

Magazin für Humangenetik · halbjährlich · ISSN 1869-439X

AUSGABE

sieben

themen

Hundegenetik

Pränatal-  
diagnostik

Cockayne-  
Syndrom

Abort-  
diagnostik

Paris –  
je t'aime!

Würth  
Kunsthalle

Diganostikhilfe  
Pädiatrie

# genial

Herausgegeben vom genetikum®



**Top-Thema**

## Hundegenetik

genetics of our „best friend“

# Suchen Sie qualifizierten Nachwuchs?

Mit der Dualen Hochschule können Sie ihn selbst ausbilden.



Foto: © deanm1974 - Fotolia.com

Gesundheitsmanagement  
für medizinische Einrichtungen –  
unser Studienangebot  
am Campus Bad Mergentheim

DHBW Mosbach mit Campus Bad Mergentheim und Campus Heilbronn

Weitere Informationen finden Sie unter [www.dhbw-mosbach.de/gm](http://www.dhbw-mosbach.de/gm)





**Liebe Leserinnen und Leser,**

Seit nunmehr einem Jahr besteht die enge Kooperation des Genetikums mit dem Labor für Chromosomendiagnostik in Böblingen. Bei den sich rasant entwickelnden Untersuchungsmöglichkeiten, die von vielfältiger und beinahe schon unübersichtlicher Weise angeboten werden, entwickelt sich für die Patienten ein offensichtliches Beratungsdefizit. Wir sehen diese Beratung als eine primäre ärztliche Aufgabe an.

Neben der Pränataldiagnostik und der Diagnostik bei Kinderwunsch bzw. multiplen Aborten entwickeln sich die Neurogenetik und die Syndromdiagnostik in der Pädiatrie zu weiteren Schwerpunkten am Genetikum. Hier kommen die neuen Techniken in Form von Array-CGH als verfeinerte Karyotypanalyse und das „next generation sequencing“ bereits zur Anwendung. Wir stellen Ihnen einzelne Beispiele im Heft vor.

Falls Sie in Ihrer Familie einen Hund haben, wird Sie der Artikel zur Evolution und Genetik der Hunde interessieren. Wir berichten außerdem aus der Region und schlagen Ihnen einen bequemen Kurzurlaub in Paris vor, das mit dem TGV vielleicht in einigen Jahren noch einmal 30 min schneller zu erreichen sein wird.

Viel Spaß und einen guten Start ins neue Jahr

Ihr Dr. med. Karl Mehnert

**Inhaltsübersicht**

Top-Thema  
**Hundegenetik . . . . . 4**

Fallbeispiele  
*Pränatale genetische Diagnostik . . . . . 10*  
*Cockayne-Syndrom – Klinik und Diagnostik . . . . . 14*

Kurz notiert  
**Aktuelles und Wissenswertes . . . . . 18**

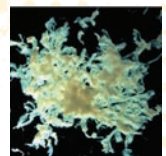
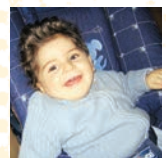
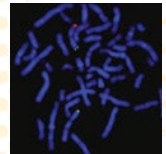
Genetische Diagnostik  
*Abortdiagnostik . . . . . 19*  
*Pädiatrieschema . . . . . 20*

Aus der Region  
**Die Würth-Kunsthalle . . . . . 24**

Reise und Kultur  
*Paris- je t'aime! Le Marais – je t'adore! . . . . . 30*

Bücher und Medien  
*Film-Tipps . . . . . 34*  
*Buch-Tipps . . . . . 36*

genetische Intelligenz  
**Rätsel . . . . . 38**



# genetics of our „ Der Hund als beispielhaftes Modell für den

Sehr überraschend hat sich der Hund als ein hervorragendes Modell für die Identifizierung von einfach mendelnden Erkrankungen, aber auch für das viel anspruchsvollere Ziel des Verstehens von komplexen genetischen Erkrankungen herausgestellt. Mit diesem Artikel soll gezeigt werden, welche Besonderheiten diese Entwicklung ermöglicht haben.

Die heute bekannten Hunderassen zeichnen sich durch eine ganz außerordentliche Vielfalt aus. Diese betrifft nicht nur die Größe (Abb. 1), sondern auch viele weitere morphologische Kriterien, wie zum Beispiel Kopfform, Länge der Extremitäten, Fellfarbe, aber auch solche für den Humangenetiker noch schwer zu verstehende Merkmale, wie Charakter und Verhalten.

