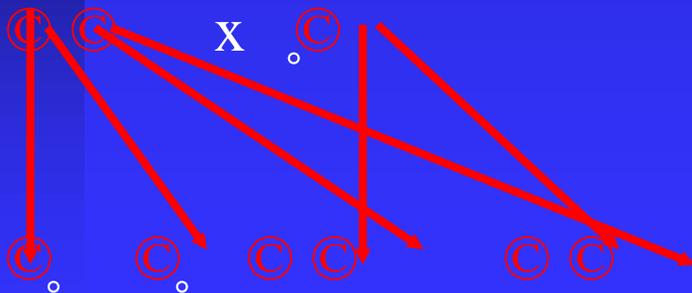
Erworbene Zysten

1. Multiple kortiko-medullare Zysten ausgekleidet mit hyperplastischem Epithelium
2. Erhöhtes Risiko für Nierenzell Karzinom (7% 10 years),
Obwohl Tumoren sind nicht so aggressiv als die klassische Nierenzellkarzinomen
3. Nach 5 Jahren der Dialyse 75% der Patienten entwickelt diese
Veränderung



Autosomale rezessive Vererbung

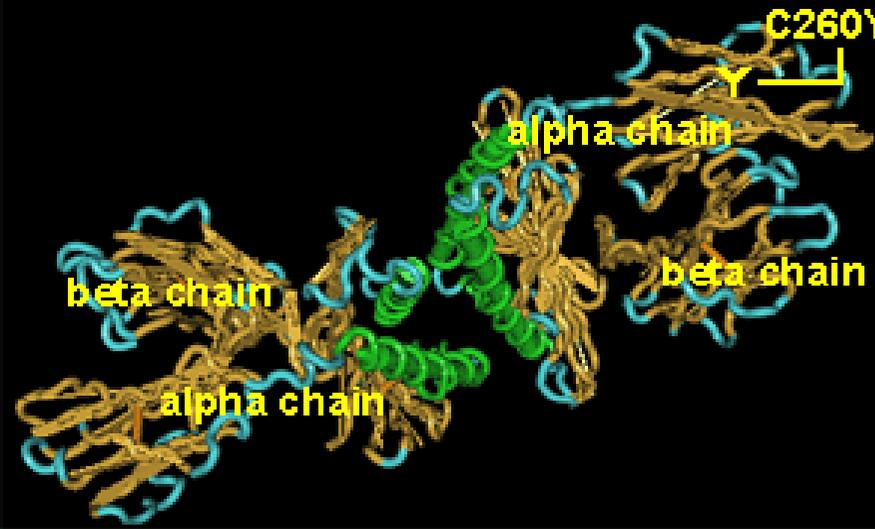
- Männer und Frauen sind gleichmässig befallen
 - Die Krankheit “springt“ über Generationen
 - Kranken sind immer Homozygoten
 - Die Kinder der Kranken immer tragen den genetische Defekt
- Defekt



Autosomale rezessive Krankheiten

- **Zystische Fibrose**
- **Phenylketonurie**
- **Galaktosämie**
- **Homozystinurie**
- **Lysosomale Speicherkrankheiten**
- **Wilsonsche Krankheit**
- **Thalassaemien**
- **alpha-1 Antitripsin Defizienz**
- **Glykogen Speicherkrankheiten (von Gierke, Mc Ardle, Pompe)**
- **Lysosomale Speicherkrankheiten**
- **Gaucher Krkh. - Zerebrozid Hydrolase - Lysosom - Milz - PAS**
- **Mucopolisacharidosen - GAG -Ballonzellen**
 - ◆ **Niemann Pick Krkht. - Sphingomyelinase**
 - ◆ **Hurler Krkht. - Gargoylismus**
 - ◆ **Hunter Krkht.**

Haemochromatose



The HFE protein is similar in structure to MHC class I, consisting of two pairs of alpha and beta chains. In the mature HFE protein, the mutation is called C260Y. This is because the body's processing of the protein removes 22 amino acids to produce the mature protein.

The C260Y mutation occurs in the alpha 3 domain and disrupts the association between the chains.

Mutant HFE is unable to bind to the iron-loaded transferrin receptor. Without this interaction, the receptor brings more iron into the cells.

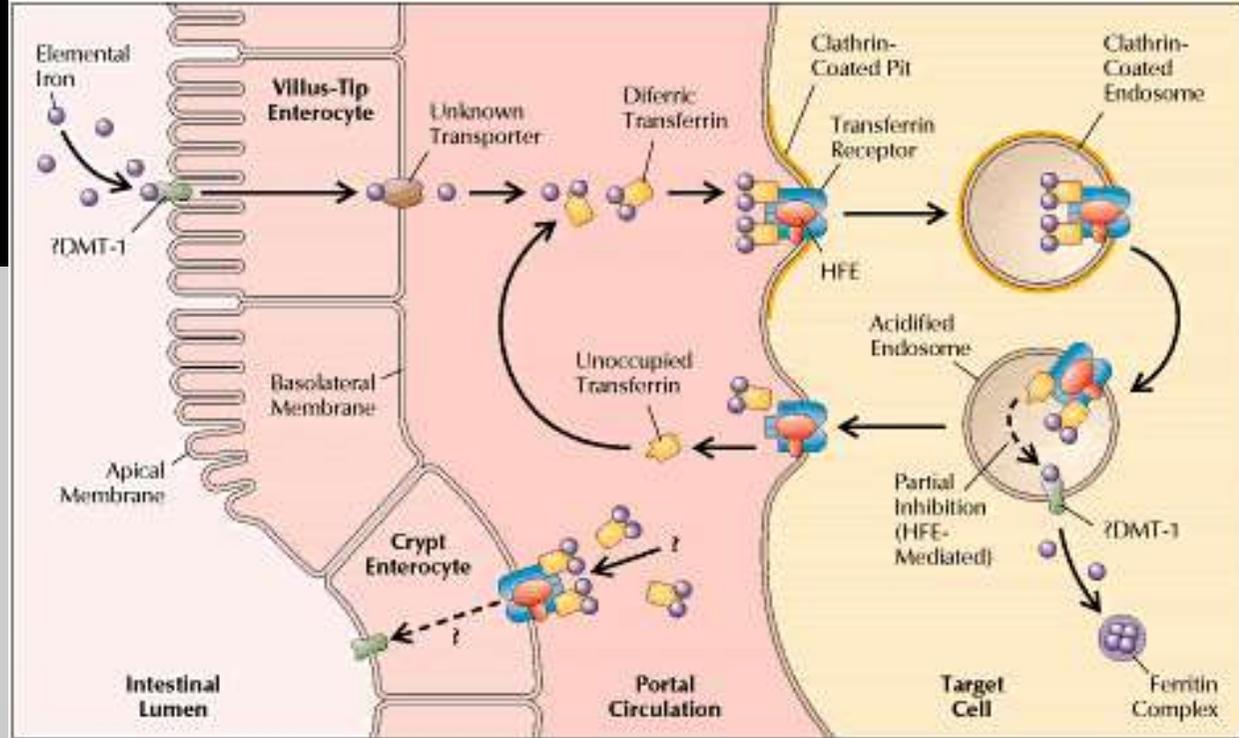
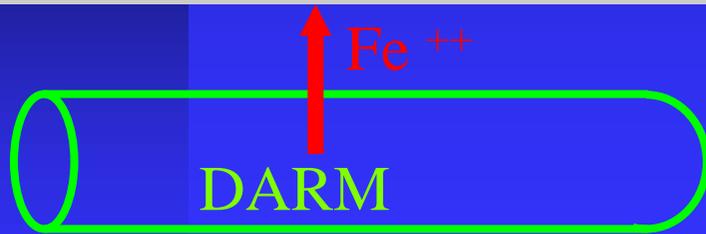


Figure 1. Emerging details of iron metabolism permit at least partial understanding of the function of the HFE protein—and of HFE's absence or dysfunction in causing hereditary hemochromatosis. From the intestinal lumen (left), dietary iron is transported into enterocytes, most likely by the newly described transporter DMT-1. From there iron enters the portal circulation for delivery—by transferrin—to target cells such as hepatocytes and erythroblasts (right). Internalized by endocytosis, the iron is eventually transported from endosomes into the cytoplasm, often for storage in ferritin. Meanwhile, transferrin and its receptor are recycled to the cell surface. HFE binds to the transferrin receptor. Once bound, it inhibits the

release of iron, so that an increased fraction of iron-bound transferrin recycles back out of the cell. In the absence of HFE, the cell may become iron-overloaded. A more primary problem may affect the intestinal lining. Here, HFE is hypothesized to act in undifferentiated crypt enterocytes (bottom left), the precursors of villus-tip enterocytes, so as to regulate uptake of plasma iron. Each crypt cell becomes a sensor of the body's iron load, perhaps to program its subsequent expression of DMT-1 (dashed arrow). If HFE function is lost, iron sensing may be disrupted. Falsely sensing low body iron, the crypt cell may overexpress DMT-1, facilitating excessive luminal iron absorption by mature enterocytes.



Hämochromatose - Bronzdiabetes

»Eisenspeicherkrankheit« infolge Eisenüberladung des Organismus
v.a. in der parenchymatösen Organe

Ursache: Unfähigkeit des RHS, das Eisenangebot zu bewältigen

Formen: *idiopathische* a) »adulte« Hämochromatose familiär auftretend

b) perinatale, angeboren manifeste Form

erythropoetische Hämochromatose bei Blutbildungsstörungen

Steigerung der Eisenresorption

Hypersiderämie und Eisenablagerung (Siderose)

Leberzirrhose (Pigmentzirrhose)

bronzeartiger Hautverfärbung

Ausfallserscheinungen endo- und exokriner Drüsen

Hypogonadismus

insulinabhängiger Diabetes mellitus =

»Bronzediabetes«

Herzinsuffizienz

Haarverlust

erworbene Hämochromatose z.B. Transfusions-Hämochromatose



hemochromatosis, with excessive iron deposition - Prussian blue iron stain the excessive deposition of iron leads to heart enlargement and failure

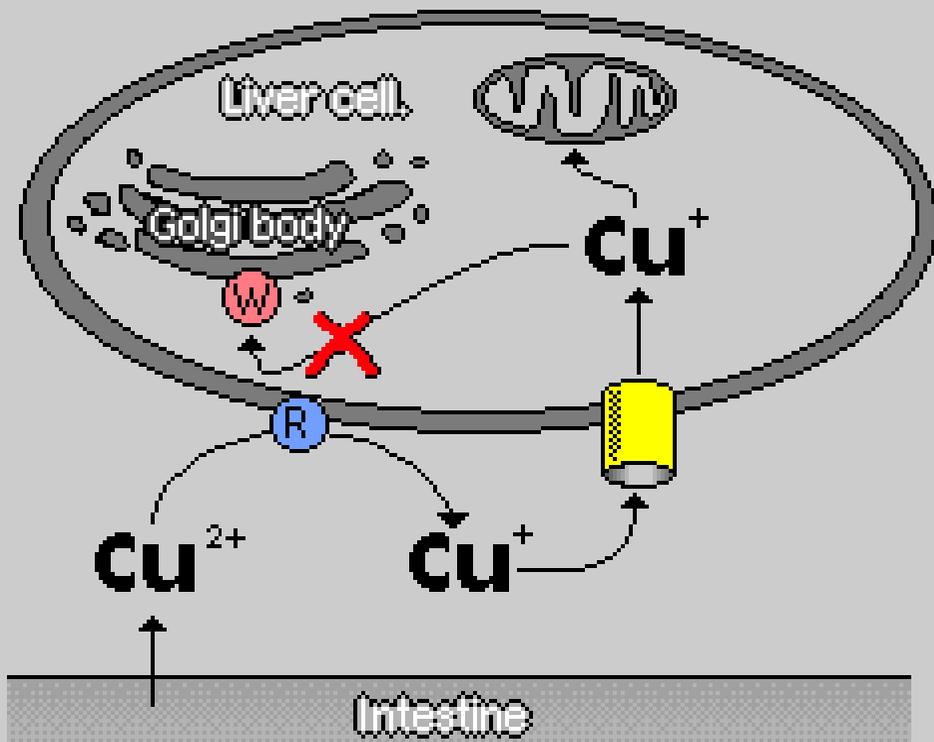
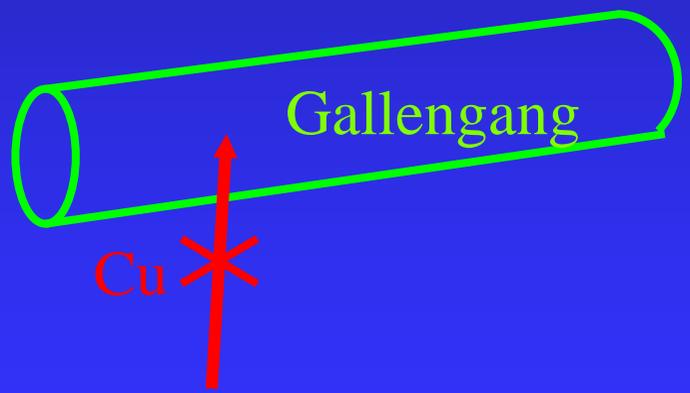
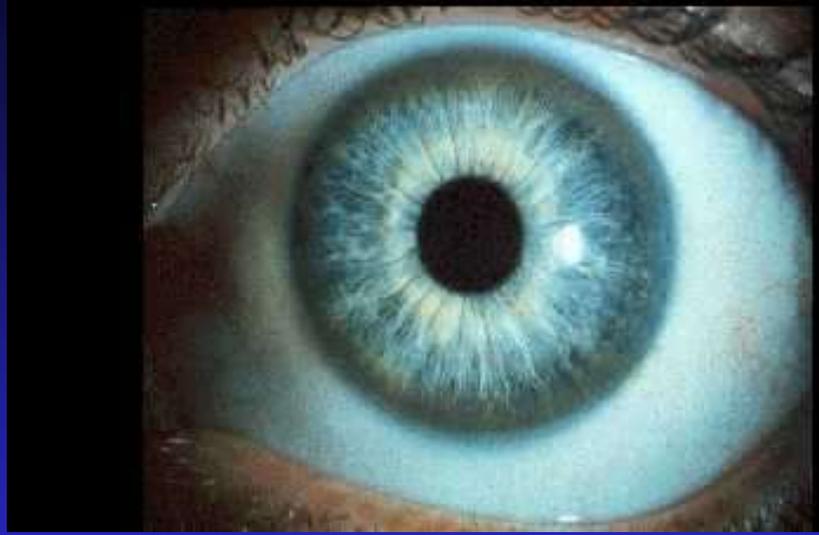


Fig 13.01.01 - The normal routes of copper processing in the liver. Abbreviations - W - Wilson Cu ATPase; R - Reductase. Adapted from Didonato M., 1997)

