**Regine Witkowski
Falko H. Herrmann**

**Einführung
in die klinische Genetik**

REIHE WISSENSCHAFT

**Die REIHE WISSENSCHAFT ist die wissenschaftliche
Handbibliothek des Naturwissenschaftlers und
Ingenieurs und des Studenten der mathematischen,
naturwissenschaftlichen und technischen Fächer.
Sie informiert in zusammenfassenden Darstellungen
über den aktuellen Forschungsstand in den exakten
Wissenschaften und erschließt dem Spezialisten den Zugang
zu den Nachbardisziplinen.**

Regine Witkowski
Falko H. Herrmann

Einführung in die klinische Genetik

Mit 35 Abbildungen
und 6 Tabellen

Vieweg · Braunschweig

Verantwortlicher Herausgeber dieses Bandes:

Prof. Dr. E. Hofmann, Leipzig

Verfasser:

Dr. habil. Regine Witkowski

Dr. sc. nat. Falko H. Herrmann

Berlin/Halle

1976

Alle Rechte vorbehalten

© Akademie-Verlag, Berlin, 1976

Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1976

Lizenzausgabe für

**Friedr. Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft mbH, Braunschweig
mit Genehmigung des Akademie-Verlages, DDR-Berlin.**

ISBN 978-3-528-06819-6

ISBN 978-3-322-85525-1 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-322-85525-1

Vorwort

Die Fortschritte der Medizin in den letzten Jahrzehnten, insbesondere auf dem Gebiet der Bekämpfung der Neugeborenen- und Kindersterblichkeit haben den Kreis der letal endenden oder mit Dauerschäden einhergehenden Krankheiten des Menschen stark eingeengt. Dadurch nehmen innerhalb der verbliebenen Gruppe die nicht oder nur ausnahmsweise therapierbaren Erb-leiden an Bedeutung zu. Von diesem Gesichtspunkt ausgehend soll das Anliegen dieses Taschenbuches ein zweifaches sein: Es soll, aufbauend auf genetischen und biochemischen Grundkenntnissen, in die wichtigsten Erkenntnisse der medizinischen Genetik einführen und deren Bedeutung und Möglichkeiten für die medizinische Praxis erläutern und es soll gleichzeitig eine breitere Einführung in das Wörterbuch für die Familienberatung (Genetik erblicher Syndrome und Mißbildungen, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1976) darstellen, wie sie von vielen Lesern für wünschenswert gehalten wurde. Aus Gründen der Übersichtlichkeit haben wir im Text erwähnte Krankheitsbilder nicht näher beschrieben. Eine Charakterisierung der wichtigsten von ihnen wurde im Anhang zusammengestellt, so daß eine Orientierung möglich ist.

Dem Charakter als Taschenbuch entsprechend wird nur bedingt auf zugrunde liegende Literatur eingegangen, eine Aufstellung zusammenfassender genetischer Darstellungen ist für den interessierten Leser angefügt.

Die Verfasser

Inhalt

1.	Die MENDELSchen Gesetze	9
1.1.	Die Universalität des genetischen Codes und genetischer Gesetzmäßigkeiten	9
1.2.	Die MENDELSchen Gesetze in ihrer Anwendung auf den Menschen	10
1.2.1.	Erstes MENDELSches Gesetz: Uniformitätsregel.	10
1.2.1.1.	Homozygotie und Heterozygotie	10
1.2.1.2.	Dominanz und Rezessivität	12
1.2.1.3.	Homo- und Heterogenie	16
1.2.1.4.	Polygenie	21
1.2.2.	Zweites MENDELSches Gesetz: Spaltungsregel .	22
1.2.2.1.	Grenzen und Möglichkeiten erbprognostischer Aussagen auf Grund des zweiten MENDELSchen Gesetzes	23
1.2.2.2.	Kodominanz und intermediäre Vererbung . . .	25
1.2.2.3.	Unvollständig dominante oder inkomplett re- zessive Vererbung	26
1.2.2.3.1.	Merkmalsfreie Anlagenträger	27
1.2.2.3.2.	Intrafamiliäre Variabilität, variable Expressivi- tät	28
1.2.2.3.3.	Penetranz und Expressivität	28
1.2.2.4.	Spaltungsverhältnisse und Risikoziffern bei Po- lygenie	30
1.2.3.	Drittes MENDELSches Gesetz: Regel von der Neu- kombination der Gene	30
1.2.3.1.	Kopplung, Kopplungsgruppen	31
1.2.3.2.	Die Chromosomen des Menschen	32
1.2.3.3.	Methoden zur Feststellung von Kopplungsgrup- pen und zur Genlokalisierung	34
1.2.3.3.1.	Stammbaumuntersuchungen	34
1.2.3.3.2.	Geschlechtsgekoppelte Vererbung	36
1.2.3.3.2.1.	Kopplungsgruppe Y-Chromosom	36