Bekannt ist auch eine sehr unterschiedliche Krankheits- und Tumordisposition der verschiedenen Hunderassen (Tabelle 1). Die Erkrankungen beim Hund sind dank der weitverbreiteten und gut entwickelten Tiermedizin sehr gut beschrieben und analysiert. Es ist kein Geheimnis, dass in Ländern wie unserer Bundesrepublik aber auch in den USA viel mehr Aufwand für die Gesundheit der Hunde

betrieben wird, als in vielen anderen Ländern der Welt für die Gesundheit der Menschen.

## Überraschende Ähnlichkeiten

Nur schwer nachvollziehbar war es deshalb zunächst, als im Jahr 2001 die Initiative des American Kennel Club, dem Amerikanischen Hundezüchterverein, bekannt wurde, das Genom des Hundes zu sequenzieren. Im Jahr 2003 wurde eine erste, rohe Genomsequenz eines Pudels vorgestellt. Schon diese Genomanalyse erwies sich als ausgesprochen informativ. In der Folge konnten die biomedizinischen Grundlagenforscher das NIH (National Institutes of Health) überzeugen und es wurde 2005 eine sehr gut dokumentierte Genomsequenz einer Boxerhündin vorgelegt. Die Evolution zum Hund zeigt überraschende Ähnlichkeiten mit der Evolution des Menschen (Abb. 2). Die Besiedelung der Erde durch den modernen Menschen erfolgte von Ostafrika ausgehend durch eine begrenzte Anzahl von Individuen. Wir sprechen deshalb von einem „bottleneck“, also einem Flaschenhals. Solche Flaschenhälse betreffen die Entstehung des Homo sapiens vor 200.000 Jahren, den Übertritt nach Eurasien vor etwa 100.000 Jahren und die Besiedelung Asiens vor etwa 80.000 und Europas vor etwa 40.000 Jahren. Ganz ähnlich lief die Evolution der Hunde ab. Vor etwa 15.000 Jahren sind einzelne Wölfe in der Gegend der heutigen Mongolei erstmals gezähmt worden und zu diesem ursprünglichen Stamm von Hunden sind sehr wahrscheinlich nur wenige weitere ursprüngliche Wolfsindividuen hinzugekommen. Auch hier gibt es ein Bottleneck mit einer begrenzten Anzahl von Individuen und seit dieser Zeit auch nur eine begrenzte Anzahl von ca. 15.000 Generationen.

## Genetik in der Züchtung

Soweit zur Ähnlichkeit der Evolution von Hunden und Menschen. Schließlich kommt bei den Hunden aber noch einmal ein entscheidender Eingriff des Menschen hinzu, nämlich das Heranzüchten der etwa 400 heute registrierten verschiedenen Hunderassen. Diese Hunderassen sind nur 50 bis 200 Jahre alt und lassen sich ebenfalls auf nur ganz wenige und manchmal nur einzelne Individuen zurückführen, die ein auffallendes Merkmalspektrum präsentierten. Diese Hunderassen sind gut dokumentiert und es sind zum großen Teil sehr reine Rassen (geschlossene Populationen).



Abb. 1: Größenunterschiede beim Hund.  
(Bild: Mike Flair)

# „best friend“

## Humangenetiker.

Damit wird klar, dass jede Hunderasse vor sehr kurzer Zeit in sich auch wieder durch solch einen Bottleneck gegangen ist. Auf diese Besonderheit wird später noch eingegangen.

### Von Hunden und Menschen

Wie schon aus dem Vergleich von Mensch und Maus bekannt, ist auch das Genom des Hundes dem des Menschen sehr ähnlich. Wir gehen von einer in etwa gleichen Anzahl von etwas über 20.000 Genen aus. Allein die Körpergröße des Hundes und damit eine dem Menschen sehr viel ähnlichere Physiologie sorgen dafür, dass die entsprechenden Mutationen und Erkrankungen vom Hund denen des Menschen sehr viel ähnlicher sind, als wir es von der Maus kennen. Vom Hund kennt man über 500 teilweise sehr gut beschriebene Erkrankungen. Diese Erkrankungen treten bevorzugt in bestimmten Rassen auf (Tabelle 1) und damit kommt unweigerlich die Genetik ins Spiel. Noch vor wenigen Jahren war man davon überzeugt, dass jetzt das Zeitalter der reversen, umgekehrten Genetik angebrochen sei. Seit Gregor Mendel die verschieden gestalteten Erbsen für seine genetischen Studien genutzt hatte, ging man in der Genetik vom Phänotyp aus und er-