Kayser-Fleischer Ring



Wilson Krankheit - hepatolentikuläre Degeneration

autosomal-rezessiv erbliche Defektparaproteinämie

Störung der Coeruloplasmin-Synthese

Serumspiegel < 10 mg/100 ml; normal 23-44

Kupferanreicherung im Gewebe

beginnt im 1.-2. Ljz.

extrapyramidale Symptome: Tremor, Rigor, Ataxie, Dysarthrie, Kontrakturen infolge

Degeneration der Stammganglien (»Linsenkerndegeneration«) pathognomonisch: Kayser-Fleischer Ring

Leberzirrhose

Aminoazidurie - Blockierung der Tubuluszynzyme durch Kupfer graubrauner

Hauptpigmentierung

Störung des Kohlenhydratstoffwechsels

Hyperinsulinismus

intellektueller und psychischer Verfall

Kayser-Fleischer Ring

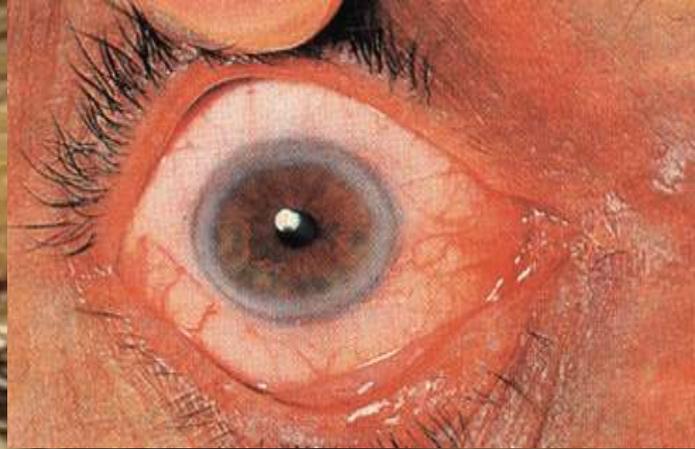
bräunlich-grünlicher Limbus-naher Hornhautring

1-3 mm breit

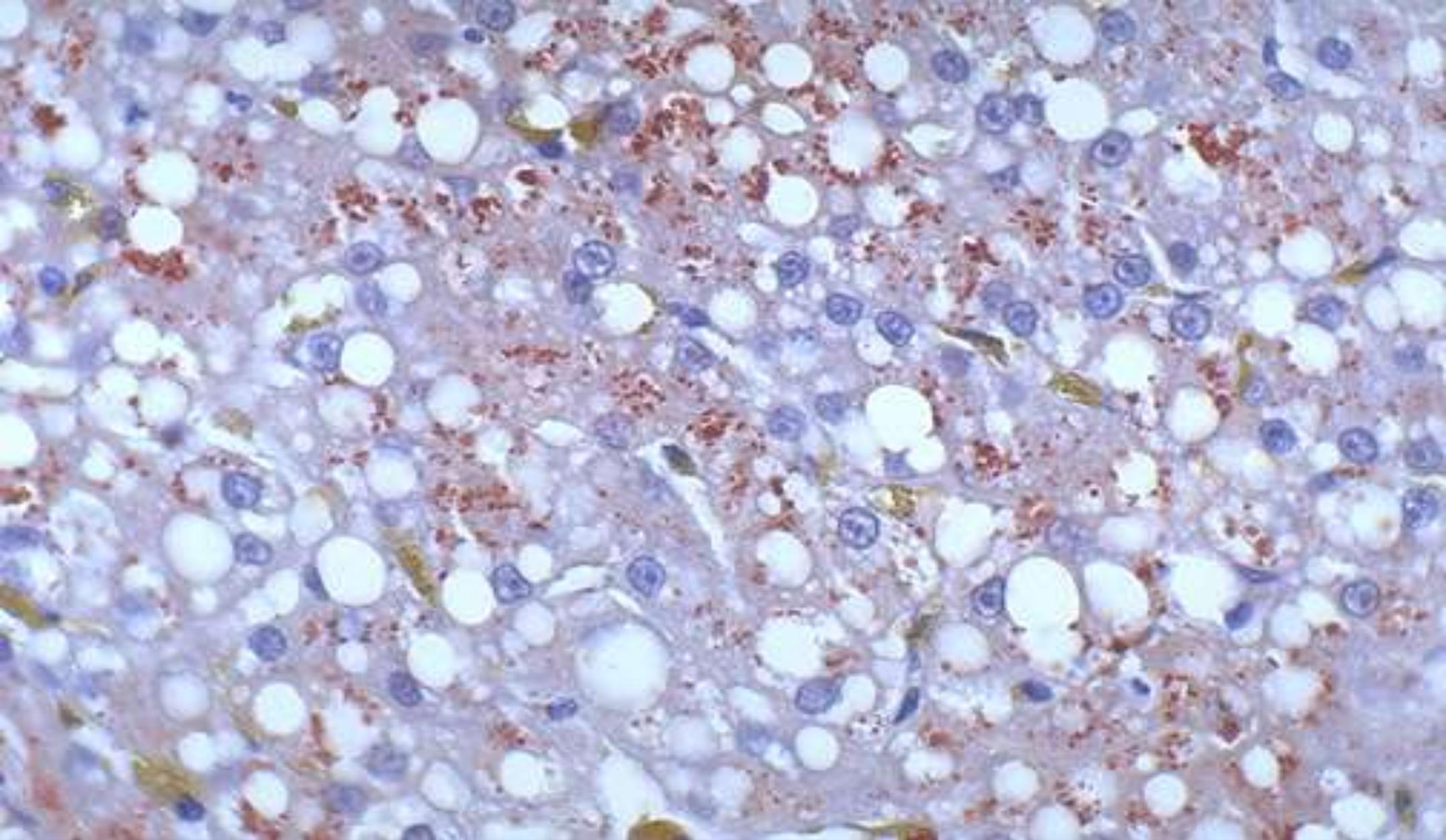
bedingt durch Kupfereinlagerung



Kayser-Fleischer Ring



Arcus senilis



**excessive lysosomal copper in a patient with the rare autosomal recessive disorder
Wilson's disease**

Speicherkrankheiten

- Enzym Defekten -anhäufung metabolischer Zwischenprodukten – allg. autosomal rezessive
- **Lipiden – Sphingolipidosen (Cerebrozid, Ganglioizid) Lysosomal**
- **Lipoidosen** - Speicherkrankheiten (Lipidthesaurismosen)

- Genetische Erkrankungen - Enzymdefekte (autosomal, rezessiv)
- ZNS - Leber - Milz - Knochenmark

Sphyngolipidosen:

- **Tay-Sachs** (ZNS: mentale Retardation, Erblindung), **Idiotia amaurotica familiaris (Gangliosidose)**
- **Gaucher** (Glikozil-Zeramid-Lipidose - **Zerebrozid Hidrolase: Glykocerebrozide: Lysosome – Leber, Milz – PAS positive RES Makrophagen: fibrillare Depositen, verd. PAS positive Makrophagen = Gaucher Zelle, im Kindesalter: Gaucher Typ II.**

Klinikum: mentale Retard., Hepatosplenomegalien

- **Niemann-Pick** Krkht. (reduzierte Funktion der Sphyngomyelinase). Lysosomen speichern Sphyngomyeline. Hepatomegalie. Histologie: In der Leber es geben Zellen mit schaumigem Zytoplasma.

Klinikum: mentale Retardation, Ataxia und Hepatosplenomgalien

Lysosomale Speicherkrankheiten

- Enzimdefekten - Anhäufung der Stoffwechsel-Zwischenprodukten
- Formen:
 - Glykogenosen
 - Sphyngolipidosen
 - Sulfatidosen
 - Mucopolysacharidosen
 - Mucolipidosen

Lysosomale Speicherkrankheiten:

Glikogen (von Gierke (Leber), Mc Ardle (Muskulatur) ,

! Pompe (Muskulatur) !

Lipid – sphingolipid (Cerebrozid, Gangliozyd)

Gaucher Krkh. - Zerebrozid Hydrolase - Lysosome – Leber,
Milz – PAS

Niemann Pick Krkht.: Leber, Milz

Tay-Sachs Krkht: ZNS

Mukopolisacharidose - GAG (Heparan Sulfat, Dermatan sulfat) - ballonierete Zellen

Hurler Krkh. - Gargoylismus

Hunter Krkh. – X- rezessive

Mucopolysaccharidosen

angeborene lysosomale Speicherkrankheiten (Thesaurismosen)
mit Veränderungen des Skelettsystems

des ZNS

viszeraler Organe

der Haut und des Endokards

Störung des enzymatischen Abbaus der sauren Mucopolysaccharide
(Glykosaminoglykane) durch die Lysosomen

gespeichert werden 4 Typen von Glykosaminoglykanen

klinische Zeichen: Skelettfehlbildungen mit mäßiger Dismorphie,
Hornhauttrübungen

evtl. auch eingeschränkte Intelligenz

Abnormale Glykogenablagerungen - Glykogenosen

Diabetes mellitus: Niere - Pars recta der Hauptstücke
Henleschen Schleife
Leber - Lochkerne

Glykogenosen ..

Typ I. Gierkesche Krankheit, Glukose-6-Phosphatase-Mangel
Hypoglykämie, Hepatorenale Speicherung

Typ II. Pompesche Erkrankung, alpha-Glukosidase-Mangel
Quergestreifte - Herz - Muskulatur

Makr: Vergrößerung des Organs nur bei schweren Formen

Mikr: Formalin Fixierung: HE: helles, vacuolisiertes Plasma

Nachweis: Alkohol Fixierung: PAS +

Klin.Bedeutung. Diabetes: Arteriosclerose, Resistenzverminderung
Niereninsuffizienz, Coma diabeticum
Diabetische Embryopathie

M.Gierke Tod an interkurrenten Erkrankungen

M.Pompe Tod infolge kardialer Insuffizienz

Gierke Krankheit

Edgar O. C. von Gierke., 1877-1945, Pathologe, Karlsruhe

autosomal-rezessiv erblicher - hepatorenale - Typ 1 der Glykogenose

Hauptsymptom: Nüchternhypoglykämien als Folge eines Mangels an
Glucose-6-phosphatase

Führt zu Leberinsuffizienz

hämorrhagischer Diathese - infolge Thrombozytopathie
durch Glykogenanreicherung
später Nierenvergrößerung (»Nephromegalie«)

Infantilismus - adiposogenitaler Typ

Hornhautdystrophie

Speicherkrankheiten

- Enzim Defekten -anhäufung metabolischer Zwischenprodukten – allg. autosomal rezessive
- **Lipiden – Sphingolipidosen (Cerebrozid, Ganglioizid) Lysosomal**
- **Lipoidosen** - Speicherkrankheiten (Lipidthesaurismosen)
- Genetische Erkrankungen - Enzymdefekte (autosomal, rezessiv)
- ZNS - Leber - Milz - Knochenmark

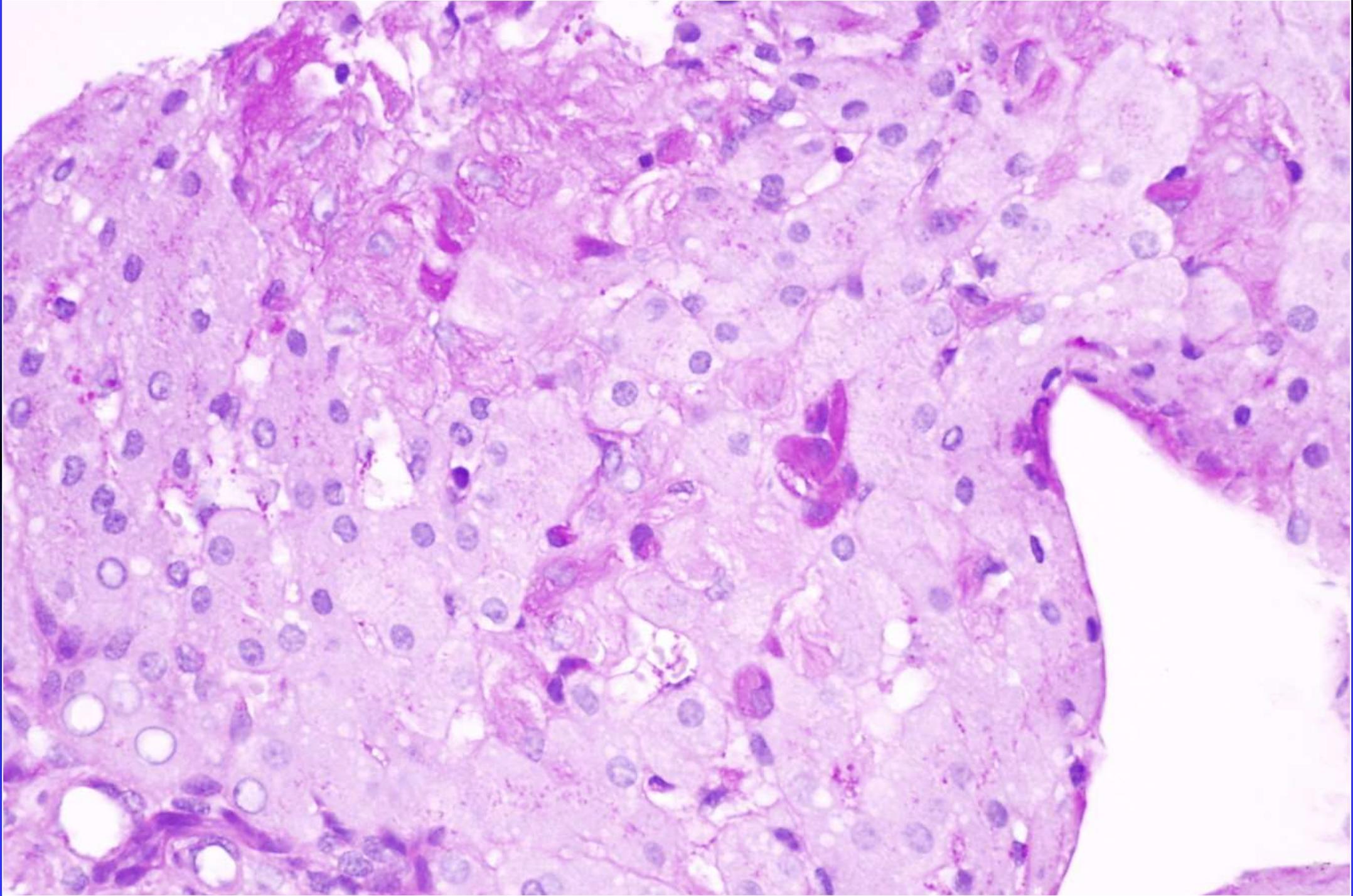
Sphyngolipidosen:

