

Genetische Erkrankungen - Erbkrankheiten

99. Wie sind die epidemiologischen Daten für die genetischen Erkrankungen und welche Typen von Mutationen gibt es?

- etwa 2/3 der Menschen entwickeln im Laufe ihres Lebens eine Krankheit, die einen genetischen Hintergrund hat. Die bezieht sich nicht nur auf die klassischen Erbkrankheiten, sondern auch auf die komplexen, multifaktoriellen und multigenetischen tumörösen und kardiovaskulären Erkrankungen. Alles in allem sind diese jedoch nur ein Bruchteil, aller genetischen Erkrankungen, denn in 25-50% der Embryonalentwicklung entstehen genetische Abberationen, die mit dem Leben nicht vereinbar sind und als Frühaborte enden. Bei den Lebendgeborenen kann man in 1% eine chromosomale Anomalität nachweisen und in 5% der Gesamtpopulation kann man bis zum 25. Lebensjahr eine Krankheit mit genetischem Hintergrund nachweisen.
- Es gibt 4 Haupttypen der Mutationen:
 - Genomische Mutationen (numerische Chromosomenaberrationen: Monosomien und Trisomien, von denen die meisten nicht mit dem Leben vereinbar sind).
 - Chromosomale Mutationen. Strukturelle Abberationen, z.B. Translokationen, Deletionen, Inversionen (sind in der konventionellen Zytogenetik nachweisbar (Veränderungen, die nicht kleiner als $-10 \text{ cMorgan} / 6 - 10 \text{ Mb}$ sind).
 - Genmutationen. Submikroskopische Veränderungen, es gibt 3 Typen:
 - Punktmutation - 1 Basenveränderung.
 - ❖ Missense-Mutation. Die Mutation im Basentriplett ist sinnvoll, aber sie kodiert eine andere Aminosäure und führt so zu einem veränderten Protein. Z.B. CTC → CAC → andere β -Globin Kette → Sichelzellanämie.
 - ❖ Stop-Codon-Mutation. Die Punktmutation führt zu einem der Stop-Codons UAA, UAG oder UGA, die Transkription wird so unterbrochen. z.B. : CAG → UAG → β -Thalassämie.
 - Frameshift ('Leseraster') Mutation. Durch eine Insertion/Deletion von 2 – 4 Nukleotiden verschiebt sich das Leseraster, es bleibt zwar sinnvoll, spricht leserlich, aber die Aminosäuresequenz und damit die Proteinfunktion wird verändert. Bei Tay-Sachs-Syndrom werden in der kodierenden Region der Hexoaminidase 4 Nukleotide inseriert.
 - ❖ Die Punkt- und die Frameshift-Mutationen können auch in den nicht kodierenden Regionen auftreten, welche Konsequenzen nach sich ziehen wenn die Enhancer- oder die Promotor-Regionen betroffen sind, oder das mRNA-splicing gehindert wird.
 - Trinukleotid-Repeat-Mutation (TRM). Die Anzahl der wiederholten TR ('n') in den kodierenden oder nicht-kodierenden Regionen ist personenspezifisch, in der Population ist nur eine kleine Gruppe betroffen. Es ist eine intragenetische Expansion aus Basentriplets bestehender DNA-Sequenzen ist („Expansionserkrankung“). Es führt zur Methylierung oder zu veränderten Genexpression. Z.B. Fragiles X-Syndrom, Chorea Huntington.

100. Welche sind die Haupttypen der genetischen Erkrankungen und deren Charakteristika?

- I. Krankheiten, die den Mendelschen Vererbungsregeln folgen
- II. Krankheiten mit polygenem Vererbungsmuster
- III. Zytogenetische Erkrankungen
- IV. Monogene Erbkrankheiten, die nicht den klassischen Vererbungsregeln folgen

101. Welche sind die Typen der Erbkrankheiten, die den Mendelschen Vererbungsregeln folgen, deren Charakteristika und Beispiele?