forschte den zugehörigen Genotyp. Nachdem jetzt die Genomanalysen vorlagen, glaubte man vom Genotyp aus den Phänotyp erklären zu können (reverse Genetik). Man hat beispielsweise Mäuse hergestellt, bei denen man gezielt einzelne Gene ausgeschaltet hat (Knock-out Mutanten), um dann den Phänotyp der Mutanten zu untersuchen. Dieses Verfahren hat sich aber nur für wenige Gene bewährt.

### Polymorphismen

In der vom Phänotyp ausgehenden Genetik (forward genetics) wird weiterhin eine präzise Beschreibung eines Phänotyps oder einer Erkrankung in einer Familie benötigt. Da informative Familien mit einer großen Anzahl von Kindern und der Zugänglichkeit von drei oder manchmal sogar vier Generationen für den Humangenetiker kaum mehr verfügbar sind, bedient man sich jetzt einer anderen Methode. Diese ist bekannt geworden als genomweite-Assoziationsstudie (GWA). Man sammelt tausende oder zehntausende Patienten mit dem gleichen Merkmal bzw. der gleichen Erkrankung und untersucht an ihnen welche polymorphen genomischen Marker mit dem untersuchten Merkmal assoziiert sind.

Erkrankung beim Hund	Rasse	Gen	Mutation	Erkrankung beim Menschen
X-gebundene Muskeldystrophie	Golden Retriever	DMD, Dystrophin	Splicing	Duchenne-Muskeldystrophie
Hereditäre Nachtblindheit	Briard	RPE65, Retina-Pigmentepithel spez. Protein	4 bp Deletion	Lebersche kongenitale Amaurose 2
weiße Fellfarbe und Taubheit	Boxer, Bullterrier	MITF, Microphthalmie assoziierter	mehrere nichtkodierende	Waardenburg Syndrom 2a, Tietz-Syndrom
kurze Beine	Dackel, Dachshund	FGF4, Fibroblast Growth Factor	Retrotransposition einer Genkopie	A-(Hypo)chondroplasia,
Narcolepsie	Doberman's Pinscher	HCRTR2, Hypocretin-Receptor	SINE-Insertion	Cluster-Kopfschmerzen
Von Willebrand Typ 2	Deutsche Pointer	VWF, Von Willebrand Faktor	missense	Von Willebrand Syndrom
X-gebundener Tremor	Miniatur-Dachshund	PLP, Proteolipidprotein	missense	Pelizaeus-Merzbacher-Syndrom
Mucopolysaccharidose I	Beagle	IDUA, Alpha-Iduronidase	Splicing	Hurfer-Syndrom
Epidermolysis bullosa, dystrophisch	Golden Retriever	COL7A1, Kollagen 7A1	missense	Epidermolysis bullosa, dystrophische Form
GM1 Gangliosidose	Portugiesischer Wasserhund	GLB1	missense	Morquio-Syndrom B
Ichthyose	Jack Russell-Terrier	TGM1, Transglutaminase 1	Line 1-Insertion	ichthyose Form einer Erythrodermie

Tumor beim Hund	Rasse	relatives Risiko
Transitionales Zellkarzinom der Blase	Schottische Terrier	18,1
Hämangiosarkom	Golden Retriever	12,4
Magenkarzinom	Chow Chow	10-20
Mast-Zelltumor	Boxer	16,7

Tabelle 1: Erkrankungen beim Hund und beim Menschen.

