

Krankheit	Häufigkeit	Ursache	Klinik	Sonstiges
<b>Rubinstein-Taybi-Syndrom</b>		Mutationen im CREBBP-Gen für einen Transkriptionskoaktivator	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ geistige Behinderung</li> <li>▪ Minderwuchs</li> <li>▪ breite Daumen u. Großzehen mit Verdopplung der Phalangen</li> <li>▪ kranio-mandibulo-faziale Dysplasie („Vogelgesicht“)</li> </ul>	
<b>Mitochondriopathien</b>				
<b>MELAS-Syndrom</b> (= Myopathie-Enzephalopathie-Laktatazidose-Schlaganfall-Syndrom)		Punktmutation im Gen für tRNA <sub>Leu</sub> → Störung der mitochondrialen Atmungskette	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Myopathie, Enzephalopathie, Neigung zu Schlaganfällen</li> <li>▪ Minderwuchs</li> <li>▪ Schwerhörigkeit</li> <li>▪ Ophthalmoplegie (=Augenmuskellähmung)</li> </ul>	
<b>LHON</b> (= Leber's hereditary optic neuropathy = Leber-Optikusatrophie)			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ im 2. Lebensjahrzehnt beginnende, rasch fortschreitende Sehminderung → Blindheit</li> <li>▪ Veränderung d. Augenhintergrunds (gewundene Arteriolen u.a.)</li> </ul>	
<b>Kearns-Sayre-Syndrom</b>		Deletion von 2 – 8 kb der mitochondrialen DNA → Myopathie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ptosis, Ophthalmoplegie, Gesichtsmuskelschwäche, Muskelatrophie</li> <li>▪ Schwerhörigkeit</li> </ul>	letztendlich letal
<b>Numerische Autosomenaberrationen</b>				
<b>Down-Syndrom</b> (= Trisomie 21, 47,XX+21 bzw. 47,XY+21)	1:650	meist klass. Trisomie in Folge von Non-disjunction, selten Translokationstrisomie (Robertson'sche Translokation) → Fehlentwicklung von Geweben und Organen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ geistige Retardierung</li> <li>▪ typ. Dysmorphie: kleiner runder Kopf, Minderwuchs, mongoloide Lidachsenstellung, Hypertelorismus, Epikanthus, breite Nasenwurzel</li> <li>▪ kleine weiße Brushfield-Flecken in der Iris</li> <li>▪ Vierfingerfurche, Sandalenlücke</li> <li>▪ Herzfehler (in ca. 50 % der Fälle), Leukämie</li> <li>▪ Risiko korreliert mit Alter der Mutter (Risiko einer 35-jährigen Frau (0,5 %) 20fach erhöht gegenüber einer 20-Jährigen, Risiko einer 45-Jährigen ca. 4 %)</li> </ul>	Lebenserwartung: gut
<b>Patau-Syndrom</b> (Trisomie 13, 47,XX+13 bzw. 47,XY+13)	1:8000	80 % klass. Trisomie, 20 % Translokationstrisomie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schwere geistige Retardierung</li> <li>▪ Mikrozephalie</li> <li>▪ Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte</li> <li>▪ postaxiale Hexadactylie</li> <li>▪ Herzfehler, Zystenniere</li> </ul>	50 % sterben im 1. Monat, 90 % im 1. Jahr

<p><b>Edwards-Syndrom</b> (Trisomie 18, 47,XX+18 bzw. 47,XY+18)</p>	<p>1:3000</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ große Variabilität</li> <li>▪ schwere psychomotorische Retardierung</li> <li>▪ Mikrozephalie, Minderwuchs</li> <li>▪ Gesichtsdysmorphien</li> <li>▪ eigenartige Fingerhaltung mit Beugekontrakturen</li> </ul>	<p>infauste Prognose: letal meist im 1. Lj.</p>
<b>Numerische Gonosomenaberrationen</b>			
<p><b>Turner-Syndrom</b> (Monosomie X, 45,X0)</p>	<p>1:2500 Lebendgeburten</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kleiner als Familiendurchschnitt</li> <li>▪ Hypergonadotroper Hypogonadismus: Ovarien meist nur als bindegewebige Stränge angelegt, Infertilität</li> <li>▪ Hand- und Fußrückenödeme</li> <li>▪ Pterygium colli (=„Flügel“ am Hals)</li> <li>▪ Aortenisthmusstenose (30 %)</li> </ul>	<p>Lebenserwartung normal, 99% der Feten sterben intrauterin</p>