- *I. Die mendelschen Regeln*[1] beschreiben den Vererbungsvorgang bei Merkmalen, deren Ausprägung von nur einem Gen bestimmt wird (*einfacher Erbgang*). Nach der Daten der Mendelian Inheritance of Man gibt es etwa 5000 solche Krankheiten.
Wichtige Definitionen:
 - *Kodominanz*: in Heterozygoten werden beide Allele vollständig exprimiert (Blutgruppe, MHC-Antigene)
 - Genetische Heterogenität: gleicher Phänotyp bei Mutationen an verschiedenen Genloci.
 - *Penetranz*: die prozentuale Wahrscheinlichkeit, mit der ein bestimmter Genotyp den ihm zugehörigen Phänotyp ausbildet. Die Penetranz ist also vereinfacht gesprochen ein Maß dafür, wie häufig sich eine Genveränderung bemerkbar macht.
 - Pleomorphismus: unterschiedliche Phänotypen ein und derselben Mutation.
 - Polymorphismus: das Auftreten so genannter Sequenzvariationen in den Genen einer Population
 - *Variable Expression*: unterschiedliche Expression eines autosomal dominanten Merkmales.
- I.a. *Autosomal-dominante Erkrankungen*:
 - Ist ein Elternteil betroffen, so zeigen 50% der Nachkommen den kranken Phänotyp.
 - Kann Strukturproteine (z.B. Kollagen) oder Rezeptorproteine betreffen. In einigen Fällen interferiert die Funktion des kranken Proteins mit der gesunden (negativ-dominante Wirkung).
 - Niedrige Penetranz und variable Expression sind typisch
 - Die Symptome fangen später, meist im jungen Erwachsenenalter an. Solche Krankheiten sind z.B.:

| | |
|--|---|
| Chorea Huntington Neurofibromatose Tuberöse sclerose | Marfan-Syndrom Morbus Ehlers-Danlos Osteogenesis imperfecta Achondroplasia |
| Polycystische Nierenerkrankung Familiäre polyposis coli | Familiäre Hypercholesterinämie Porphyria acuta intermittens ▪ |
| Hereditäre Spherozytose von Willenbrand-Krankheit | ▪ |



○ I.b. *Autosomal-rezessive Erkrankungen*

- Die größte Gruppe der Mendelschen Erbkrankheiten
- Bei heterozygoten Eltern erkranken 25% der Nachkommen.
- Die Krankheit manifestiert sich im Kindesalter
- Die klinische Manifestation ist im Gegensatz zum dominanten Erbgang einheitlicher (100% Penetranz)
- Am häufigsten die Enzymproteine betroffen. Solche Krankheiten sind:

| | |
|-----------------------------------|------------------------------|
| Zystische Fibrose (Mukoviszidose) | Hämochromatose |
| Phenylketonurie | Glykogen-Speicherkrankheiten |
| Galactosämie | Sichelzellanämie |
| Homocystinurie | Thalassaemie |
| Lysosomale Speicherkrankheiten | Alkaptonurie |
| α_1 -Antitrypsin-Mangel | Friedrich'sche Ataxie |
| Morbus Wilson | Spinale Muskelatrophie |

○ I.c. *X –chromosomal gebundene Erkrankungen*

- Alle Sex-chromosomale Krankheiten sind X-Chromosom gebunden, da der Y-Chromosom nur die Entwicklung der männlichen Gonaden kodiert. Mutationen am Y-Chromosom führen zur Infertilität des Betroffenen (z.B. Del Castillo-Syndrom: Aspermiogenese).
- Alle Männer, die das mutierte Gen tragen, sind erkrankt (Hemizygotie), deren männliche Nachkommen sind gesund, die weiblichen sind heterozygote Träger.
- Die heterozygote Frauen können zum Teil und in unterschiedlichem Maße die Krankheit exprimieren (randomisierte X-Inaktivierung – Lyonisierung).
Beispiele:

| | |
|--|-------------------------|
| Muskuläre Dystrophie Duchenne | Wiskott-Aldrich-Syndrom |
| Hämophilie A und B | Hyper IgM Syndrom |
| Chronische (septische) Granulomatose | Diabetes insipidus |
| Glukose-6-phosphatdehydrogenase-Mangel | Lesh Nyhan Syndrom |
| Agammaglobulinämie (Bruton) | Fragiles X Syndrom |