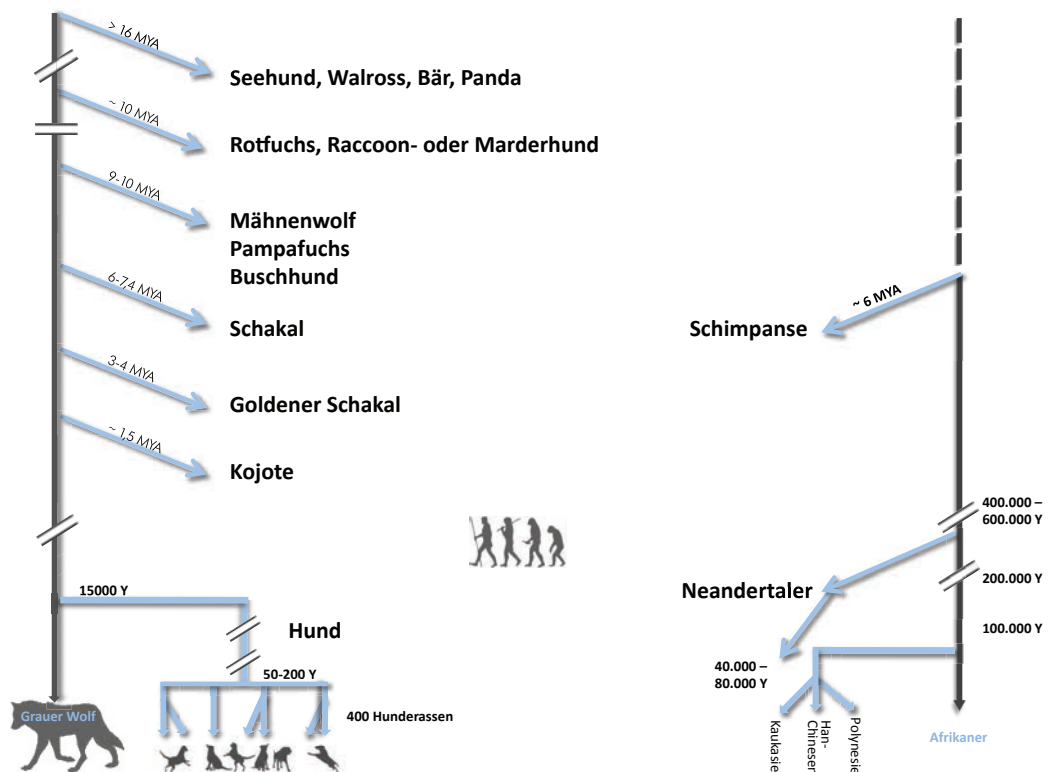


Abbildung 2: Die Evolution zu den ca. 400 Hunderassen und dem modernen Menschen im Vergleich. Eine Abspaltung (blauer Pfeil) beinhaltet einen Flaschenhals („bottleneck“). Y = Jahre, MYA = Million years ago.

Als polymorphe Marker im Genom benutzt man sogenannte „single nucleotide polymorphisms“ (SNP), das sind einzelne Nukleotide in der Sequenz des Genoms, an denen bei der Untersuchung unterschiedlicher Individuen einer Population Basendifferenzen vorliegen. Wenn diese Sequenzunterschiede mit einer Häufigkeit von >1% vorkommen, nennt man sie Polymorphismen.

Wir rechnen, dass jeder Mensch an jeder tausendsten Stelle im Genom eine Basendifferenz aufweist. Diese SNPs sind bekannt und man kann DNA-Chips kaufen, auf denen 300.000 bis zu 1 Million SNPs angeordnet sind. Durch Hybridisierung eines DNA-Chips einer Patienten-DNA kann bei diesen Patienten das SNP-Muster bestimmt werden. Nun muss man eine genügend große Patientenzahl für eine definierte Erkrankung oder Merkmal zusammenbekommen. Dafür bildet man ein Konsortium mit Hunderten von Wissenschaftlern weltweit. Dann wird robotermäßig diese Analyse durchgeführt und anschließend werden die SNP- und Merkmalsdaten in die entsprechenden Rechenprogramme eingegeben und man erhält Assoziationswerte zwischen Merkmal und SNP.

Das heißt, man erhält Hinweise, welche SNPs mit dem Merkmal am besten assoziiert sind. Diese GWA-Studien sind z.Zt. sehr beliebt. Der wissenschaftliche Ertrag ist eher mäßig. Hier soll stell-

vertretend berichtet werden, welchen Beitrag die GWA-Studien an über 183.000 Probanden zur Körpergröße geleistet haben. Körpergröße ist zu 80% ein genetisches Merkmal, jedoch mit enormer Variation. Die durch diese GWA-Studien identifizierten 180 Loci erklären zusammen etwa 20% der genetischen Variation.