<p><b>Klinefelter-Syndrom</b> (meist 47,XXY)</p>	<p>1:1000</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ größer als Familiendurchschnitt</li> <li>▪ Hypergonadotroper Hypogonadismus: Hodenhypoplasie, Infertilität</li> <li>▪ Gynäkomastie (=Vergrößerung der männl. Brustdrüse)</li> <li>▪ evt. weibl. Fettverteilung, frühzeitige Osteoporose</li> </ul>	<p>Lebenserwartung normal</p>
<b>Strukturelle Chromosomenaberrationen</b>			
<p><b>Philadelphia-Translokation</b> (46,XXt(9;22)(q34;q11))</p>	<p>reziproke Translokation zw. Chr. 9 u. 22</p>	<p>Leukämie</p>	
<p><b>Wolf-Hirschhorn-Syndrom</b> (46,XX,4p- bzw. 46,XY,4p-)</p>	<p>1:50000</p>	<p>terminale Deletion</p>	<p>multiple Gesichtsdysmorphien: Mikrozephalie, Hypertelorismus, Lidachsenstellungsanomalie, Exophthalmus, Epikanthus, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte Herzfehler</p>
<p><b>Cri-du-chat-Syndrom</b> (46,XX,5p- bzw. 46,XY,5p-)</p>	<p>1:25000</p>	<p>terminale Deletion</p>	<p>katzenschreiarartige, hohe, schrille Lautäußerungen in den ersten Lebensmonaten rundes Gesicht mit Hypertelorismus, Epikanthus schwere psychomotorische Retardierung, Minderwuchs Fehlbildungen innerer Organe, insbes. des Herzens</p>
<p><b>Williams-Beuren-Syndrom</b> (46,XX,del(7q11.23) bzw. 46,XY,del(7q11.23))</p>	<p>1:20000</p>	<p>interstitielle Mikrodeletion, mehrere benachbarte Gene betroffen → contiguous-gene-syndrome</p>	<p>supravalvuläre Aortenstenose, Herzfehler Hypercalcämie Gesichtsdysmorphien: tiefer Ohransatz, Epikanthus, langes Philtrum Minderwuchs, psychomotorische Retardierung</p>

<b>Genomic Imprinting</b>	
<b>Prader-Willi-Syndrom</b>	<p>verantwortliches Gen auf 15q11</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Deletion des paternalen Gens (75% der Fälle)</li> <li>▪ maternale Disomie (20%)</li> <li>▪ Mutation im Imprinting center (3%)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ angeborene Muskelhypotonie</li> <li>▪ ab 2. – 3. Lj. Fressattacken mit resultierender Adipositas</li> <li>▪ geistige Retardierung</li> <li>▪ mandelförmige Augen, dreieckförmige Mundpartie</li> <li>▪ vermindertes Schmerzempfinden</li> </ul>
<b>Angelman-Syndrom</b>	<p>verantwortliches Gen: UBE3A auf 15q11.2-q13</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Deletion des maternalen Gens (70%)</li> <li>▪ paternale Disomie (1%)</li> <li>▪ Mutation im Imprinting center (6%)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schwerste psychomotorische Retardierung</li> <li>▪ kaum Sprachvermögen</li> <li>▪ unmotiviertes Lachen</li> <li>▪ Epilepsie</li> <li>▪ Ataxie</li> <li>▪ Krämpfe</li> <li>▪ Mikrozephalie</li> <li>▪ Schädel- und Gesichtsdysmorphien</li> </ul>
<b>Autosomal-dominante Vererbung</b>	
<b>Marfan-Syndrom</b>	<p>Defekt im Fibrillin-Gen → generalisierte Bindegewebeerkrankung</p> <p>1:20000 (davon 25% Neumutatio- nen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dysproportionierter Hochwuchs</li> <li>▪ Arachnodaktylie</li> <li>▪ langes schmales Gesicht</li> <li>▪ Pectus excavatum/carinatum</li> <li>▪ kardiovaskuläre Veränderungen: Aortenaneurysmen u. a.</li> <li>▪ Linsenluxation</li> </ul>