102. Was charakterisiert die polygenen (multifaktoriellen) Erbkrankheiten und was sind die häufigsten Beispiele?

- Zahlreiche physiologischen Merkmale werden polygen vererbt, so z.B. Haarfarbe, Augenfarbe, Hautfarbe, Größe, Intelligenz etc.
- Die polygenen Erbkrankheiten (Gruppe II. der genetischen Erkrankungen) sind das Ergebniss der Mutationen zwei oder mehrerer Gene und können auch durch Umweltfaktoren beeinflusst werden..
- Die Konkordanz zwischen eineiigen Zwillingen beträgt 20- 40 %.
- Das breite Spektrum der Krankheitsausprägung deutet auf einen polygenen Erbgang hin (dies kann aber auch bei der variablen Expression und geringer Penetranz der mendelschen Erbgangs und bei gonadalen Mosaizismen vorkommen).
- Sind Eltern erkrankt, beträgt die Krankheitsmanifestation bei den ersten beiden Nachkommen 2 – 7 %. Sind zwei der Kinder erkrankt beträgt das Risiko bei dem nachfolgenden Kind 9 %.
- Entwicklungsstörungen und sog. Volkskrankheiten gehören in diese Gruppe::

| | |
|---------------------------------------|-------------------|
| Cheilognatopalatoschisis | Pylorusstenose |
| Kongenitale Herzerkrankungen (Vitien) | Schizophrenie |
| Koronare Herzerkrankungen | Diabetes mellitus |
| Anencephalie | Hypertonie |
| Spina bifida | Gicht |

103. Welche genetische Veränderungen stehen im Hintergrund der zytogenetischen Erbkrankheiten und welche sind die häufigsten?

- III. Die zytogenetischen Erbkrankheiten werden durch numerischen oder strukturellen Chromosomenabberationen verursacht.
- Die numerischen Abberationen entstehen während der gametogenese während der ersten meiotischen Teilung durch fehlende chromosomale Disjunktion (Non-Disjunktion). Als Folge entsteht eine Zelle mit einer Monosomie ($2n-1$) und eine Zelle mit Trisomie ($2n+1$). Numerische Abberationen der Autosomen sind oft mit dem Leben nicht vereinbar und führen zu Frühaborten. Numerische Abberationen der Gonosomen werden besser toleriert. Beispiele:
 - *Down-Syndrom* (+21). Die häufigste numerische Abberation., die Inzidenz beträgt 1/700 Lebendgeborenen. In 95% ist der Karyogramm 47, XY,+21 und das zusätzliche Chromosom 21 stammt von der Mutter. In 4% gibt es eine variable Translokation: der Karyotyp beim Vorliegen einer unbalancierten Robertson-Translokation z. B.: 46,XX+21,rob(14;21) bzw. 46,XY+21,rob(14;21). Bei letzterem hat die betreffende Person ein Down-Syndrom mit Robertson-Translokation 21/14 (Translokationstrisomie 21). In 1% der Fälle besteht ein Polymorphismus. Klinik:
 - Flaches Gesicht, nach oben hin geschrägte Lidachsen
 - Schwere mentale Retardierung
 - Kongenitale Herzfehler (Septumdefekte)

- Die Inzidenz der akuten Leukämie (hauptsächlich AML) ist 10-20x höher
- Immundefizienz, was zu schweren, rezidivierenden Infekten führt,
- Früher Alzheimer (Betroffene, die das 35. Lebensjahr erreichen betragen die Inzidenz 100%) .
- Edwards-Syndrom(+18)
- Patau-Syndrom (+13), beide gehen mit schweren Entwicklungsstörungen einher und führen im 1. Lebensjahr zum Tode.
- Klinefelter-Syndrom (47, XXY). Charakteristika:
 - Männlicher geno- und Phänotyp, atrophische Hoden, niedriger Testosteronspiegel
 - Eunuchoider Habitus,
 - Keine oder nur minimale mentale Retardierung
 - Gynäkomastie (20x höhere Inzidenz für Brustkrebs)
- Turner-Syndrom (45, X0)
- *Strukturelle chromosomale Abberationen.* Entstehen durch (balancierte) Translokationen, zentromerfusionen (Robertson-Translokation), Isochromosomen, Deletionen, Inversionen und Ringchromosomen (Bild 1....) Beispiel:
 - *22q11.2 Deletionssyndrom:*
 - Kongenitale Vitien
 - Palatinale Fehlbildung, Gesichtsdysmorphie
 - T-Zell-Immundefekt
 - Hypoparathyroidismus. In manchen Fällen dominieren die ersten beiden Symptome (*Velokardiofaciale-Syndrom*) manchmal die letzten beiden (*DiGeorge-Syndrom*).