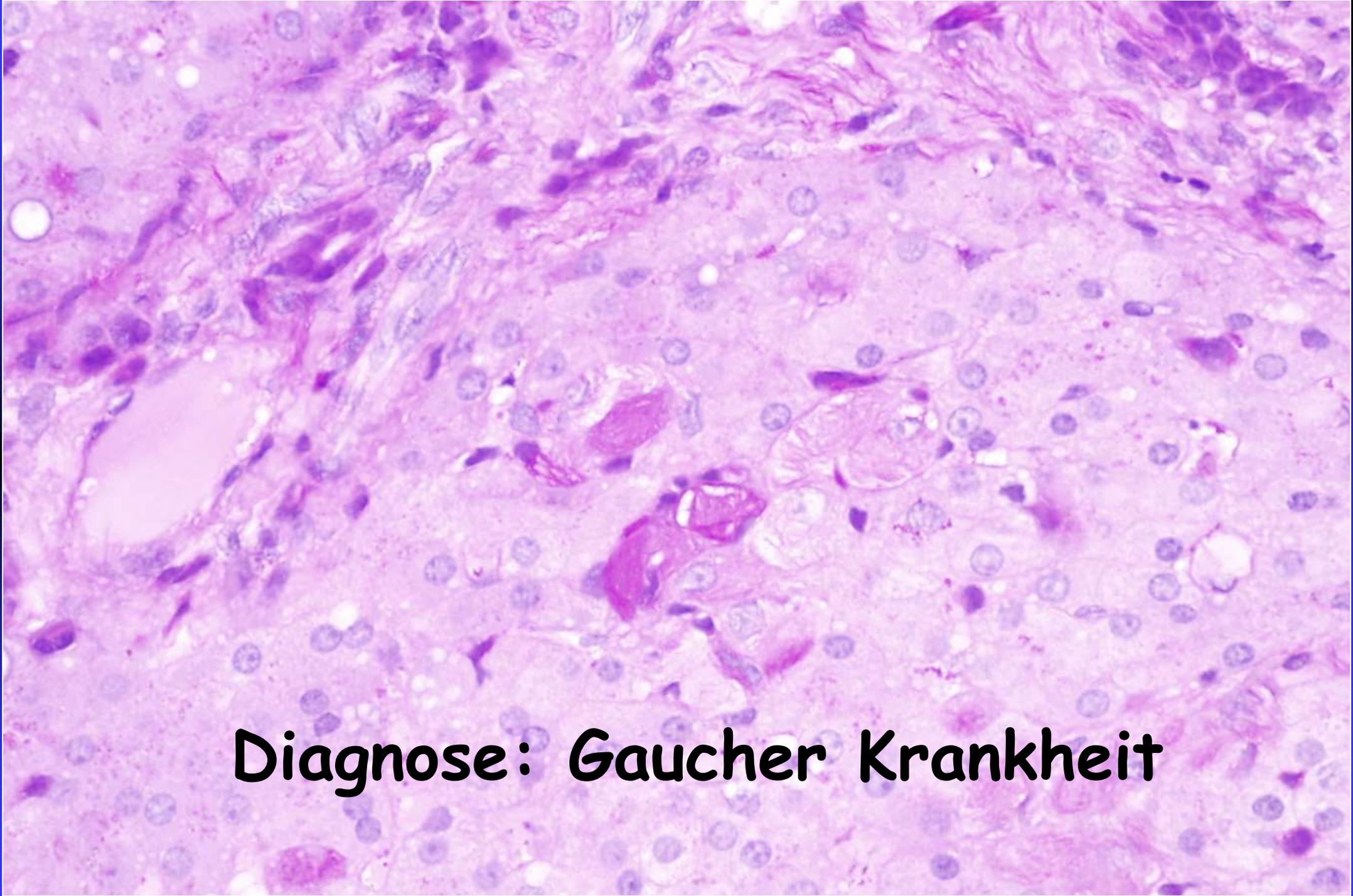
- **Tay-Sachs** (ZNS: mentale Retardation, Erblindung), **Idiotia amaurotica familiaris (Gangliosidose)**
- **Gaucher** (Glikozil-Zeramid-Lipidose - **Zerebrozid Hidrolase: Glykocerebrozide: Lysosome – Leber, Milz – PAS positive RES Makrophagen: fibrillare Depositen, verd. PAS positive Makrophagen = Gaucher Zelle, im Kindesalter: Gaucher Typ II.**

Klinikum: mentale Retard., Hepatosplenomegalien

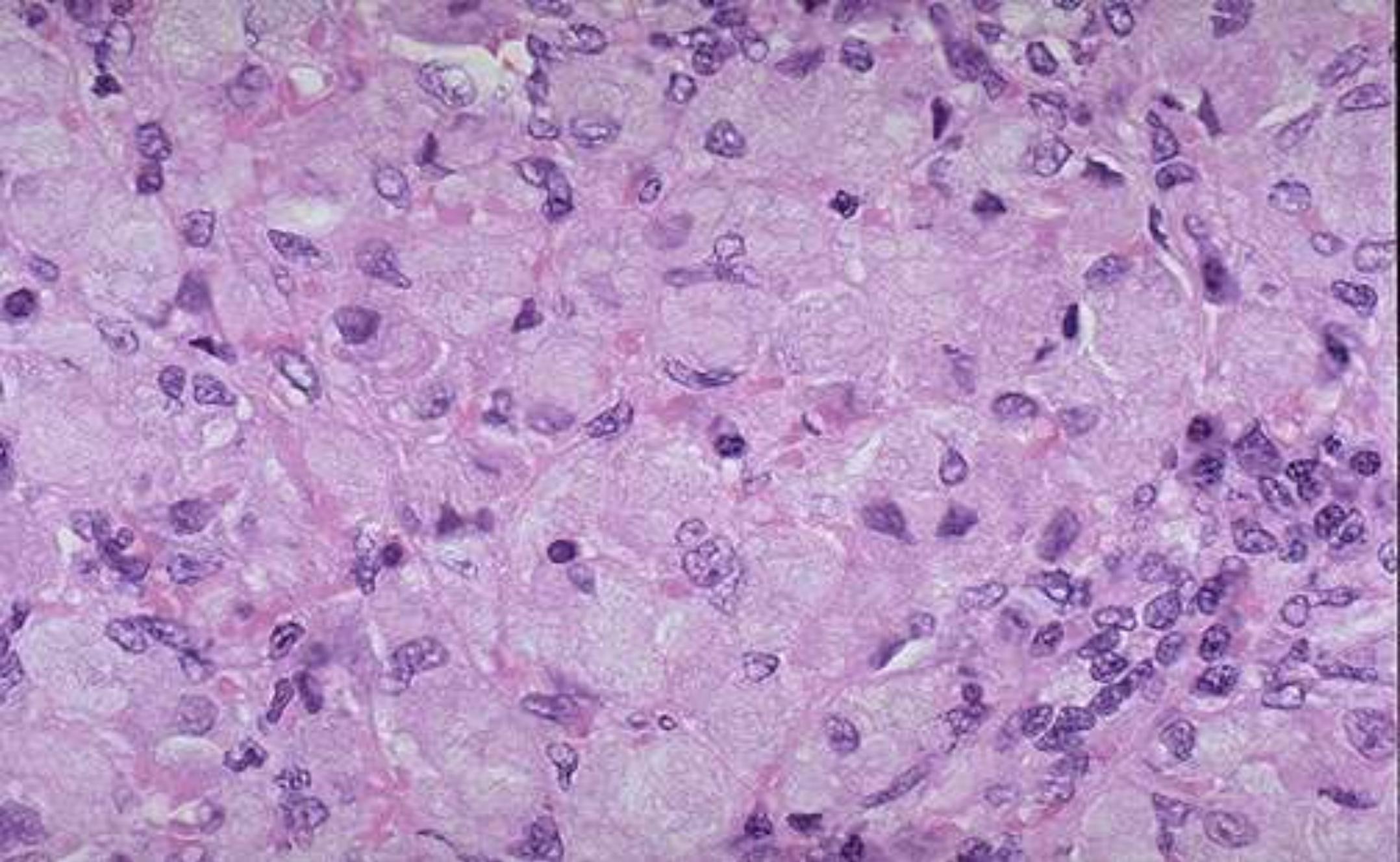
- **Niemann-Pick** Krkht. (reduzierte Funktion der Sphyngomyelinase). Lysosomen speichern Sphyngomyeline. Hepatomegalie. Histologie: In der Leber es geben Zellen mit schaumigem Zytoplasma.

Klinikum: mentale Retardation, Ataxia und Hepatosplenomgalien





Diagnose: Gaucher Krankheit



Splenomegalia - morbus Gaucher

Sphingolip(o)idosen

erbliche degenerative Krankheiten (Lipidosen)
Enzymopathie bedingte intrazelluläre Speicherung
(Thesaurismose) von Sphingolipiden

Niemann-Pick- (N-P) Krankheit - Sphingomyelinose

Gruppe autosomal-rezessiv erblicher Sphingolipidosen

Speicherung von Sphingomyelin in Körpergeweben
im retikulohistiozytären System

Leber, Milz, Lymphknoten, Knochenmark

Bildung der N.-P.-Zellen

20–60 µm, blass, Cholesterin, Neutralfett und v.a.

Sphingomyelin enthaltend - Wabenzellen klassische N.-P.-

Krankheit: bereits beim Säugling auftretend, mit raschem

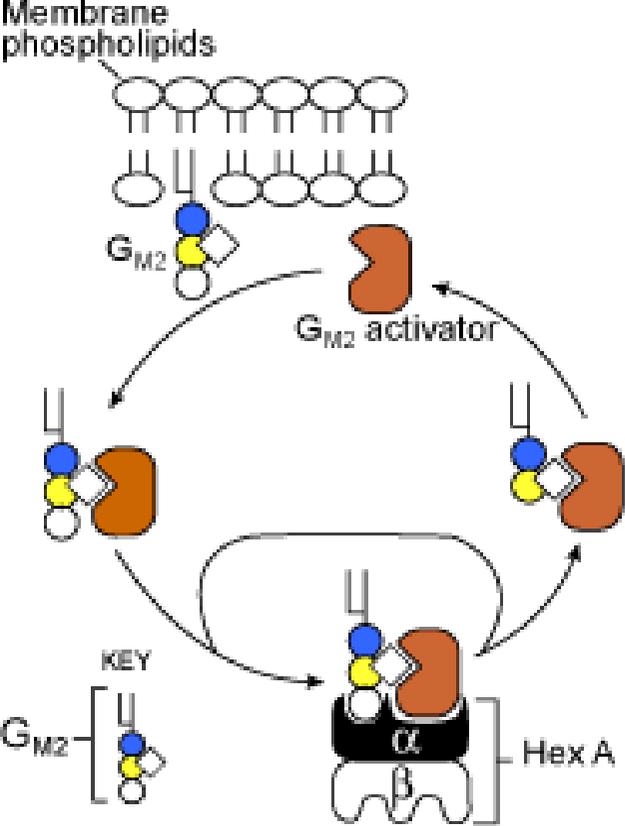
Verlauf und Beteiligung des ZNS Klinik: Hepatosplenomegalie, evtl.

Aszites, generalisierte Lymphknotenschwellungen, fortschreitende

Abmagerung Muskelhypotonie mit Schwinden der Eigenreflexe

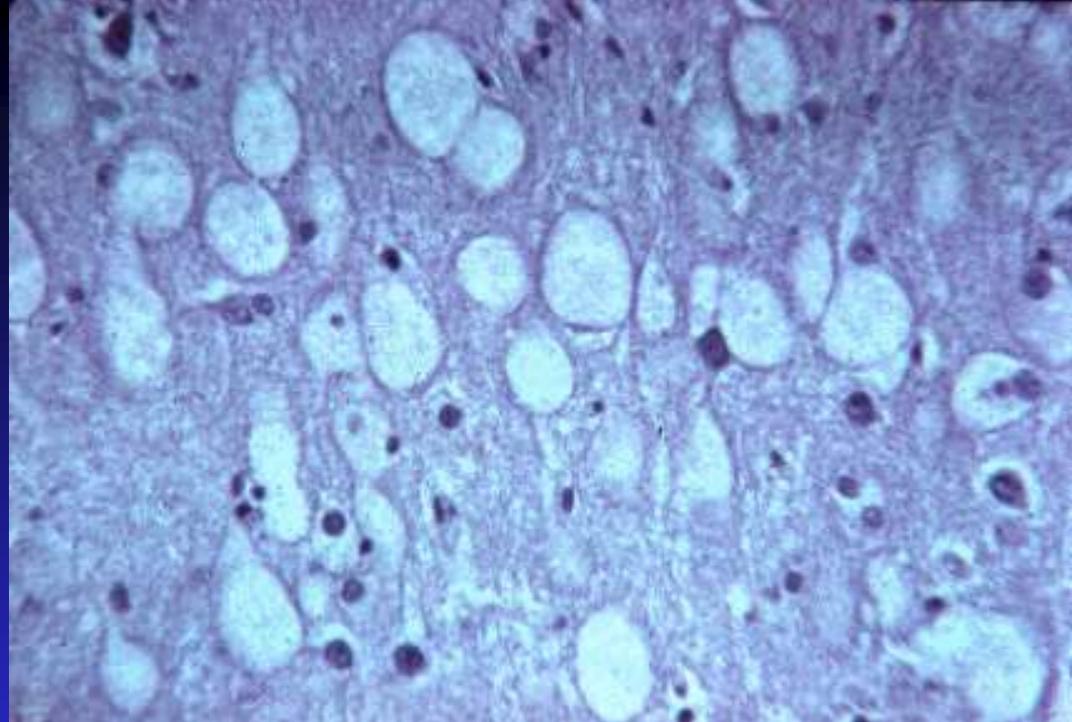
Hör- und Sehstörungen - bis Erblindung

Tod meist vor dem 3. Lj.



Tay-Sachs Krankheit

Model for G_{M2} ganglioside metabolism. Under normal conditions, β -hexosaminidase works in the lysosome of nerve cells to breakdown unwanted ganglioside G_{M2} , a component of the nerve cell membrane. This requires three components: an α -subunit, a β -subunit and an activator subunit. In Tay Sachs disease, the alpha subunit of hexosaminidase malfunctions, leading to a toxic build-up of the G_{M2} ganglioside in the lysosome. [Adapted from: Chavany, C. and Jendoubi, M. (1998) *Mol. Med. Today*, 4: 158-165, with permission.]