<b>Neurofibromatose</b>	<p>Defekt im Tumorsuppressorprotein Neurofibromin</p> <p>1:3000 (davon 50% Neumutatio- nen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ multiple Neurofibrome</li> <li>▪ Café-au-lait-Flecken (axillär und inguinal)</li> <li>▪ Skoliose</li> <li>▪ erhöhtes Risiko für Hirntumor</li> </ul>
<b>Holt-Oram-Syndrom</b> (s. Phänokopie)	
<b>Autosomal-rezessive Vererbung</b>	
<b>Cystische Fibrose</b> (=Mukoviszidose)	<p>Mutation von CFTR-Gen (Cl<sup>-</sup>-Kanal)</p> <p>1:2000 (5% Überträ- ger)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1000 versch. Mutationen bekannt</li> <li>▪ häufig: ΔF508 (Deletion eines Ba- sentriplets, das für Phe codiert)</li> <li>▪ → Abbau des Genproduktes</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ reduzierter Transport von Cl<sup>-</sup>-Ionen ins Drüsen-Lumen</li> <li>→ zu geringer Flüssigkeitsgehalt des Sekrets → zähflüssig</li> <li>→ generalisierte Dysfunktion exokriner Drüsen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ muköses Sekret in Lunge → Verkleben der Alveolen, Bronchitis, Pneumonie</li> <li>▪ muköses Pankreas-Sekret → Maldigestion, Malabsorption</li> </ul> </li> </ul>

<p><b>Phenylketonurie (PKU)</b></p> <p>1:8000 – 1:10000</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Defekt der Phenylalaninhydroxylase</li> <li>▪ → keine Verstoffwechslung v. Phe</li> <li>▪ → erhöhte Konzentration von Phe und Metaboliten (Phenylbrenztraubensäure u.a.), verminderte Konzentration an Tyrosin, Melanin, Katecholaminen u.a.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ psychomotorische Retardierung</li> <li>▪ Krämpfe</li> <li>▪ Pigmentarmut</li> <li>▪ Phenylalanin-Embryopathie (Eizellen teratogen)</li> </ul> <p>gute Therapie durch entsprechende Diät bei frühzeitiger Erkennung</p>	
<p><b>Roberts-Syndrom</b> (s.Phänokopie)</p>	
<p><b>X-chromosomal-rezessive Vererbung</b></p>	
<p><b>Dyskeratosis congenita</b></p> <p>selten</p> <p>Mutation im Gen der Telomerase</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leukoplakien (Verhornungen der Schleimhäute, v.a. der Mundschleimhaut), aus denen sich Plattenepithelkarzinome entwickeln können</li> <li>▪ netzartige Hyper- und Depigmentierungen der Haut</li> <li>▪ Haarwachstumsstörungen</li> <li>▪ Zahnanomalien</li> <li>▪ Nageldystrophien</li> </ul> <p>mittlere Lebenserwartung 24 Jahre</p>	
<p><b>Duchenne-Muskeldystrophie (DMD)</b></p> <p>1:3000 Jungen (<math>\frac{1}{3}</math> Neumutationen)</p> <p>Ursache in <math>\frac{2}{3}</math> der Fälle Frame-shift-Mutation im Dystrophin-Gen auf Xp21.2 → nahezu vollständiges Fehlen von Dystrophin → Muskelzellen gehen bei Belastung zugrunde</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ progressive Muskelschwäche</li> <li>▪ Erhöhte CK</li> <li>▪ Gower-Zeichen: typ. Aufrichten vom Boden durch Mithilfe der Arme</li> <li>▪ Pseudohypertrophie der Waden</li> <li>▪ ab ca. 10. Lj. Rollstuhl</li> <li>▪ zunehmende Ateminsuffizienz</li> <li>▪ Tod zw. 20. – 30. Lj.</li> </ul>	
<p><b>Becker-Muskeldystrophie (BMD)</b></p> <p>In-Frame-Mutation im Dystrophin-Gen auf Xp21.2 → Mangel an Dystrophin → i.A. mildere Symptomatik als bei DMD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ proximal betonte Muskelschwäche mit Beginn zw. 5. – 20. Lj.</li> <li>▪ und langsamer Progredienz</li> <li>▪ Verlust der Gehfähigkeit zw. 20. – 40. Lj.</li> <li>▪ evt. schwere Kardiomyopathie</li> </ul>	