104. Was sind die Beispiele und die Charakteristika der Erbkrankheiten, die nicht den klassischen Vererbungsregeln folgen (Gruppe IV.)?

- IV.a. *Trinukleotiderkrankungen* ('Triplet repeat mutation – TRM). In der Regel kommt es zur expansiven Vermehrung von Guanosin (G) oder Cytosin (C). Etwa 10 solche Krankheiten sind bekannt, die alle zu neurodegenerativen Erkrankungen führen. Beispiele:
 - *Fragiles X- Syndrom.*
 - Nach dem Down-Syndrom die häufigste Ursache für eine mentale Retardierung.
 - In der Xq27.3 Region kommt es zu einem Bruch, der auch zytogenetisch nachweisbar ist.
 - In der Xq27.3 Region, in der 5' nichtkodierenden Region des FMR-1 Gens kommt es zur Triplettwiederholung, wobei die Tripletanzahl (n) zwischen 6 – 55 beträgt (im Schnitt: n=29). Im Rahmen einer expandierenden Mutation wenn n=50-230 beträgt (Prämutation) ist der betroffene symptomloser Genträger, ist n>230 (230 – 4000) (Vollmutation) erkranken alle männliche Betroffene. Der molekulare Pathomechanismus ist nicht ganz geklärt. Bei

$n > 230$ ist die FMR-1 Transkription wahrscheinlich durch Hypermethylierung des Promotors (CpG-bindendes Protein) gehemmt.

- Mentale Retardierung, Dolichocephalie, Makroorchidismus, große Mandibulae, hyperextensive Gelenke, Mitralprolaps (die ersten drei sind am häufigsten).
- X-gebundene, rezessive Erbkrankheit, die Jungen erkranken, aber nicht nach den klassischen Erbgregeln. Bei den prämutierten Männern, erkranken die männlichen Enkelkinder. Die weiblichen Enkelkinder können partiell betroffen sein (wegen der Lyonisierung). Die Ursache ist, dass es beim fragilen X-Syndrom nur während der Oogenese, aber nicht während der Spermiogenese, zu einer expansiven Mutation kommen kann. Dies nennt man Sherman-Paradoxon oder Antizipation.
- Beim Chorea Huntington ist die Situation umgekehrt; die expansive Mutation findet während der Spermatogenese statt, so werden die männlichen Enkel einer prämutierten Frau vollmutiert (krank). Bei einer klassischen X-gebundenen Vererbung werden alle männlichen Nachkommen einer getragener Frau krank.
- Die Erkrankungen dieser Gruppe sind:
 - TRM in der nicht-kodierenden Region:
 - ❖ Fragiles X-Syndrom
 - ❖ Friedreich-Ataxie
 - ❖ Myotone Dystrophie
 - TRM in der kodierenden Region:
 - ❖ Spinobulbäre muskuläre Atrophie (Morbus Kennedy)
 - ❖ Chorea Huntington
 - ❖ Spinocerebellare Ataxie (1,2,3,6,7))
- IV.b. *Mitochondriale Erbkrankheiten.*
 - Die mitochondriale DNA (mtDNA) einer befruchteten Zelle stammt aus der Eizelle (in den Spermien gibt es nur vernachlässigbar wenige Mitochondrien, die nach der Befruchtung selektiv degradiert wird).
 - Aus diesem Grund stammen alle mtDNA-Mutation von der Mutter (maternaler Erbgang).
 - In die Tochterzellen der Zygote gelangen nach jeder Teilung eine randomisierte Anzahl an Mitochondrien und damit mtDNA, so dass die Expression der Krankheit sehr abwechslungsreich und schwer vorauszusagen ist.
 - Zusammenfassend überträgt die Mutter die Mutation (Erkrankung) an alle Nachkommen, aber nur ihre Töchter können es weiter vererben.
 - Die mitochondrialen Gene kodieren die Enzymproteine für die oxydative Phosphorylierung. Aus diesem Grund sind von einer mitochondrialen Erbkrankheit die Organe, die von der mitochondrialen Energieversorgung abhängig sind, am meisten betroffen. Solche sind das neuromuskuläre System, Herzmuskel, Leber, Nieren. Klinisches Beispiel:
 - *Leber'sche hereditäre Optikusneuropathie* führt zur Blindheit, schweren neurologischen Defiziten und Störungen in der Erregungsleitung des Herzens.