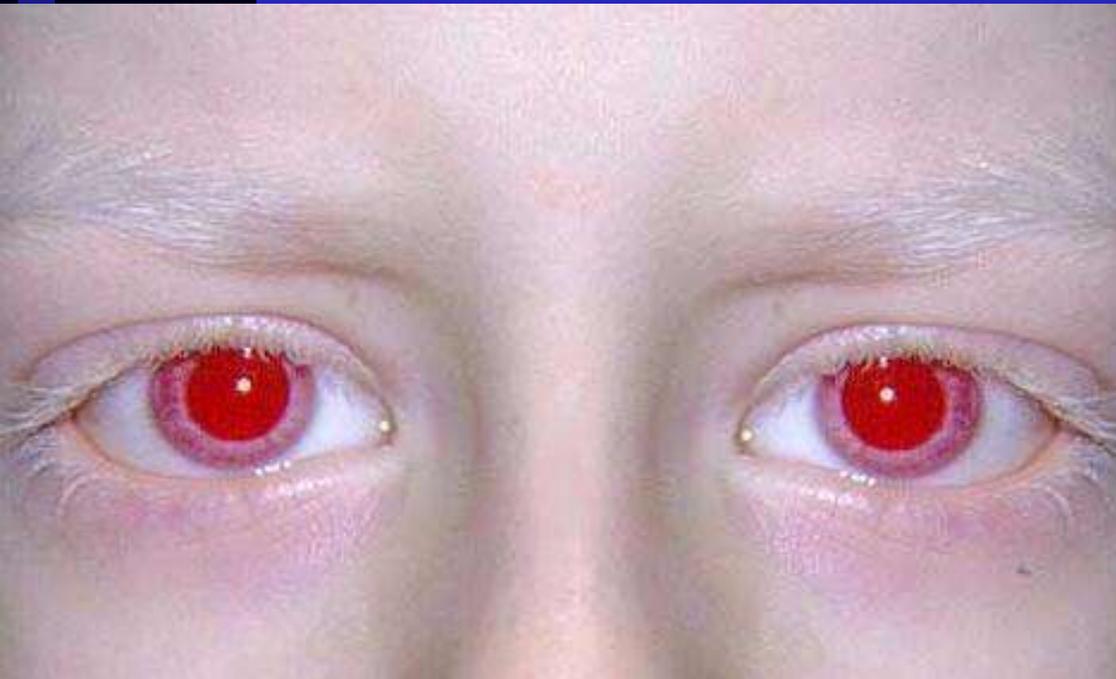


Phenylketonurie

- Vorkommen 1:20 000
- Phenylalanin hydroxylase Defekt: am 12. Kromosom, langer Arm
- verminderte Haar- und Hautpigmentation
- schwergradige mentale Retardation
- Therapie: Diät - rechtzeitig anfangen

Albinismus

- **Tirosinase Defekt**



Albinismus

Galaktosaemie

- **Galaktose-1 uridil-transferase**
- **schwergradige geistliche Retardation**
- **Therapie: Diat - rechtzeitig anfangen**
- **Zirrhose, Katarrhakt**

Zystische Fibrose (Mucoviszidose)

- Häufigste Mendelisch vererbte Krankheit
- Vorkommen: **1:2500** (1:600 - 1:90 000)
- Chlorid-Ion Transmembran Kanal Defekt: CF Gen am Kromosom 7., langer Arm
- **Betroffene Organe:**
 - ☞ Exokrine Drüsen: chronische Pankreatitiden, Leberzirrhose
 - ☞ Respirationstrakt: Infektionen, Bronchiektasie
 - ☞ Verdauungstrakt: Meconium Ileus, Malabsorption
 - ☞ Gonaden: Infertilität

Sex Chromosom verbundene, vererbte Krankheiten

- Meistens sind zu X Chromosom verbunden
(Mutationen an Y Chromosom sind tödlich)
- Alle Töchter des kranken Vaters sind Träger der Krankheit
- Alle Söhne des kranken Vaters sind gesund
- Alle Söhne der krankheitsträger Mutter sind krank



Ichthyosis congenita

X dominant Krankheit(en)

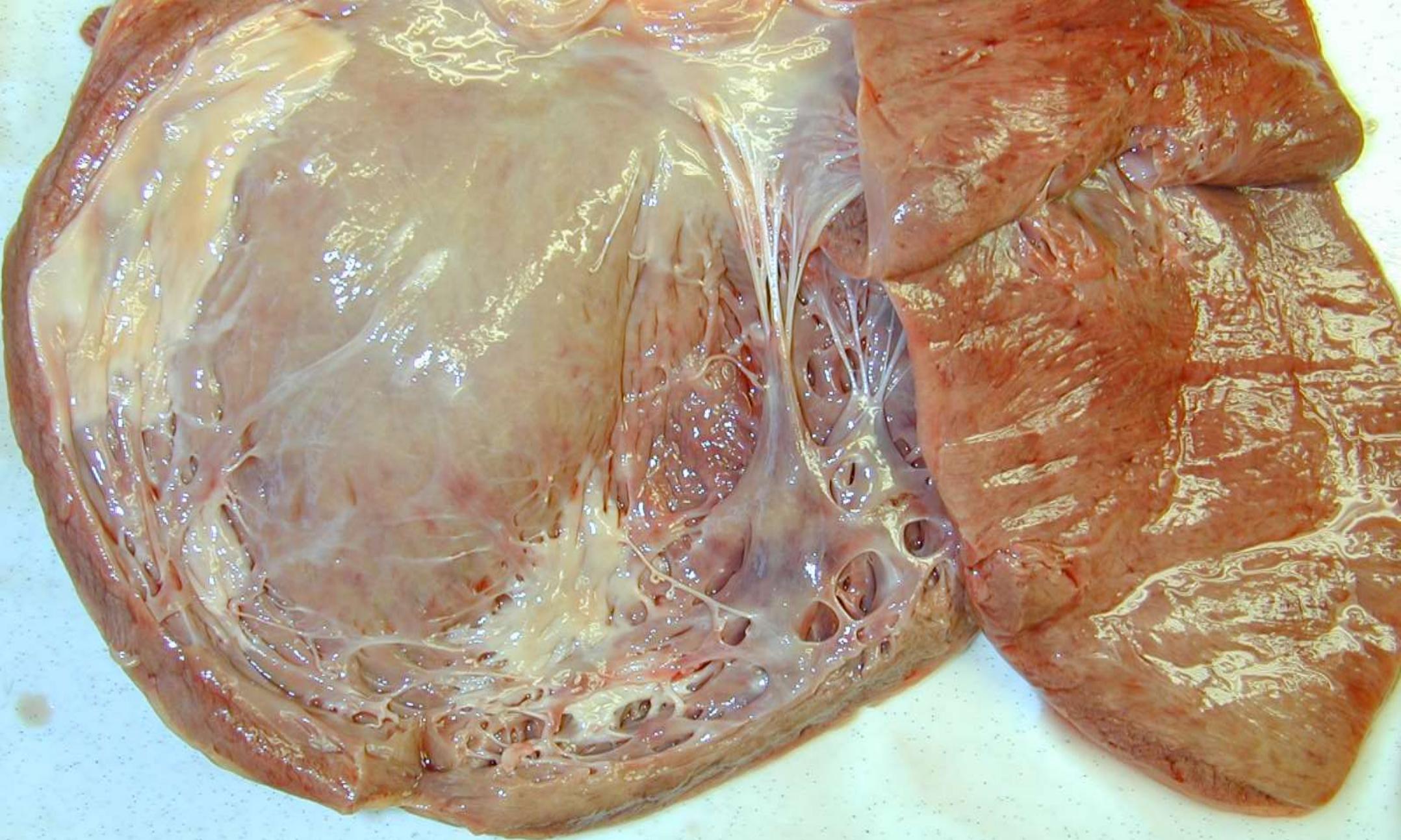
- Frauen sind zweimal so häufig betroffen als Männer
- Die Krankheit ist schwergradiger in Männer
- Die Krankheit erscheint sich in allen Generationen
 - ☞ D Vitamin resistent Rachitis
 - ☞ Melnick-Needles Syndrom (Osteodysplasie
**Kongenitale Veränderungen: disproportzionelle Zwerge,
verminderte Intelligenz, kraniofaziale Dismorphie)**)

X rezessive Vererbung

- Männer sind krank (nur ein X chromosom)
(Homozygoten sterben)
- Alle Töchter des kranken Vaters sind träger, alle Söhne sind gesund
- Die Söhne der getragenden Mutter sind in 50% krank, die Töchter sind in 50% träger

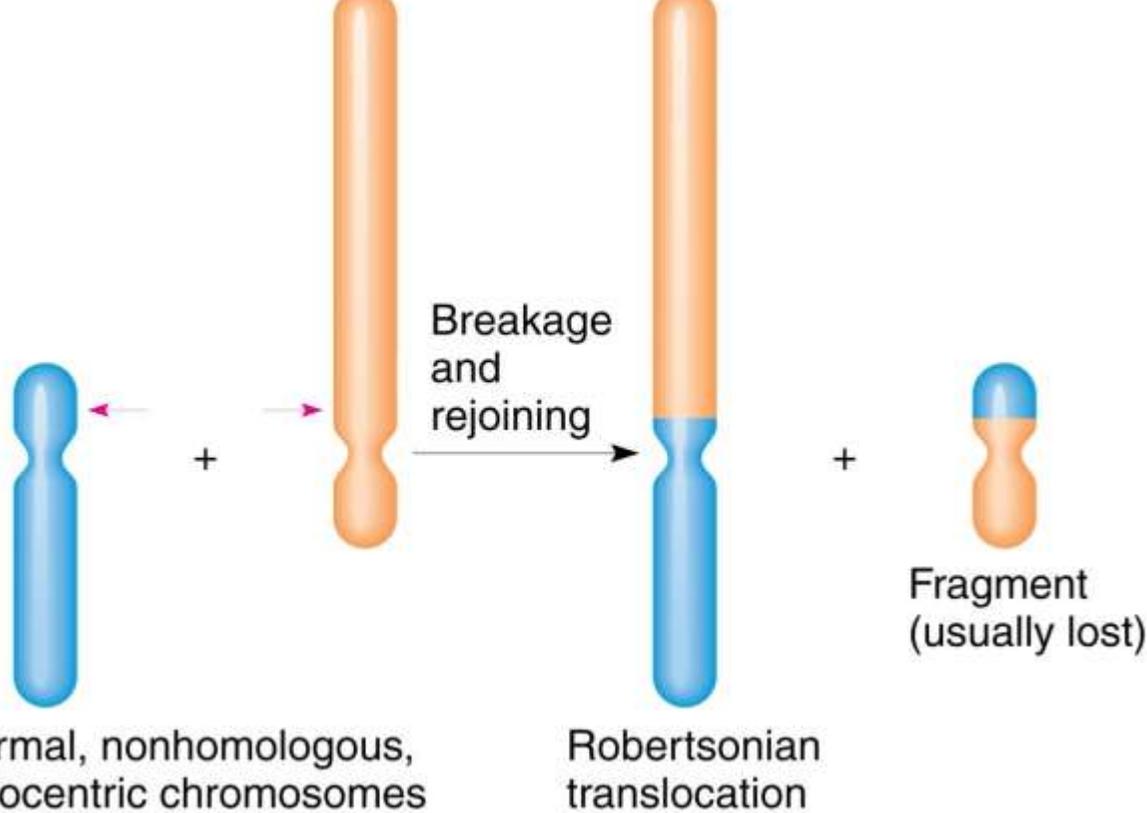
X rezessive Krankheiten

- Duchennsche (keine dystrophin) und Beckersche Muskeldystrophie (verminderte Menge dystrophin)
- Haemophilie A (Faktor VIII.) und B (Faktor IX) (50 % erworben)
- Gebrechliches X Syndrom Xq27 – CGG x 200
- Lesch-Nyhansche Syndrom (Hyperurikaemie und Hyperurikurie, mentale Retardation)
- chronische Granulomatöse Krankheit (CGD)
- G6PD Defizienz
- Wiscott-Aldrichsche Syndrom (Immundefekt, IgM unter , IgA auf, thrombozytopenische Purpuren)



Chromosomale Defekten

- **Numerische Veränderungen**
- **Monosomie, Trisomie**
 - **Ursache: Nondisjunktion, Verspätung der Anaphase**
 - ☞ **Mosaizismus**
 - **Ursache: Schäden in frühen Embryogenese**
- **Strukturelle Veränderungen**
 - ☞ **Deletion, Addition**
 - ☞ **Inversion**
 - ☞ **Isokromosom, Ringkromosom**

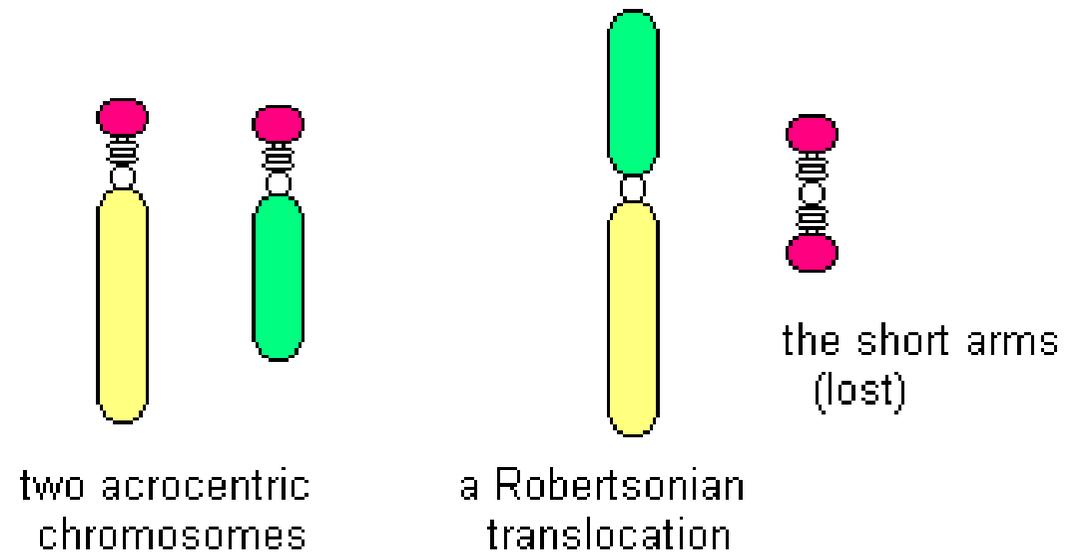


Robertson transzlokáció (akrális fúzió)

Normal, nonhomologous,
acrocentric chromosomes

Robertsonian
translocation

Fragment
(usually lost)