### genomweite Assoziationsstudien

Diese genomweiten Assoziationsstudien sind sehr viel informativer beim Hund. Während man beim Menschen etwa 1 Million über das Genom verteilte SNPs braucht, sind für die Analyse eines bestimmten Merkmals einer Hunderasse nur ca. 15.000 bis 30.000 SNPs notwendig, um das gesamte Genom abzudecken. Der Grund dafür ist die sehr viel ausgeprägtere Einheitlichkeit des Genoms innerhalb einer Hunderasse. Diese Rasse wurde mit wenigen Hunden, prinzipiell nur mit einem Hundepaar, vor weniger als 200 Jahren etabliert. Seitdem sind erst etwa 50 bis 200 Generationen vergangen. Entsprechend ist dieses Genom nur durch wenige Rekombinations- bzw. Cross-over-Ereignisse neu kombiniert. Große Anteile bzw. Bruchstücke des Genoms sind überhaupt noch nicht neu kombiniert, das heißt, es besteht für diese Bruchstücke die identische SNP-Anordnung bei allen Hunden aus dieser Hunderasse (Abb. 3). Der Fachausdruck

für die identische SNP-Anordnung innerhalb dieser Bruchstücke heißt Kopplungsungleichgewicht oder im Englischen „Linkage Disequilibrium“. Die Anordnung der SNPs auf einem einzelnen Bruchstück ist bei den Hunden aus einer Rasse immer identisch, weil sie noch nicht durch ein Cross-over von einander getrennt wurden. Diese Bruchstücke sind beim Hund ca. 1 Million Basenpaare lang. Beim Menschen sind seit der Entstehung des modernen Menschen vor 200.000 Jahren etwa 10.000 Generationen vergangen. Entsprechend sind diese Bruchstücke sehr viel kleiner, sie sind etwa 25.000 Basenpaare lang. Daher braucht man für die Untersuchung beim Menschen eine sehr viel größere Anzahl an SNPs und viel aufwendigere Rechenmethoden. Es hat sich gezeigt, dass man diesen Nachteil beim Menschen ganz offensichtlich durch einen größeren Rechenaufwand nicht ausgleichen kann. Ganz anders sieht die Situation beim Hund aus. Für einfach mendelnde Merkmale braucht man nur 10 bis 20 Hunde und einen Chip mit etwa 15.000 bis 30.000 SNPs, um das Merkmal völlig zweifelsfrei im Genom zu kartieren.

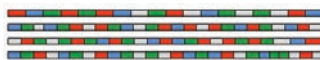
Mit diesem ersten Schritt ist das Merkmal relativ grob im Genom des Hundes zugeordnet. Für eine exakte Feinkartierung untersucht man in einem zweiten Schritt Tiere von anderen Hunderassen, die zufällig auch dieses Merkmal zeigen. Das klingt zunächst überraschend, weil man glaubt, diese Mutation kommt nur bei der spezifischen Hunderasse vor. Aber dazu muss man wissen, dass nicht Neumutationen zu den heutigen Rassen geführt haben, sondern dass die selektive Züchtung von in der Spezies Hund bereits vorhandenen Varianten zur einheitlichen Rasse führte. Die sehr verschiedenen Hunderassen spiegeln die natürliche Variation in der Ausgangspopulation der Hunde wieder. Eine vergleichbare Situation stellen beim Menschen die schon oft untersuchten peripheren Isolate z.B. in Island oder Finnland dar. Sie sind aber immer noch sehr heterogen und viel weniger informativ als Hunderassen. Für den zweiten Schritt im Rahmen der Genkartierung benötigt man jetzt einen neuen Chip, auf dem die im ersten Schritt erkannte Genregion jetzt mit vielen nahe beieinander liegenden SNP-Markern repräsentiert ist.

## Kopplungsungleichgewicht

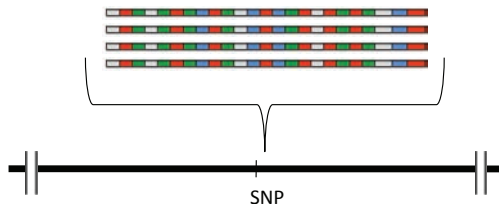
Der moderne Mensch (*Homo sapiens sapiens*) entstand vor 200.000 Jahren in Afrika.  
~ 10.000 Generationen, Kopplungsungleichheit ~ 25.000 Basenpaare



Der Hund wurde vor etwa 15000 Jahren gezähmt.  
~ 15.000 Generationen, Kopplungsungleichheit ~ 10.000 Basenpaare



Eine einzelne Hunderasse ist etwa 50 – 200 Jahre alt.  
~ 50 – 200 Generationen, Kopplungsungleichheit ~ 1,0 Mio. Basenpaare



Das heißt für Genombruchstücke dieser Größenordnung (~ 1 Mio. Basenpaare), haben die Hunde in einer Rasse dieselbe SNP-Anordnung. Es genügt, einen SNP für das ganze Genombruchstück (~ 1 Mio. Basenpaare) zu testen.