- IV.c. *Erbkrankheiten durch genomisches Imprinting.*
 - Imprinting ist ein epigenetisches Phänomen, das auf der Methylierung von DNA und der Modifikation von Histonen beruht. Es führt dazu, dass bei der Expression von bestimmten Genen das Allel eines Elternteils durch eine spezifische Methylierung inaktiviert ist ("Gene-Silencing"). Dieses Imprinting wird mit vererbt und setzt so die Mendelschen Regeln außer Kraft.
 - Das Imprinting findet in der Eizelle o. im Spermium vor der Befruchtung statt. Durch Imprinting ist eines der zwei elterlichen Allele des imprinteten Gens inaktiv und das andere aktiv. Dieses Muster wird stabil an alle somatischen Zellen eines Individuums weitergegeben.
 - Maternales Imprinting = Hemmung der Transkription des maternalen Allels, paternales Imprinting = Inaktivität des väterlichen Allels.
 - Erbkrankheiten durch genomisches Imprinting entstehen, wenn Mutation in dem noch aktiven Allel entstehen. Klinischen Beispiele:
 - *Prader-Willi-Syndrom:*
 - ❖ In der 15q11-13 Region, auf dem väterlichen Chromosom kommt es zur Deletion, das mütterliche Allel ist inaktiv.
 - ❖ Die betroffenen Gene sind noch unbekannt.
 - ❖ Führt zur mentalen Retardierung, niedriger Körpergröße, Hypotonie, Adipositas und Hypogonadismus.
 - *Angelman Syndrom.*
 - ❖ Auf dem mütterlichen Allel der 15q12 Region kommt es zur Mikrodeletion, das väterliche Allel ist inaktiv.
 - ❖ Betroffen ist das Gen der Ubiquitin Protein-Ligase (UBE3A), deshalb kommt es zur Beeinträchtigung der Proteindegradation einiger intrazellulären Proteine.
 - ❖ Das klinische Bild wird durch mentale Retardierung, Ataxie, epileptiforme ('petit mal') Krämpfe/Anfälle, grundloses Lachen ('happy puppies').
- IV.d. *Gonadaler Mosaizismus.*
 - Die Ursache liegt bei Mutationen in den Vorläuferzellen der Gonaden während der frühen Embryogenese.
 - Nachdem alle somatischen Zellen mutationsfrei sind, ist der Betroffene phänotypisch normal.
 - Da die Keimzellen betroffen sind, kann die Krankheit an die Nachkommen übertragen werden (nicht beim DelCastillo-Syndrom).

105. Was sind die wichtigsten typen der hereditären Bindegewbserkrankungen, welche sind die Charakteristika der molekularen Pathomechanismen und des klinischen Bildes?