<p><b>Hämophilie</b></p> <p>ca. 30 % Neumutationen</p> <p>Mangel an Blutgerinnungsfaktor</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Blutungen schon bei banalen Mikrotraumen</li> <li>▪ Gelenkblutungen bei zunehmender mot. Aktivität der Kinder</li> <li>▪ Spätblutungen</li> </ul>	

<b>X-chromosomal-dominante Vererbung</b>	
<b>Rett-Syndrom</b>	<p>nur bei Mädchen</p> <p>Mutation in Gen für Methyl-CpG-Bindungsprotein</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Manifestation ab 2. Lj.</li> <li>▪ sekundäre Mikrozephalie</li> <li>▪ psychomot. Regression mit Verlust bereits erworbener Fähigkeiten</li> <li>▪ Stereotypien: knetende Handbewegungen</li> <li>▪ Krämpfe</li> </ul>
<b>Incontinentia pigmenti</b>	<p>1:40000 Mädchen (viele Neumutationen), letal für männl. Hemizyote</p> <p>Mutation in einem Gen, das vor Apoptose schützt</p> <p>3 Phasen</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) kurz nach Geburt Bläschen auf der Haut entlang der Blaschkolinien</li> <li>2) Bläschen verschwinden; streifenförmige Verhornung (Hyperkeratose)</li> <li>3) Abheilung mit streifenförmigen Hyperpigmentierungen, die nach 30. Lj. verschwinden</li> </ol>
<b>Vitamin-D-resistente Rachitis</b>	<p>Störung der renalen Phosphatrückresorption → Hypophosphatämie, Hypocalcämie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sek. Hyperparathyroidismus</li> <li>▪ Knochenverformungen in Folge der gestörten Mineralisation</li> </ul>
<b>Phänokopie (= durch exogene Faktoren bewirkte Erkrankung, die im Phänotyp einer Erbkrankheit gleicht)</b>	
<b>Thalidomid-Embryopathie (=Contergan-Syndrom)</b>	<p>Einnahme von Thalidomid (=Contergan) in Frühschwangerschaft</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Defekte im ZNS</li> <li>▪ Missbildungen v.a. der oberen, aber auch der unteren Extremitäten</li> <li>▪ Fehlbildungen der inneren Organe</li> <li>▪ i. d. R. <u>keine</u> geistige Retardierung</li> </ul> <p>Symptomatik stark abh. vom Zeitpunkt der Einnahme</p>
Erbkrankheiten mit ähnlichem Phänotyp:	
<b>Roberts-Syndrom</b>	<p>autosomal-rezessiv vererbt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tetraphokomelie (Fehlbildungen aller Extremitäten möglich)</li> <li>▪ Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte</li> <li>▪ Kleinwuchs</li> <li>▪ Mikrozephalie</li> <li>▪ geistige Retardierung</li> </ul>
<b>Holt-Oram-Syndrom</b>	<p>autosomal-dominant vererbt (betroffenes Gen auf Chromosom 12)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fehlbildungen nur an oberen Extremitäten, insb. des Daumens</li> <li>▪ Herzfehlbildungen (ASD, VSD)</li> </ul>

<b>Multifaktorielle Vererbung</b>	
<b>Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte</b>	<p>Auftreten in 4. – 6. Embryonalwoche</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ als einziges Symptom o. als Begleitsymptom and. Erkrankung</li> <li>▪ große Variabilität der Ausprägung auch innerhalb einer Familie</li> <li>▪ Wiederholungsrisiko steigt</li> </ul>
<b>Holoprosencephalie</b>	<p>große Variabilität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mildeste Ausprägung: numerische Zahnanomalie</li> <li>▪ schwere Fehlbildungen des Gehirns u. Gesichts</li> <li>▪ geistige Retardierung</li> <li>▪ Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte</li> <li>▪ Mikrozephalie</li> </ul>