1.2.3.3.2.2.	Kopplungsgruppe X-Chromosom, X-chromosomale Vererbung	36
1.2.3.3.3.	Direkte Genlokalisierung mit Hilfe von Chromosomenaberrationen	43
1.2.3.3.4.	Genlokalisierung mit Hilfe der Zellhybridisation	44
1.2.3.3.5.	Nukleinsäure-Hybridisierung	45
1.2.3.4.	Kopplung und freie Kombinierbarkeit der Gene	45
2.	Mutationen	46
2.1.	Genommutationen beim Menschen	46
2.1.1.	Polyploidie	46
2.1.2.	Aneuploidie	47
2.1.2.1.	Aneuploidien der Geschlechtschromosomen	48
2.1.2.2.	Aneuploidien der Autosomen	50
2.1.2.3.	Entstehungsweise von Aneuploidien; Nondisjunction	52
2.1.2.4.	Aneuploidie und Lebensalter	55
2.1.3.	Chromosomale Veränderungen beim Krebs	58
2.2.	Chromosomenmutationen	60
2.2.1.	Chromosomenaberrationstypen beim Menschen	60
2.2.2.	Deletionen, Defizienzen	61
2.2.2.1.	Deletions-Syndrome	61
2.2.2.2.	Merkmalsausprägung bei partieller Monosomie	61
2.2.2.3.	Ringchromosomen	64
2.2.2.4.	Isochromosomen	64
2.2.3.	Translokationen	66
2.2.3.1.	Reziproke Translokationen und ihre Konsequenzen	66
2.2.3.2.	Translokationstrisomie beim Down-Syndrom — funktionelle Trisomie durch zentrische Fusion	68
2.2.3.3.	Erbprognose beim Down-Syndrom	71
2.2.3.4.	Unbalancierte Translokationen — erbliche partielle Monosomien oder Trisomien	73
2.2.4.	Inversionen	74
2.2.5.	Erhöhte Chromosomenbrüchigkeit	74
2.3.	Genmutationen	76
2.3.1.	Verschiedene Typen der Genmutationen und ihre phänotypischen Konsequenzen	76
2.3.2.	Mutative Veränderungen an Strukturproteinen — die Hämoglobinvarianten	79
2.3.3.	Mutative Veränderungen an Enzymproteinen	83
2.3.3.1.	Enzymvarianten (Isozyme der G6PD)	83

2.3.3.2.	Konsequenzen der Aminosäuresubstitution für die Funktion der Polypeptide	85
2.3.3.3.	Inborn errors of metabolism — angeborene Stoffwechselkrankheiten	86
2.3.4.	Genmutation und Phänotyp	89
2.3.4.1.	Polymorphismen	89
2.3.4.2.	Selektionsvorteil Heterozygoter	92
2.3.4.3.	Multiple Allelie	92
2.3.4.4.	Heterogenie	95
2.3.5.	Entstehung von Genmutationen	98
2.3.5.1.	Wirkungsweise mutagener Faktoren	99
2.3.5.1.1.	Chemikalien und Strahlen	99
2.3.5.1.2.	Viren	101
2.3.5.2.	Die häufigsten Schadenstypen in der DNS	101
2.3.6.	Genmutationen beim Menschen in Soma- und Keimzellen	105
2.3.6.1.	Mutationshäufigkeit in Abhängigkeit vom Lebensalter	107
2.3.6.2.	Somatische Mutationen	109
2.3.6.3.	Mutationen im Reparatursystem des Menschen — Xeroderma pigmentosum	110
3.	Populationsgenetik	112
3.1.	Frequenz und Inzidenz	113
3.1.1.	Frequenz	113
3.1.2.	Inzidenz	113
3.2.	Häufigkeit dominanter Allele	114
3.3.	Häufigkeit rezessiver Gene — das HARDY-WEINBERG'sche Gesetz	116
3.4.	Genetische Bürde und Eugenik	119
3.4.1.	Gleichgewicht zwischen Selektion und Neumutation.	125
3.4.2.	Erbleiden mit relativ hoher Frequenz	127
3.5.	Genetisch bedingte Defekte und Umweltfaktoren — Zwillingsforschung	128
4.	Die genetische Familienberatung	131
4.1.	Aufgaben der genetischen Familienberatung	131
4.2.	Die Familienanamnese	132
4.3.	Das Problem der Verwandtenehen	137
4.4.	Klinisch-genetische Diagnostik	139
4.4.1.	Suche nach Mikro- und Teilsymptomen	139

8		Inhalt
4.4.2.	Heterozygotentest.	140
4.4.3.	Screening-Teste	152
4.5.	Die individuelle Beratung	155
4.5.1.	Einschätzung des Risikos — Therapie und Pro- gnose	155
4.5.2.	Die pränatale Diagnostik.	158
4.5.3.	Multifaktoriell bedingte Krankheitsbilder. . . .	166
5.	Schlußwort	171
6.	Anhang	173
7.	Literatur.	206
8.	Sachregister	209