- *Marfan-Syndrom*
 - Autosomal-dominante Erkrankung der elastischen Fasern, die Prävalenz liegt bei 1/10 000-20 000.
 - Die elastischen Fasern bestehen aus einem 70kD Proteinkern (Elastin) welches von einem Netz aus Fibrillin (FRN) 1 und 2 Proteinen umgeben wird.
 - Beim Marfan-Syndrom ist das FNR-1-Gen auf den Chromosom 15q21.1 mutiert, es sind mehr als 70 Mutationen bekannt, warum die Krankheit eine unterschiedliche Ausprägung annehmen kann. Die Fasern verlieren an Elastizität und werden schnell brüchig. Das beschädigte Fibrillin 1 entwickelt eine negativ dominante Wirkung. Betroffen sind in erster Linie das Skelett, die Aortenwand, die Mitralklappe und das Corpus ciliare. Charakteristische Symptome:
 - Skelett – Gelenke:
 - ❖ Hochwuchs
 - ❖ Längen Gliedmaßen (besonders die unteren)
 - ❖ Lockere Gelenke (Überdehnbarkeit)
 - ❖ Dolichocephalie (Langschädel)
 - Augenbeteiligung:
 - ❖ Linsensubluxation / Linsenektomie (wenn bilateral, dann starker verdacht auf Marfan-S.)
 - ❖ Netzhautablösung
 - ❖ Blaue Skleren
 - Kardiovaskuläre Komplikationen:
 - ❖ Mitralprolaps. Myxomatöse – degenerative Veränderung mit gewellten Klappensegel, verlängerten Sehnen (mesosytolischer Knall, mit der zunehmenden Insuffizienz holosystolisches Geräusch). Kann auch isoliert auftreten (Barlow –Syndrom), als 'form fruste' Marfan.
 - ❖ Zystische Mediadegeneration (Erdhem-Gsell) der Aorta. Folge:: Aneurysma dissecans aortae, was zur Kompression der Abgänge der großen Gefäße oder zur Ruptur mit nachfolgendem Hämoperikard, Hämomediastinum oder Hämoretroperitoneum führen kann..
- *Ehlers – Danlos Syndrom (EDS)*
 - Betroffen ist die Kollagensynthese, wobei der biochemische und molekulare Pathomechanismus sehr heterogen ist, viele Details sind unbekannt. Klinisch unterscheidet man mindestens 10 Subtypen, von denen die meisten einen dominanten, einige aber auch einen rezessiven Erbgang aufweisen.
 - Die wichtigsten Schritte der Kollagensynthese:
 - Das reife extrazelluläre Kollagen besteht aus α -Ketten, die dreikettige Helices bilden, die auch Querverbindungen bilden. Es gibt ~ 14 Kollagentypen und ~ 30-Arten der α -Ketten (was auch die hohe Krankheitsheterogenität erklärt).

- Die synthetisierte α -Kette wird i.z. hydroxyliert (OH-Lysin), glykosyliert und bildet die Trippelhelix (Prokollagen),
- Für die Exkretion der Trippelhelix ist die Prokollagen-Peptidase nötig, die das N-terminale Ende spaltet.
- Die so entstandene extrazelluläre Trippelhelix ist das Topokollagen.
- Zwischen den, durch die Cu^{++} abhängige Lysil-Hydroxylase gebildete, OH-Lysin Aminosäuren entstehen Querverbindungen, die zu der hohen Festigkeit des reifen Kollagens führen.
- Klinische Symptome:
 - Cutis laxa (faltige, hängende und schlaffe unelastische Haut, die fragil und vulnerabel ist; verzögerte Wundheilung)
 - Lockere, überdehnbare gelenke, die zur Luxationen neigen.,
 - Kolonruptur, Zwerchfellhernie/Ruptur, Ruptur der großen Gefäße (Aneurysma dissecans)
 - Kornearuptur, Netzhautablösung.
- Ätiologisch bzw klinisch abgrenzbare Krankheitsbilder:
 - Mutationen der Lysil-Hydroxylase: das fehlen von reifem, quervernetzten Kollagen
 - Kupfer-Stoffwechselstörung, defekte Lysil-Hydroxylase: das Fehlen von reifem Kollagen
 - Mutation der α -Kette mit resistenz zur Prokollagenpeptidase: das Fehlen von Topokollagen;
 - ❖ Congenitale Kyphoscoliose
 - ❖ Epidermolysis bullosa
 - ❖ Osteogenesis imperfecta
 - ❖ Alport-Syndrom
- Geschichtlicher Hintergrund: Zu dem Pathomechanismus des EDS haben anfangs tierärztliche Beobachtungen geführt: in Australien ergaben die Obduktionen bei plötzlich verstorbenen Tieren (überwiegend Schafen) oft als Todesursache eine Aortenruptur oder eine Aneurysma dissecans. Es stellte sich heraus, dass auf den Wiesen reichlich duftende Platterbse (*Lathyrus odoratus*; sweet pea) wuchs, welche in hohen Mengen das β -Amino-Propionitril, eine Substanz, die die Lysil-Hydroxylase blockiert, enthält. Von hier stammt der ursprüngliche Name des EDS: *Lathyrismus*.