<b>Diabetes Mellitus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Typ I: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Manifestation in Kindheit</li> <li>▪ Zerstörung der B-Zellen im Pankreas</li> <li>▪ → absoluter Insulin-Mangel</li> </ul> </li> <li>▪ Typ II: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Insulinresistenz</li> <li>▪ stärkere genetische Komponente als Typ I</li> </ul> </li> <li>▪ MODY-Diabetes: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ monogene Erbkrankheit</li> </ul> </li> </ul>
<b>Punktmutation</b>	
<b>Sichelzellanämie</b>	<p>häufig in Malaria-Gebieten (Grund s. re.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Punktmutation im Codon 6 der <math>\beta</math>-Globinkette: GAG → GTG</li> <li>▪ hydrophiler Glutamyrest → hydrophober Valyrest</li> </ul> <p>Sichelzell-Hämoglobintetramere bilden sichelförmige Polymere → Blutstauung in Milz, Nieren, Lunge, Knochen u.a. → Nieren-, Milz-, Knocheninfarkte, Erblindung u.a.</p>
<b>Dynamische Mutationen</b>	
<b>Chorea Huntington (=erblicher Veitstanz)</b>	<p>(CAG)<sub>n</sub>-Expansion (n=42-100) auf Chromosom 4p16.3 innerhalb eines Exons → Polyglutaminerkrankung</p> <p>Manifestation 30. – 55. Lj.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ regellose, plötzliche unwillkürliche Bewegungen</li> <li>▪ progressiver Neuronenverlust in Basalganglien</li> <li>▪ progressive Demenz</li> <li>▪ Persönlichkeitsveränderungen, Depression</li> </ul>
<b>Fragiles-X-Syndrom</b>	<p>1:4000 Jungen</p> <p>(CGG)<sub>n</sub>-Expansion (n&gt;200) auf Chr. Xp27.3 in 5'-Richtung vor Gen → Abschaltung des Gens, evt. Bruch d. Chr.</p> <p>überwiegend männl. Geschlecht schlecht betroffen</p>

<b>Störungen der DNA-Reparatur</b>	
<b>Xeroderma pigmentosum</b>	<p>fehlerhafte Nukleotid-Excisions-Reparatur (nach UV-Schäden) → Lichtüberempfindlichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ in den ersten Lj. auf belichteten Hautstellen (v.a. im Gesicht) entstehende sonnenbrandähnliche Entzündungen</li> <li>▪ gehen in sommersprossenähnliche Pigmentflecken über</li> <li>▪ Entstehung von malignen Hauttumoren</li> </ul>
<b>Cockayne-Syndrom</b>	<p>Störung des transkriptionsgekoppelten Reparatursystems → vermehrte Apoptose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kleinwuchs, Mikrozephalie, schmales Gesicht</li> <li>▪ Lichtempfindlichkeit</li> <li>▪ Infertilität</li> <li>▪ Neurodegenerative Erkrankungen, geistige Retardierung</li> </ul>
<b>HNPCC (hereditary non-polyposis colon cancer)</b>	<p>autosomal-dominant vererbte Störung des Mismatch-Repair</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Disposition für Dickdarmkrebs</li> </ul>
<b>Nijmegen-Breakage-Syndrom</b>	<p>autosomal-rezessiv vererbt, betroffenes Gen: NBS1 → Störung d. Reparatur nach Doppelstrangbrüchen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Minderwuchs, Mikrozephalie</li> <li>▪ kraniofaziale Dysmorphie, mentale Retardierung</li> </ul>
<b>Mammakarzinom</b>	<p>5-7% erbliche Disposition, autosomal-dominant vererbte Mutationen im Gen für BRCA1 bzw. BRCA2 → Störung der Reparatur nach Doppelstrangbrüchen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BRCA1 betroffen: bei ♀ Risiko 85 % für Brustkrebs, 60 % für Eierstockkrebs</li> <li>▪ BRCA2 betroffen: bei ♀ Risiko 80 % für Brustkrebs (bei ♂ 5 %), 20-30 % für Eierstockkrebs</li> </ul>