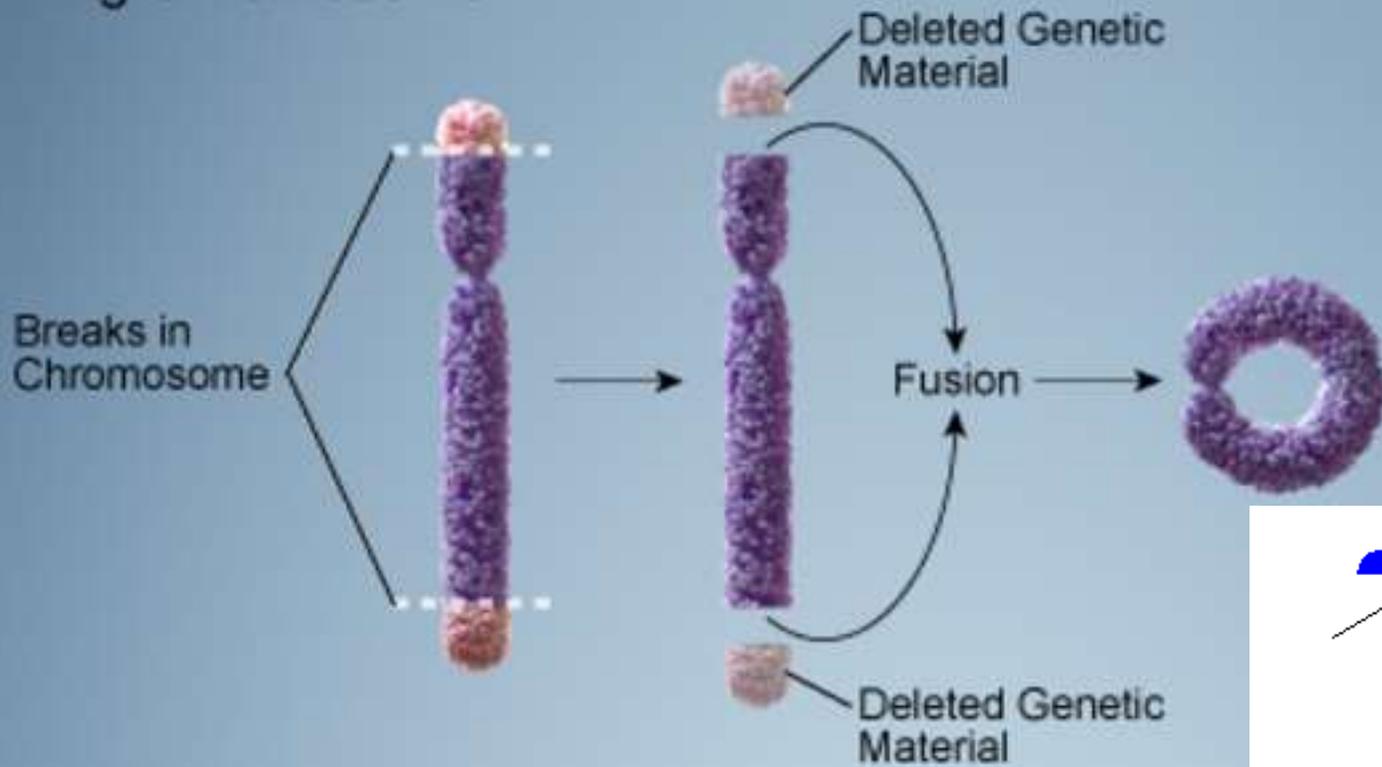


two acrocentric
chromosomes

a Robertsonian
translocation

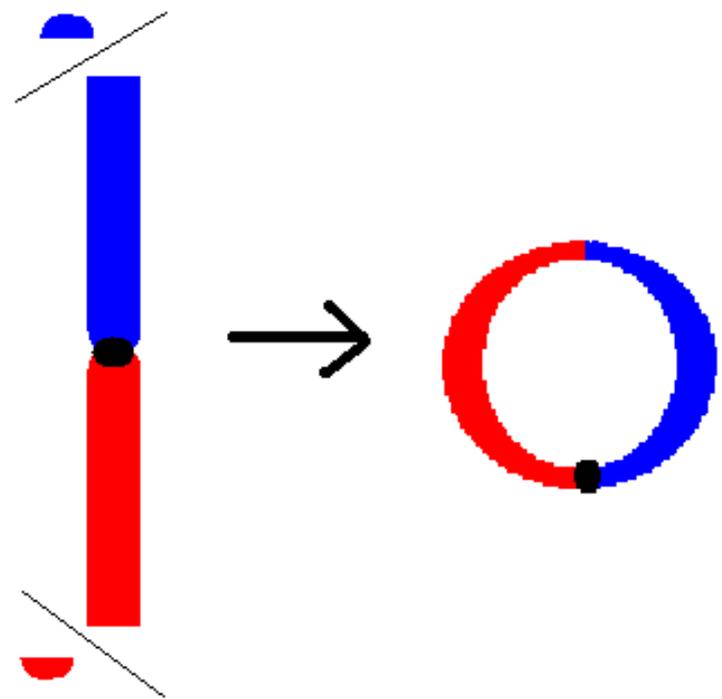
the short arms
(lost)

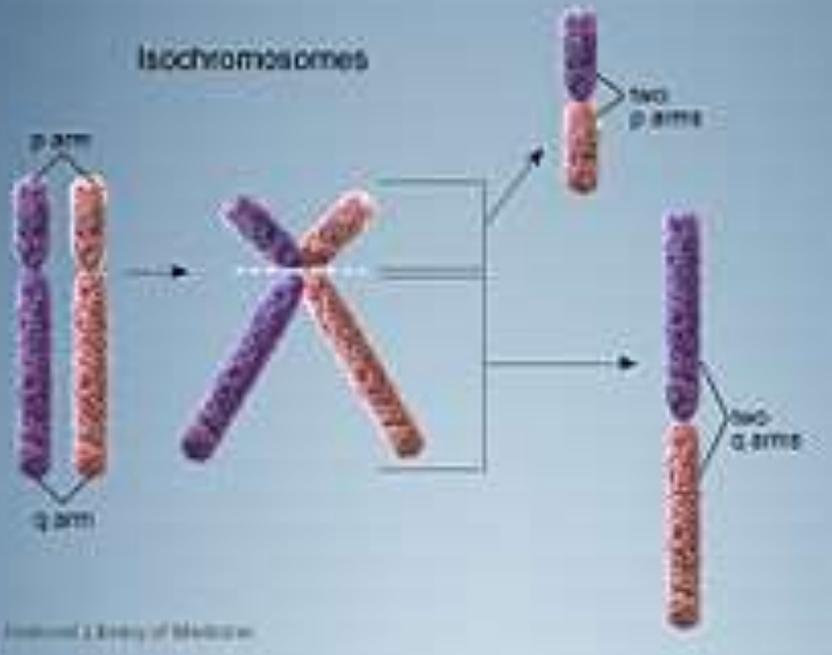
Ring Chromosome



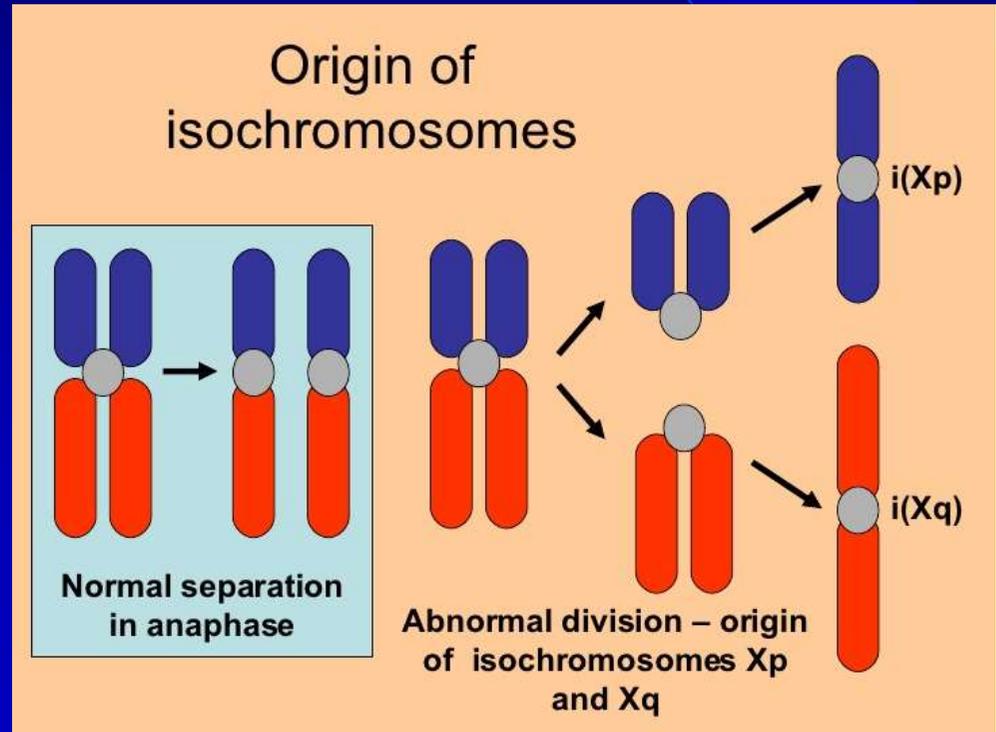
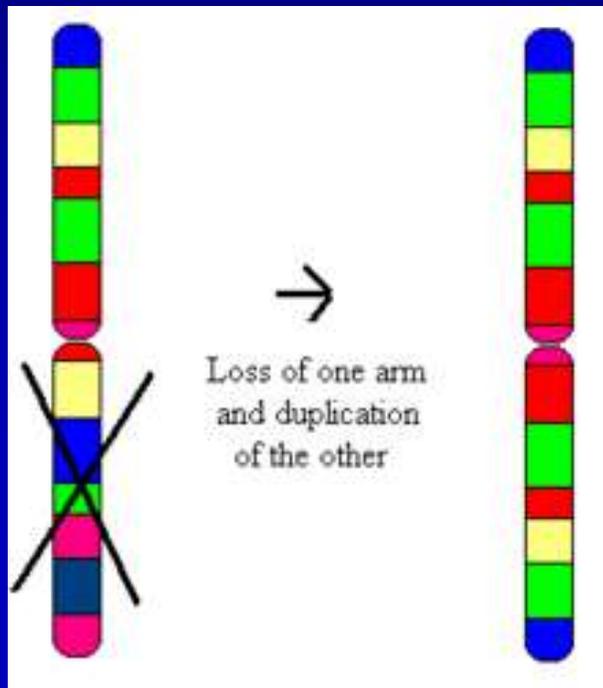
U.S. National Library of Medicine

**Gyűrű
kromoszóma**





An **isochromosome** is an unbalanced **structural abnormality** in which the arms of the **chromosome** are mirror images of each other.^[1] The chromosome consists of two copies of either the **long (q) arm** or the **short (p) arm** because isochromosome formation is equivalent to a simultaneous **duplication** and **deletion** of genetic material. Consequently, there is **partial trisomy** of the genes present in the isochromosome and **partial monosomy** of the genes in the lost arm.



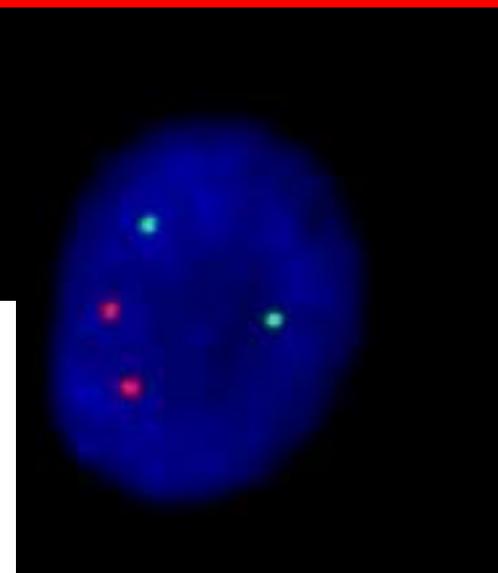
Autosomale Defekten

■ Trisomien:

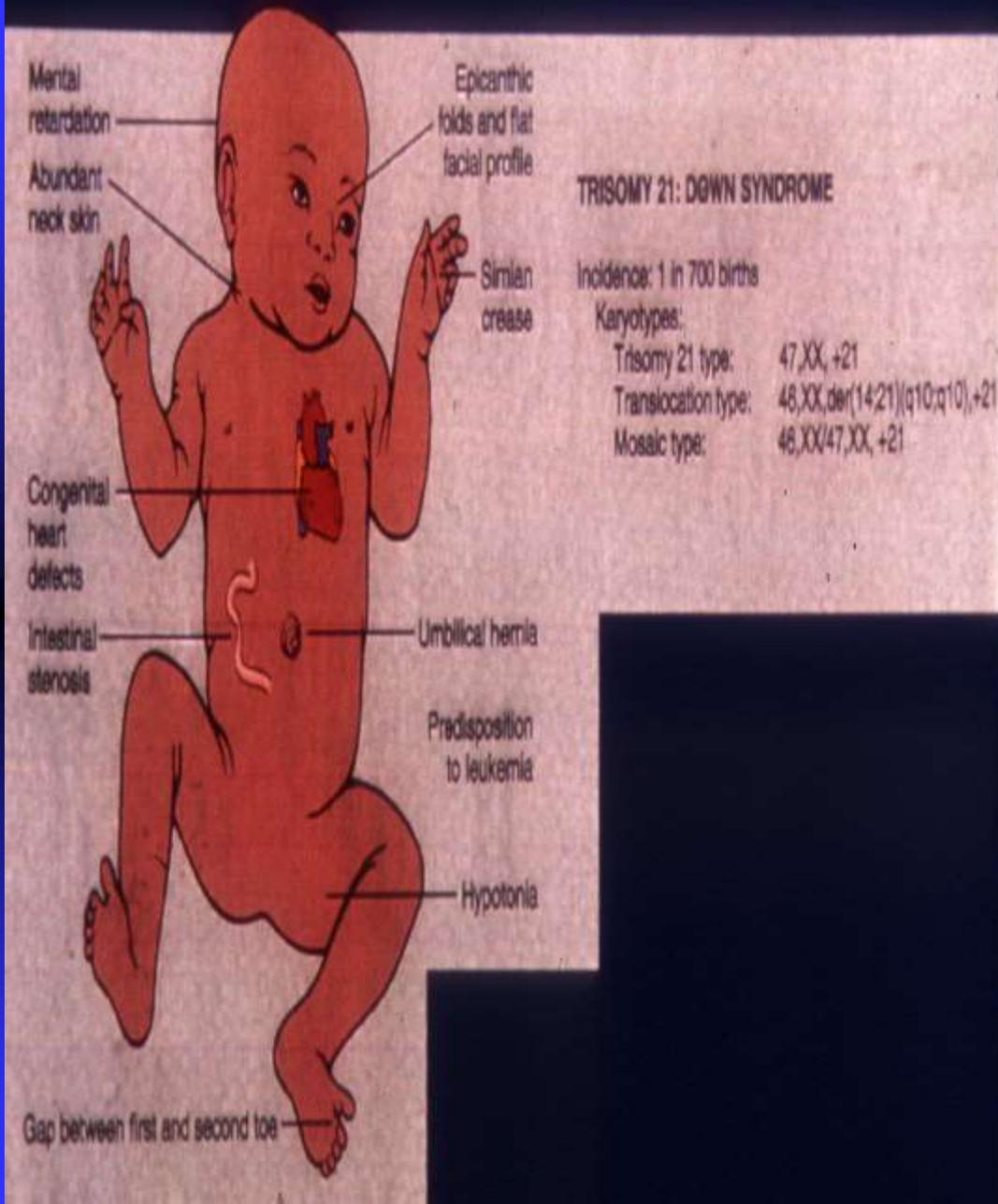
- ➔ Down Syndrom (21 Trisomie)
- ➔ Edwards Syndrom (18 Trisomie)
- ➔ Patau Syndrom (13 Trisomie)

■ Deletionen

- ➔ Cri du chat Syndrom (5p Deletion)
- ➔ 4p Deletion



Down syndrom:



Breites, flaches Gesicht
(mongoloide Augenstellung)

Epikanthus

Makroglossie

Vierfingerfurche

Bei 50 % Herzfehler (VSD, ASD)

Erhöhtes Leukämierisiko

verminderte synaptische Verschaltung

Pachygyrie

Polymikrogyrie

Alzheimer Krkht.