106. Was sind die genetischen und die klinischen Charakteristika der familiären Hypercholesterinämie (FH)?

- Die FH ist eine autosomal-dominante Erkrankung, die auf der Mutation des low density-Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte) (LDL) –Rezeptors (LDL_R, Chr. 19) beruht. Mehr als hundert Mutationen des LDL-R wurden beschrieben, die die Aufnahme, den Metabolismus und verschiedene Aspekte der Regulation des LDL betreffen. (Bild 1.). Die Mutationen werden in die Hauptgruppen nach der betroffenen Funktion eingeteilt:
 - Synthese,

- LDL – LDL-R Bindung,
- Einschleusung,
- Intrazellulärer Transport
- Intrazelluläre Rezirkulation.
- Die FH ist häufig, die Inzidenz liegt bei 1 / 500.
 - In Heterozygoten ist der LDL-Cholesterinspiegel auf das 2-3-fache erhöht, es kommt zur frühen Atherosklerose und Xanthomen, Xanthelasma.
 - In Homozygoten ist der LDL-Cholesterinspiegel auf das 5-6-fache erhöht es kommen massenhaft Xanthome vor, die Atherosklerose entsteht extrem früh und tödliche Myokardinfarkte im 2.-3- Lebensjahrzehnt sind charakteristisch.
-

107. Was sind die epidemiologischen, ätiologischen, pathogenetischen und klinischen Charakteristika der zystischen Fibrose/Mukoviszidose?

- Eine der häufigsten autosomal-rezessiven Erkrankungen, die Inzidenz schwankt zwischen 1/1500 – 1/4000.
- Betroffen ist die kaukasische weiße Bevölkerung, bei Asiaten oder der schwarzen Bevölkerung ist die Krankheit extrem selten.
- Systemische Erkrankung, betroffen ist in der 7q31-32 Region kodierte transmembranäre Protein, welches für den Chlorid- und natrium- und damit verbunden dem Wassertransport zuständig ist CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Die Mutation führt zur Störung der Ionensekretion.
- Betroffene anatomische Strukturen:
 - Exokrine Drüsen (insbesondere Pankreas)
 - Ekrine Schweißdrüsen
 - Schleimsezernierende Zellen in den Hohlorganen (GI, Atemwege, biliäres und urogenitales System) (*Bild...*).
- Folgen:
 - Verlust von Chlorid und Natrium (Salz) und Wasser über die Schweißdrüsen, Dehydrierung.
 - Eindicktes, dehydriertes Sekret in den Atemwegen, im GIT, in den Gallenwegen, in den Reproduktionsorganen, in den Speicheldrüsen, im Pankreas.
- Klinische Folgen:
 - Mekoniumileus.
 - Zystische Fibrose im Pankreas mit Malabsorption, Diabetes mellitus.
 - Chronische Sialoadenitis.
 - Rezidivierende Bronchopneumonien - Bronchiektasien.
 - Secundäre biliäre Zirrhose.
 - Infertilität

108. Was ist die Definition von Thesaurismose und was sind die Charakteristika?

- Im Hintergrund der Thesaurismose steht der vererbte Mangel an Lysosomalen Enzymen, die die komplexen Lipide oder die Glukosaminoglykane abbauen. Seltene

Erkrankung mit autosomal-rezessivem Erbgang, man nennt sie auch lysosomale Speicherkrankheiten.

- Sie werden nach den gespeicherten Stoffen, den betroffenen Organen und damit verbundenen klinischen Symptomen eingeteilt.
- Bei den Speicherkrankheiten, die durch die Speicherung der komplexen Lipiden entstehen, ist das Nervensystem betroffen, so dass schwere neurologische Symptome und Visusverlust entstehen. In den Zellen der Retina sammeln sich Glykolipide, warum die Makula zunehmend rötlicher erscheint (Kirschroter Fleck; 'Cherry-red spot'). In den Neuronen können mittels EM strudelartige Membranstrukturen beobachtet werden.
- In der anderen Gruppe der Thesaurismosen sind die Glykolipide betroffen, die betont in den Blutzellmembranen vorkommen, so werden diese in den Makrophagen des MPS, in den Xanthomzellen gespeichert. Dies führt zur Hepatosplenomegalie, Lymphadenomegalie sowie Beteiligung des Knochenmarkes.

109. Welche sind die Haupttypen der Thesaurismosen und deren Charakteristika?

- Tay-Sachs Syndrom (GM2-Gangliosidose).
 - Hexosaminidase-Defekt wegen einer TATC Insertions-'frameshift'-Mutation.
 - Betroffen ist das Nervensystem mit progressiver motorischer und mentaler Degeneration, Visusverlust bis zur Erblindung, Kirschroter Fleck der Makula, führt meist im 1. Lebensjahr zum Tode (infantile amaurotische Idiotie).
 - Besonders häufig bei osteuropäischen Juden.
- Niemann-Pick-Syndrom.
 - Sphingomyelinase-Defekt durch genomisches Imprinting (11p15.4).
 - Sowohl das neurale Gewebe als auch das MPS sind betroffen, warum die klinische Symptomatik gemischt sein kann.
- Morbus Gaucher.
 - Glukozerebrosidase-Defekt mit Anhäufung von Zeramid (Glukozerebrosid) (Xanthomzellen – Gaucher Zellen)
 - Bei Typ I. ist nur das MPS betroffen mit der dazugehörigen Symptomatik.
- Bei Typ II., akute neuropathische Form, sind sowohl die MPS- als auch die zentralnervöse Symptomatik vorhanden
- Mukopolysaccharidosen (MPS).
 - In erster Linie ist der Abbau von Dermatansulfat, Keratansulfat und Chondroitinsulfat betroffen, was zur Speicherung dieser Stoffe führt.
 - Dazu gehören das Hunter-, Scheie-, Hurler-, Sanfilippo- und Morquio-Syndrom.
 - Sie sind alle progressive Erkrankungen. Ein gemeinsames Merkmal ist ein dysmorphes Gesicht (Monsersgesicht) warum es auch Gargoylismus genannt wird. Darüber hinaus kommt es zur Hepatosplenomegalie, getrüübter Kornea, Fehlbildungen der Herzklappen und der Koronarien, steifen Gelenken und mentaler Retardierung.

110. Was ist die Definition der Glykogenosen und welche sind die Hauptformen?

- sind eine heterogene Gruppe angeborener Enzymdefekte. Sie zählen zu den seltenen Stoffwechselkrankheiten und folgen dem autosomal-rezessiven Erbgang. Sowohl die Synthese als auch der Abbau von Glykogen können betroffen sein (Bild 1....).
- Hepatische Form:
 - Morbus von Gierke (Typ I.). mangel der Glukose-6-Phosphatase Hepatosplenomegalie, Hypoglykämie, Hyperlipidämie, Xanthome, hämorrhagische Diathese, 50% Mortalität im jungen Erwachsenenalter..
- Myopathische Formen:
 - Morbus McArdle (Typ IV.). Glykogenakkumulation in der Skelettmuskulatur aufgrund der Insuffizienz der Glykogen-Phosphorylase. Muskelhypotonie, Krämpfe, Mangel der Laktaterhöhung im Serum nach Muskelarbeit, normale Lebensdauer.
 - Morbus Pompe (Typ II.). Insuffizienz der Lysosomale α -Glucosidase. Glykogenakkumulation in erster Linie im Herzmuskel, was zur massiven Kardiomegalie und restriktive Kardiomyopathie und zum Tod im 1-2 Lebensjahr führt.