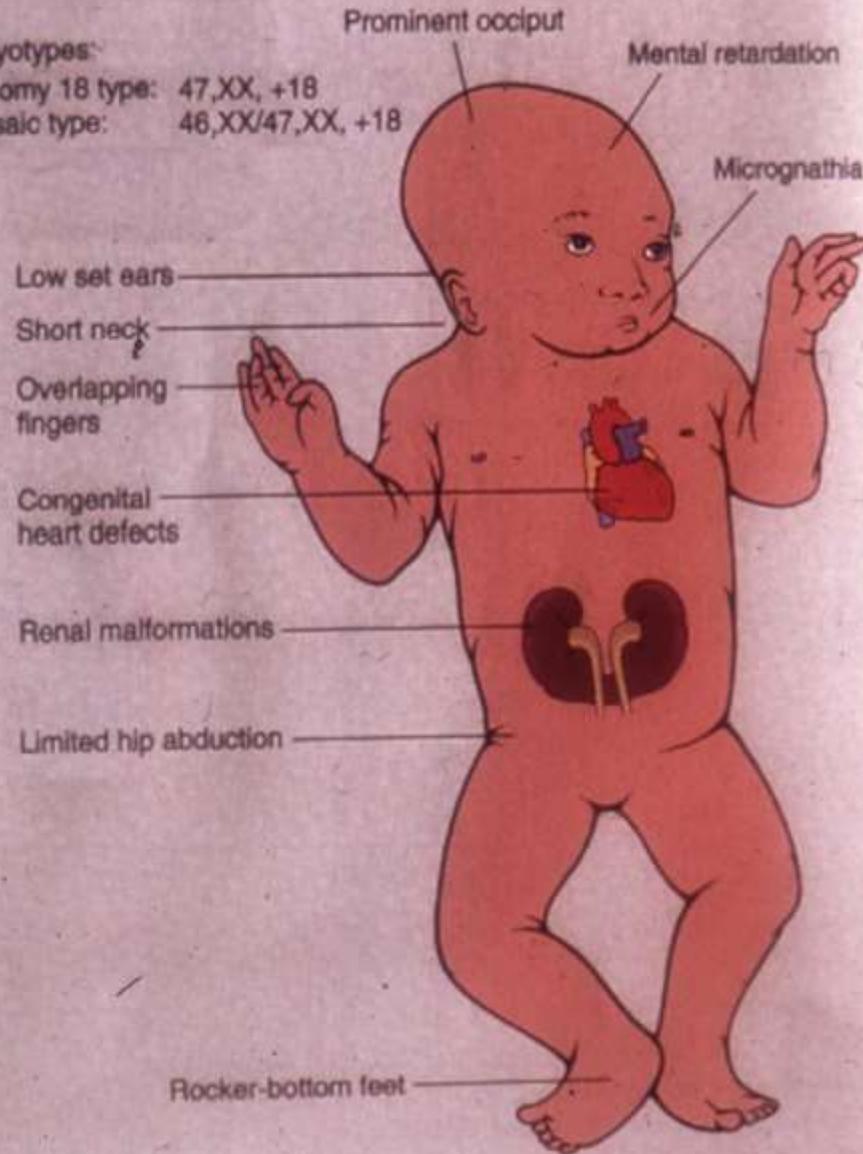
TRISOMY 18: EDWARDS SYNDROME

Incidence: 1 in 8000 births

Karyotypes:

Trisomy 18 type: 47,XX, +18

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



Edwards syndrom: (2-3 Monate)

18 Chr. Trisomie

Geistliche Retardation

Kraniofaziale Dysplasiezeichen

kurzes Neck

Herzfehler (VSD)

Hufeisenniere

Mikropolygyrie des Temporallappens

Patau syndrom (2-3 Monate)

13 Chr. Trisomie

Lippen-Gaumenspalte

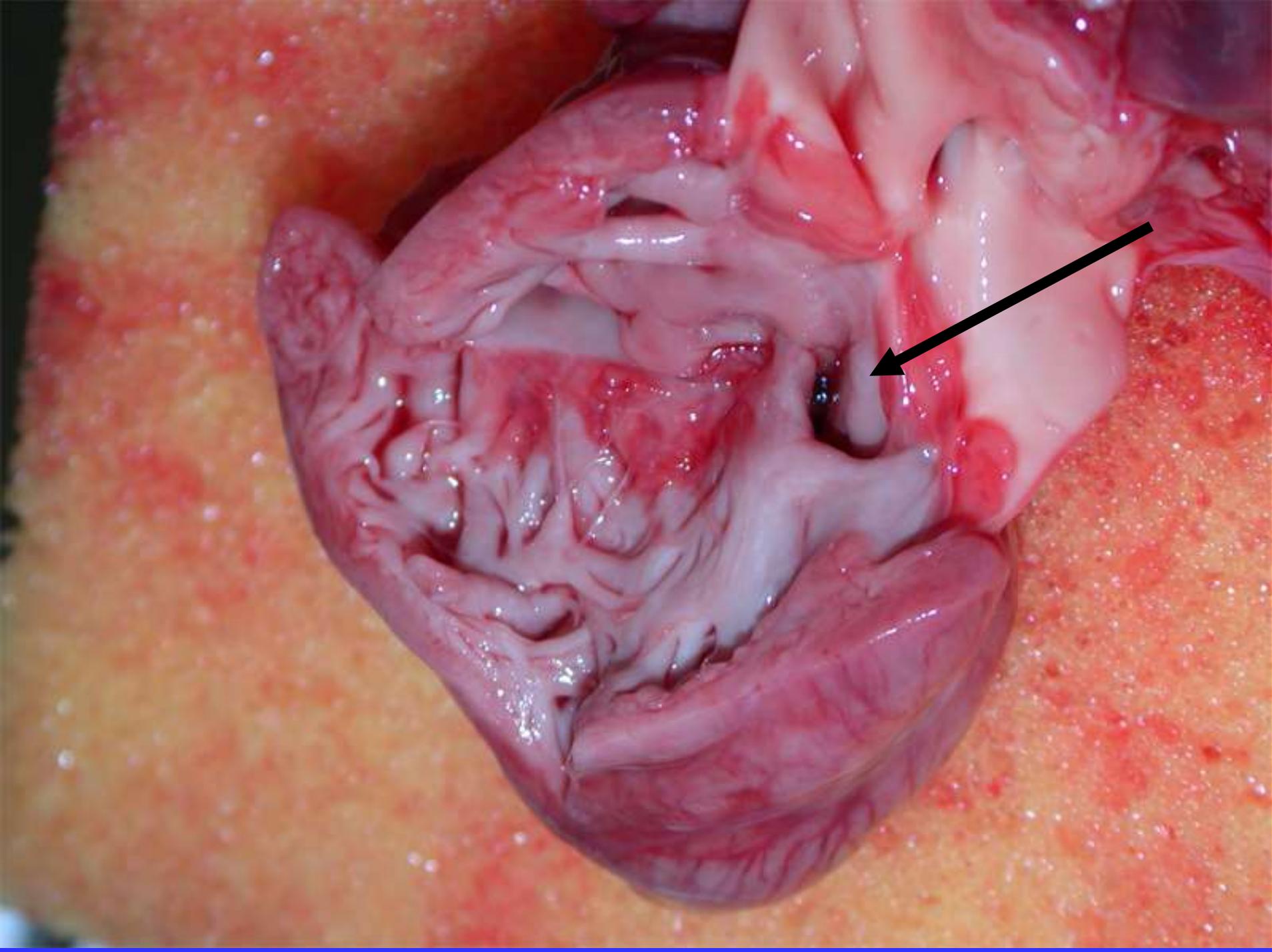
rocker bottom feet

Polydaktylie

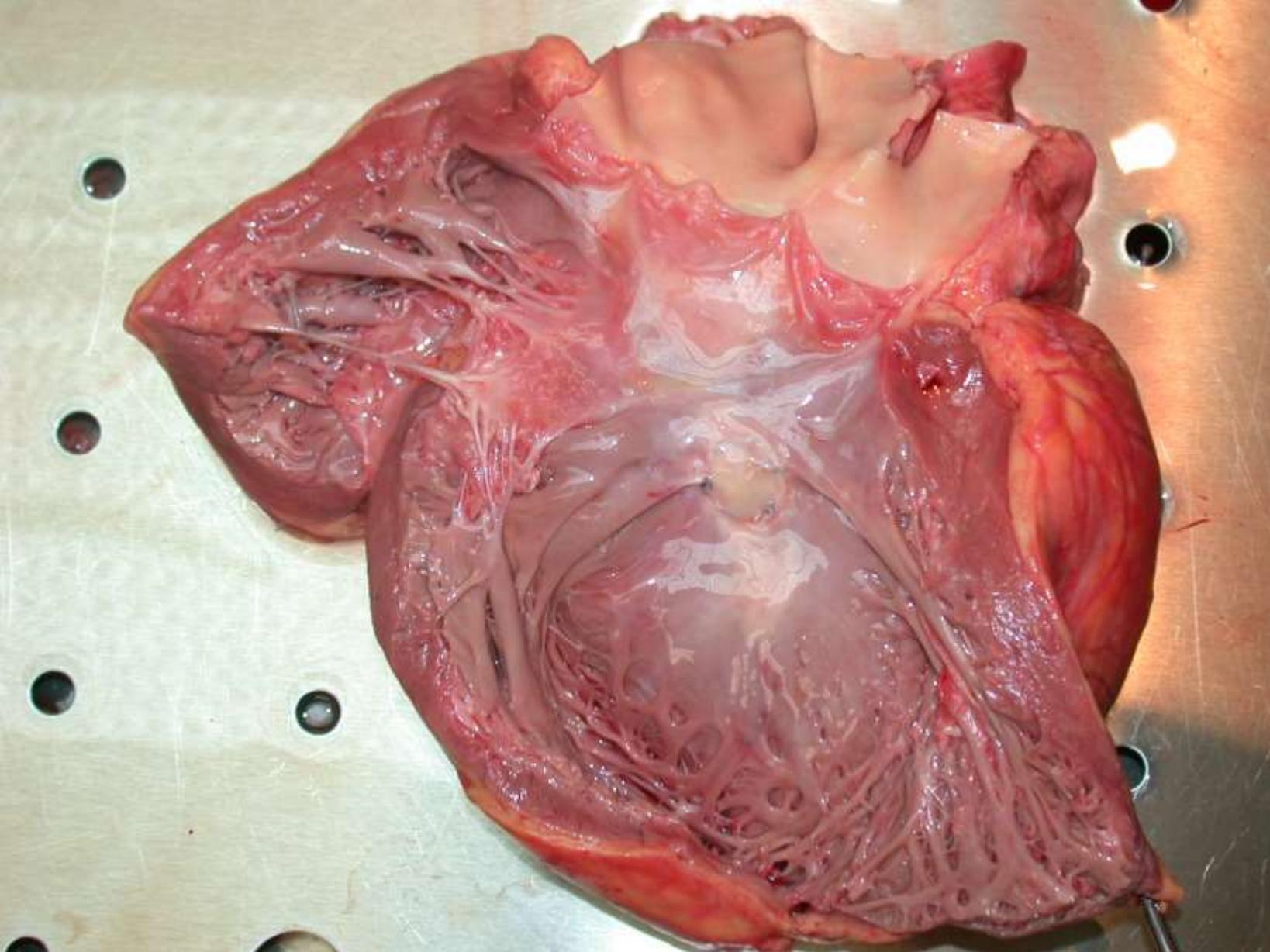
Geistliche Retardation

Herzfehler

Holoprosenzephalie, Agyrie, Mikrozephalie



VSD
(ASD,
aorta
asc.
atresia)



**Tricusp. Insuff.
Dilatatio ventr.
fixierte pulm.
Hypertonie
progr. zirk.
Insuffizienz**

Exitus: 31 Jahre

**Anamnese: korrigierte Gefasstransposition,
12 Jahre alt: VSD Op. (Schliessung), danach: keine Kontrolle
(keine Kooperation des Patientes)**

Sex Kromosom Defekten

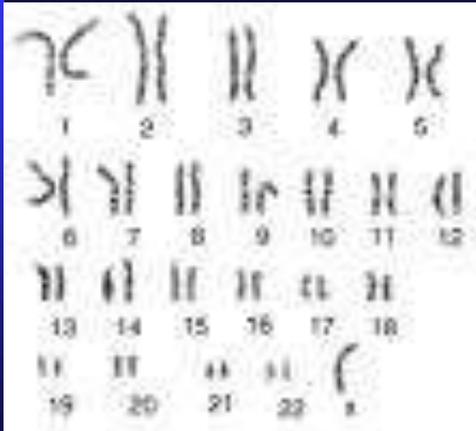
■ Monosomien:

- ☞ (Ullrich-)Turner Syndrom: 45 X

■ Polysomien:

- ☞ Klinefelter Syndrom: 47 XXY
(48 XXXY, 49 XXXYY, usw.)
- ☞ Superman: 47 XYY (48 XYYY,
49 XYYYY, usw.)

Turner syndrom: 45 X



Kleinwuchs

Extremitätenödeme

Alt wirkendes Gesicht

tiefe posterior Haarlinie, tiefer Haaransatz

„webbing of neck „: Pterygium colli „

streak Ovarien

Ausbleibende Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmalen

Infertilität

Amenorrhoe

Coarctation der Aorta

Bipotenzielle Gonaden
XX

Hoden
Eunuchoider Hochwuchs

Klinefelter (XXY) Syndrom

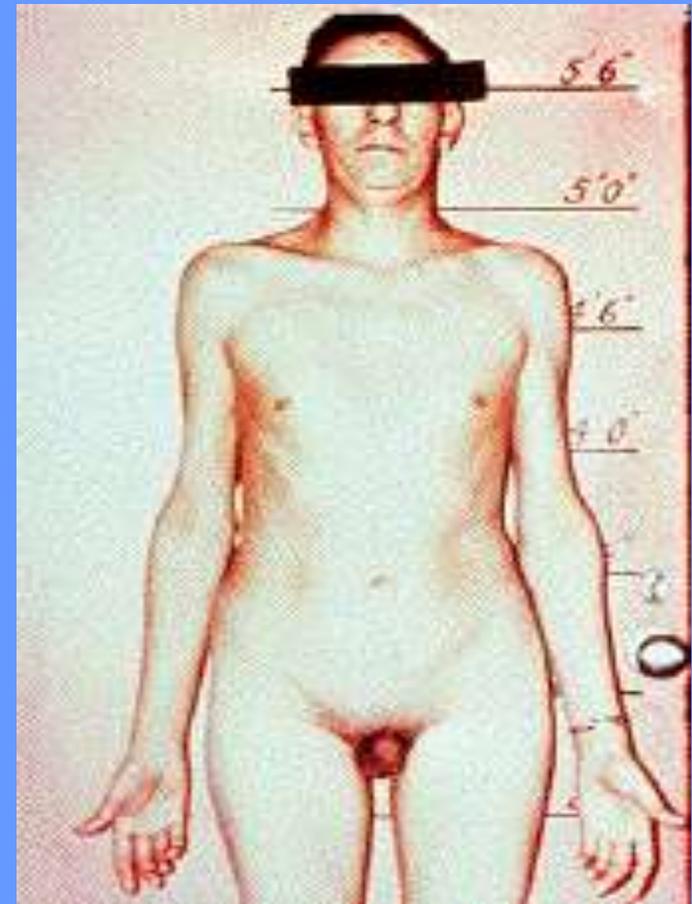
Eunuchoider Hochwuchs

Hodenhypoplasie

Gynäkomastie

Pubertas tarda

Debilitat



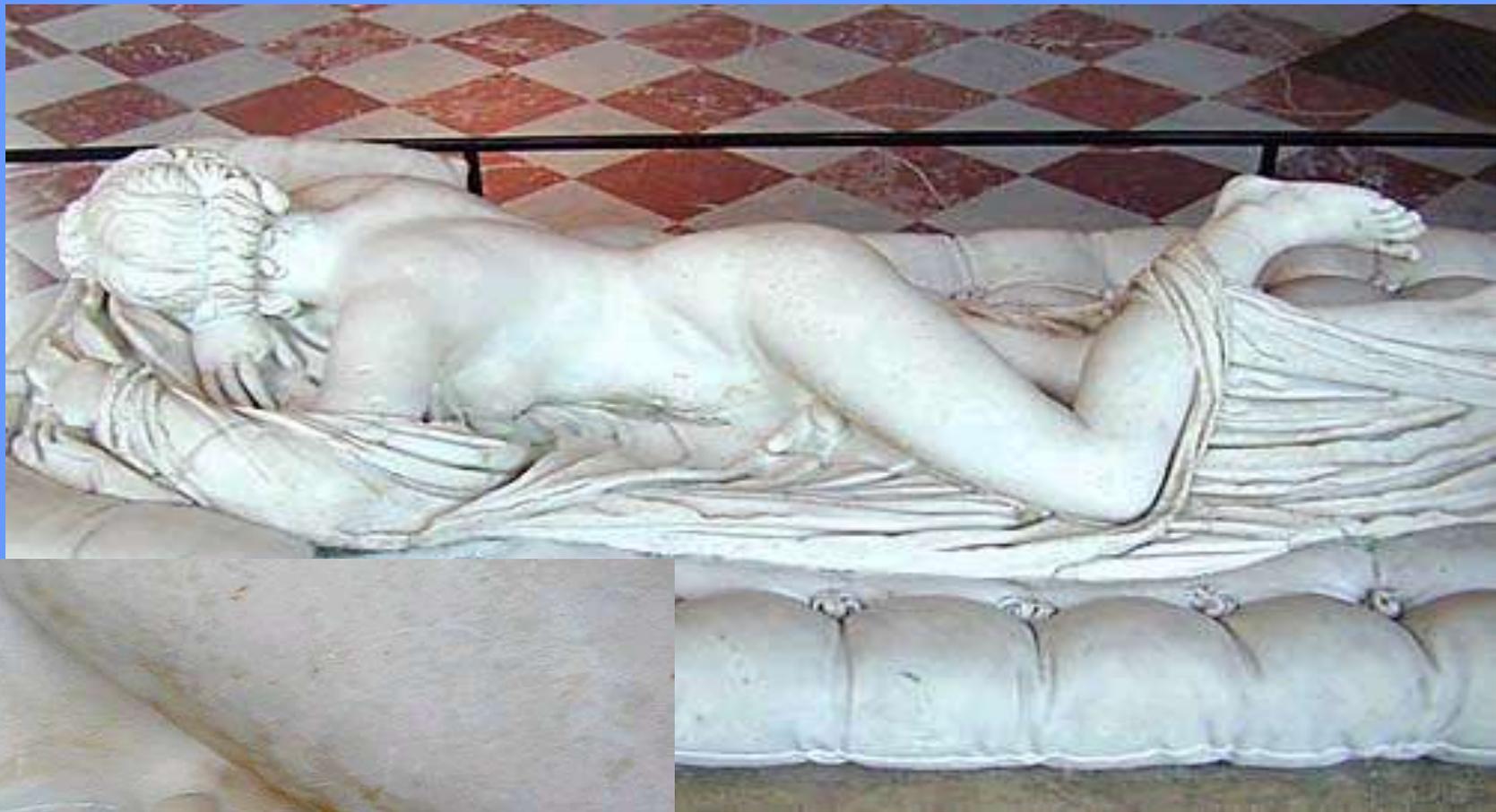
Hermaphroditos was a handsome son of Hermes and Aphrodite.

He was loved by the Nymphe Salmakis who prayed that she could be with him forever.

Some god, on hearing her prayer, merged their two forms into one, to form a being that was both male and female



(Louvre, Paris)



“Sleeping Hermaphrodite”
(Louvre, Paris)

Pseudo-hermafroditisme

karyotype matches the gonads, external genitalia are ambiguous or female

XY, testes, female or ambiguous genitals

Hormonal:

5-alpha reductase deficiency

Androgen receptor insensitivity

(testicular feminization)

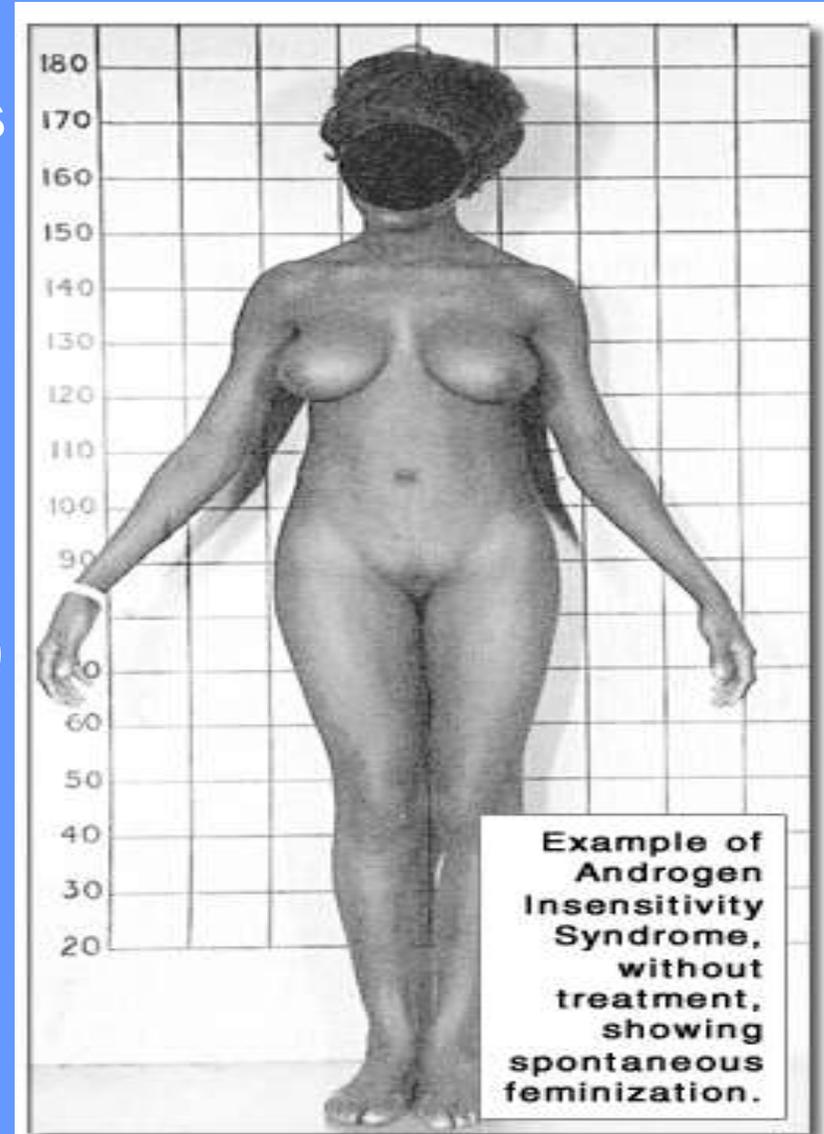
Persistent Müllerian Duct syndrom (I & II)

Leydig cell hypoplasia/agenesy

FTZF1 mutations

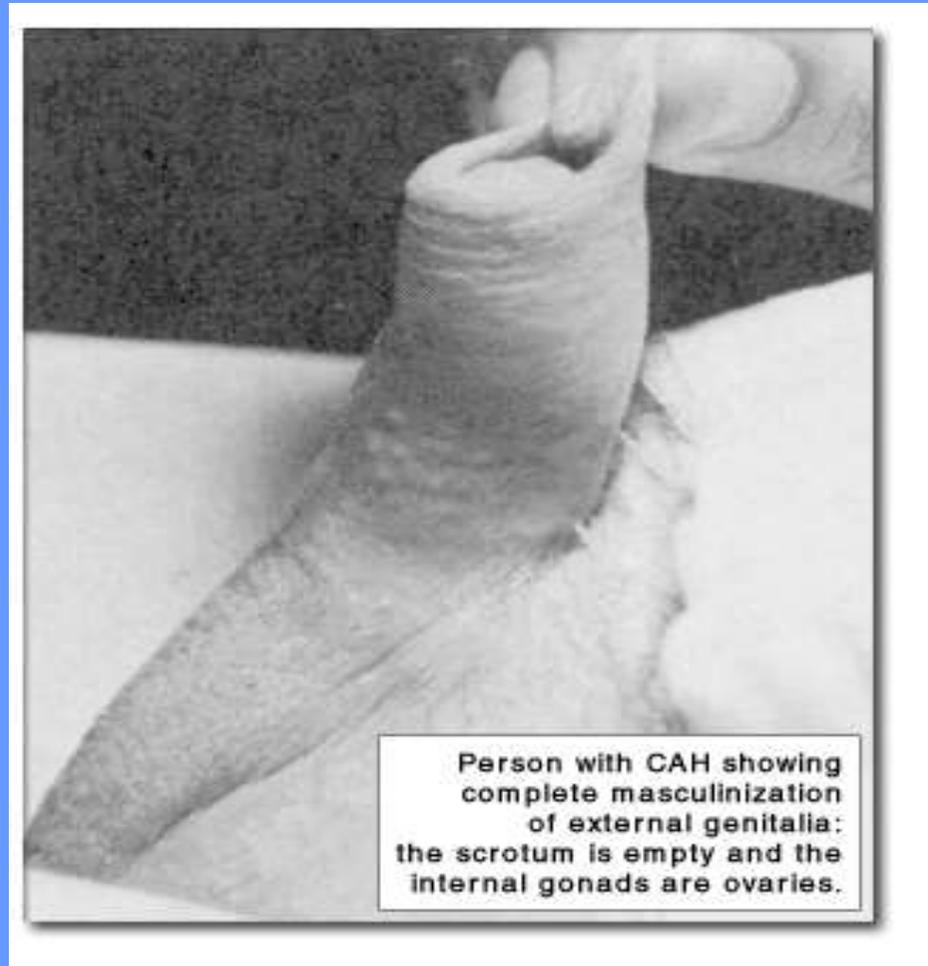
WAGR/Denys-Drash

Smith-Lemli-Opitz syndrom (I & II)



Störungen in geschlechtshormon Synthese:

21 hydroxylase deficiencie (zu viele Androgenen)

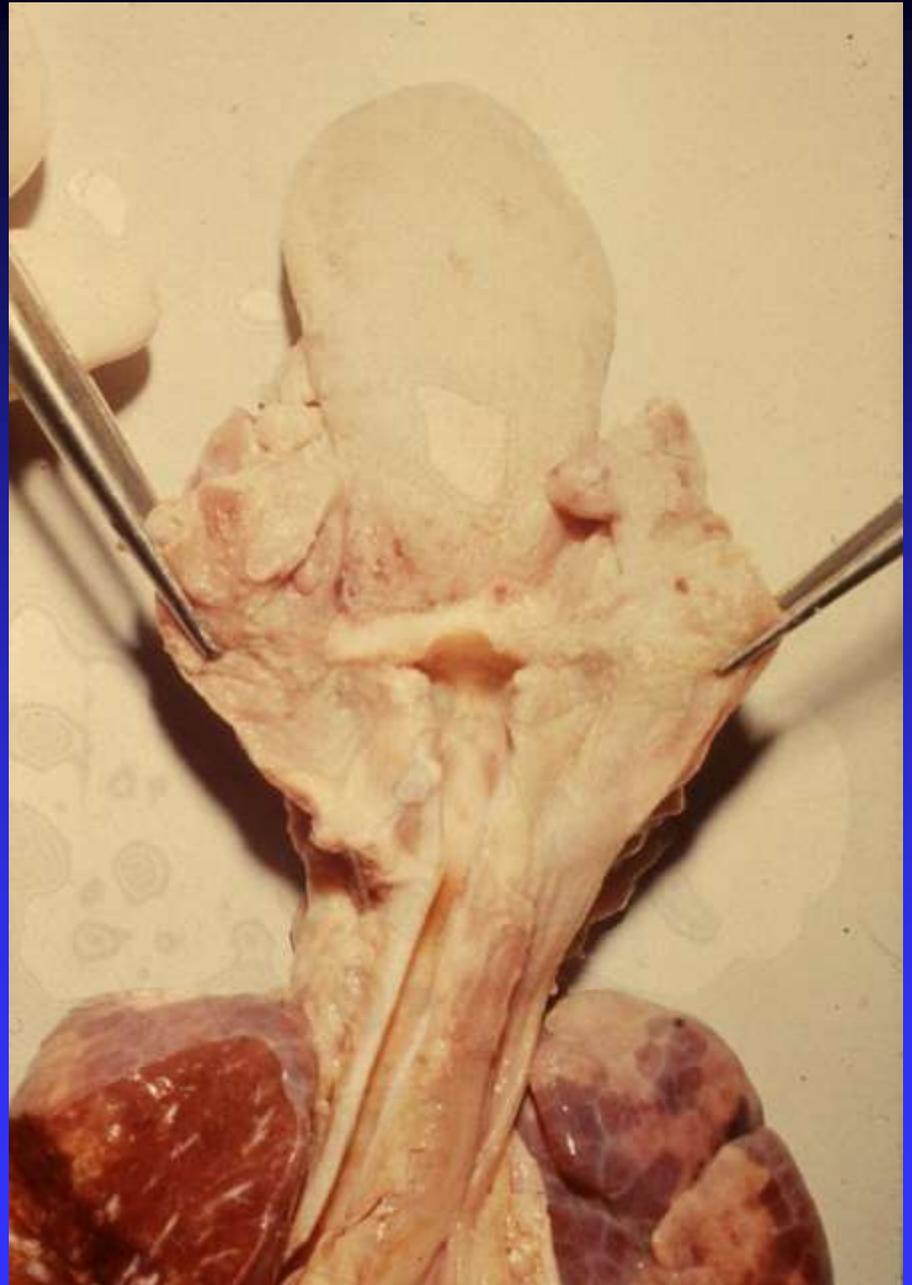


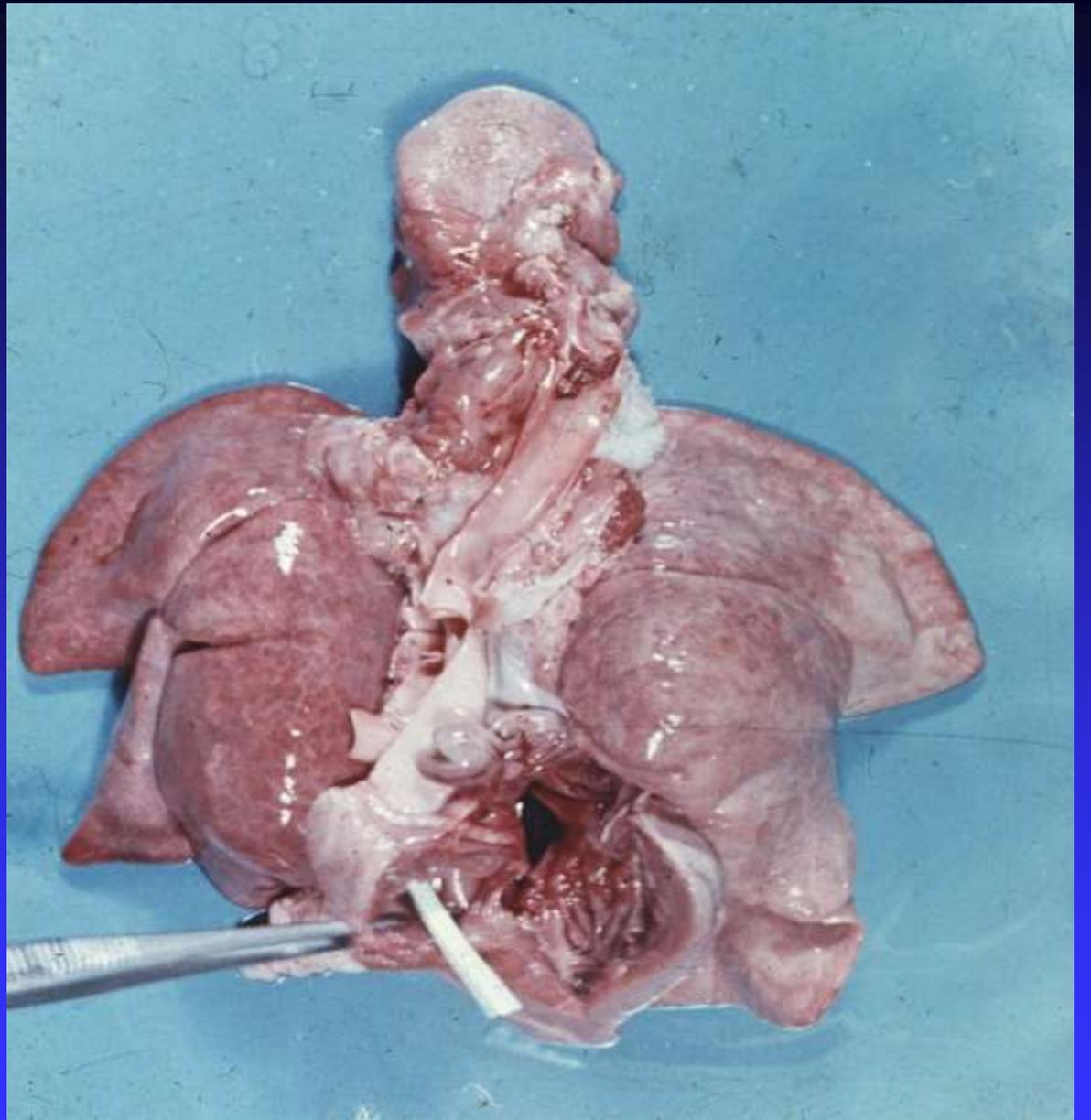
Multifaktoriale Vererbung

- **vereinte Wirkung von mehreren (mehrere hunderte) Gene (minor Gene), zusammen mit exogenen Faktoren**
- **Verschiedene Erscheinung in Zwillingen**
- **Ähnliche Erscheinung zu den niedrig penetrierenden autosomalen Krankheiten**

Multifaktorial vererbte “Krankheiten”

- **Gestalt, Haut und Haarfarbe**
- **Blutdruck, Arteriosklerose, Diabetes mellitus II. Typ**
- **konnatale Hüftverrenkung, Hasenscharte, Herz Septumdefekten, Pylorus Stenose, neurogene Verschlussdefekt, Klumpfuß (pes equinovarus)**





Mitochondriale DNS Krankheiten

- **Krankheit ist von der Mutter vererbt.**
- **Alle Kinder der kranken Mutter sind krank, abhängig von der mitochondriale Heterogenität**
- **wenige Krankheiten sind gekannt, meistens sind die Augen, Gehirn und Muskel befallen**
 - ☞ **Kearns-Sayre Syndrom**
 - ☞ **Lebersche vererbliche Neuropathie**

Umweltfaktoren

- nach der Bewirkungszeit :
 - **Gametopathie: vor der Befruchtung**
 - **Blastopathie: 0.-15. Tage**
 - **Embryopathie: 16.-75. Tage**
 - **Fötopathie: 75. Tage-Geburt**
- **Bewirkungstypen:**
 - **Infektion**
 - **Chemikalien, Mutagenen**



3376 83

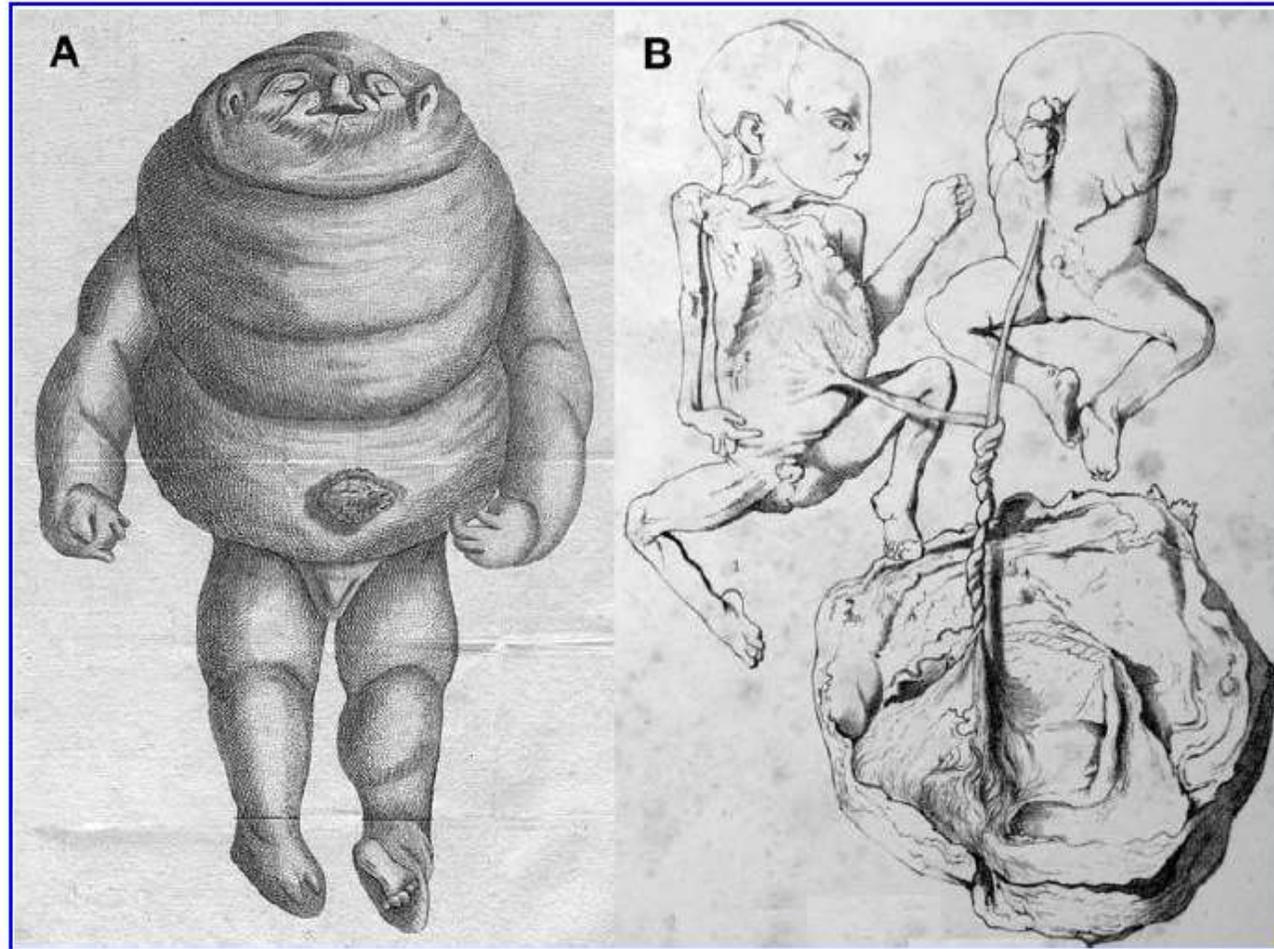


Figure 2 (A) Hydropic acardius anceps “larger and heavier than the accompanying twins”, described by Kähler 1777 [18], (B) acardius acranus with twisted cord depicted by Ahlfeld 1882 to “illustrate the connection of the acardiacus with his twin brother and the placenta” [1].

Teratologie

- **Teratogenese ist eine Zerrbildung wegen Umwelteinwirkungen**
- **Formen:**
 - ☞ **Isolierte Fehlbildungen (ein Organkomplex ist meistens befallen)**
 - **Malformationen**
 - **Deformationen**
 - **Dysruptionen**
 - **Felddefekt (Holoprosenzephalie)**
 - **Sequentien**
 - ☞ **Mehrere Entwicklungsfehler**

Störungen der Differenzierung

- **Agenesie** - ein Organ fehlt vollständig
- **Aplasie** - bei vorhandener Anlage bildet sich das Gewebe nicht aus
- **Dysgenese** – anlagebedingte Fehlentwicklung
- **Hypoplasie** - Unterentwicklung
- **Stenose** - Hohlorgan weist Verengung auf
- **Atresie** - Mündung eines Hohlorgans ist verschlossen
- **Dysraphie** - gestörte Schliessung des Neuralrohrs führt zu Spaltbildung

Malformationen

- kongenitale Hüftverrenkung
- Klumpfuss (pes equinovarus)
- Hasenscharte (cheiloschisis)
- Wolfsrachen (palatoschisis)
- Herz Septumdefekten
- kongenitale Pylorus Stenose
- neurogene Verschlussdefekten

Anus Atresie



Deformationen

- **Bewegungsapparat ist am häufigsten befallen**
- **Ursache:**
 - ☞ **räumliche Disproportion (Oligohydramnion, Zwillingsschwangerschaft)**
 - ☞ **motorische Innervationsstörungen, zentrale Defekten**
 - ☞ **vererbte Muskeldystrophie**

Dysruptionen

- **Zerrbildung wegen totaler oder partieller Zerstörung eines Organes nach der vollkommenen Entwicklung des Organes**
- **Ursache:**
 - ☞ **hinabgedrückt von Amnionband**
 - ☞ **Intrauterine Gefässabschluss und Infarkte**
 - **Atresien, Porenzephalien**



Klumpfuss
(pes equinovarus)
(Dongaláb)
Anus Atresie

Einschnur-Furche
(Rinne)

Mehrere Entwicklungsfehler

- Zwei oder mehrere Organsysteme sind befallen, Ethnologie des Schadens ist gleich
- Ursache:
 - Infektion (**TORCH Komplex, Varicella**)
 - Chemikalien
 - Aberration der Kromosomen
 - z. B.: Röteln Syndrom (Gregg Trias: Herzfehler, Katarakt, Innenohrschwerhörigkeit), fötales Alkohol Syndrom, Thalidomide (Contergan)

Diagnose der Entwicklungstörungen

■ Prenatale Diagnostik - Prevention

- ☞ **Ultraschall, AFP, Blut Analyse der Mutter (non-invasive Methode)**
- ☞ **Definitive genetische Diagnose (invasive Methode)**

Amniozentese

- **Chorion Biopsie**
- **Embryo Haut Biopsie**

■ **Notwendig:**

- **ältere Mutter**
- **Eltern sind träger**
- **vorige Schwangerschaft mit Malformationen**

Diagnose

Postnatale Untersuchungen (Screening)

Routine tests: Zystische Fibrose,
Phenylketonurie, Kretenismus,
Galaktosaemie

Diagnose der Entwicklungsstörungen

- **Pre und postnatale Prevention**
- **Rutine Untersuchungstest: Zystische Fibrose, Phenylketonurie, Kretenismus, Galaktosaemie**
 - ☞ **weitere Untersuchungen: bei sichtbaren Veränderungen, nicht erklärbarer Unterentwicklung oder geistlicher Retardation spezifische genetische Untersuchungen sind notwendig**

Therapie

- **Prenatale Therapie**
 - ☞ **Abtreibung, Geburtsinduktion**
 - ☞ **Intrauterine Chirurgie**
- **Postnatale Therapie**
 - ☞ **Behandlung der Symptomen**
 - ☞ **Gentherapie (Genchirurgie)**
 - **DNS Virus oder Retrovirus Vektor**