### Ergebnis:

Beim Hund kommt man für eine GWA-Studie mit wenig SNPs (15.000 – 30.000) und wenigen Individuen (< 100) aus.

Abbildung 3: Schematische Darstellung des Kopplungsungleichgewichts beim Menschen (oben), allgemein der Hund (Mitte) und innerhalb einer Hunderasse (unten). Der waagrecht durchgezogene Stab stellt ein DNA-Molekül dar. Die Farbmarkierung gibt ein Bruchstück mit konservierter SNP-Anordnung (Kopplungsungleichgewicht) wieder. Dieses ist bei den Hunden allgemein kleiner als beim Menschen, da mehr Generationen vergangen sind und der Wolf als Ausgangsspezies genetisch heterogener ist als die menschliche Population es vor 200 000 Jahren war. Die Mitglieder einer Hunderasse sind noch sehr wenig durch Cross-over Ereignisse durchmischt. Sie haben für große Bruchstücke die identische SNP-Anordnung und es reicht für etwa 1,0 Millionen Basenpaare einen einzigen SNP zu testen (unten).



Wenn man verschiedene Hunderassen in diesem zweiten Schritt untersucht, geht man an den Ursprung der Hunde vor 15.000 Jahren zurück und entsprechend groß ist auch die Anzahl der seitdem zurückgelegten Generationen. Das heißt, die Bruchstücke mit Kopplungsungleichgewicht werden sehr klein, sie sind tatsächlich noch kleiner als beim Menschen (~10.000 Basenpaare, Abb. 3). Man erhält auf alle Fälle eine Zuordnung zu einem Gen, oder zu einer sehr überschaubaren DNA-Sequenz, die man sequenzieren und zwischen Hunden mit unterschiedlichem Merkmal vergleichen kann. Dieses zweistufige Vorgehen einer genomweiten-Assoziationsanalyse hat sich sehr bewährt. In der Tabelle 1 werden beispielhaft die u.a. mit dieser Methode identifizierten Gene bzw. Loci für bestimmte Erkrankungen beim Hund gezeigt. Im zweiten Teil der Tabelle werden Tumorerkrankungen aufgelistet, für die ebenfalls eine rassenspezifische Prädisposition bestehen. Allgemein zeigen diese rassenspezifischen Risiken, welchen großen Anteil die Familie und damit die Genetik zur Ätiologie von Erkrankungen beiträgt. Das gilt auch für den Menschen.

#### Kartierung eröffnet neue Perspektiven

Man hat inzwischen beim Hund auch Erfahrung mit der Kartierung von komplexen Merkmalen. Es wurde z.B. auch – wie vorher für den Menschen beschrieben – die Körpergröße untersucht. In einem ersten Schritt wurden 463 unterschiedlich große Hunde einer Rasse und in dem zweiten Schritt, nachdem die Region im ersten Schritt festgelegt war, nur noch 17 Hunde aus unterschiedlichen Rassen untersucht. Mit IGF1, Insulin like Growth Factor 1, hat man einen Genlocus



Abbildung 4(a): Ein Beispiel für die haarlosen Hunde (a) zusammen mit einem Hund mit normalem Fell (b).

bestimmt, der 15% der genetischen Variation der Körpergröße beim Hund erklärt. Der entsprechende Aufwand beim Menschen wurde bereits genannt. Man sollte hier hinzufügen, dass für die Kartierung von komplexen Erkrankungen nicht alleine die genomischen Voraussetzungen beim Hund sehr viel günstiger sind als beim Menschen, sondern auch die Komplexität eines Merkmals oder einer Erkrankung in geschlossenen Populationen bzw. Isolaten sehr viel geringer ist und dadurch die beteiligten Gene sehr viel besser mit diesen Methoden zu erkennen sind. Es soll nicht verschwiegen werden, dass der große Vorteil von GWA-Studien die vollkommene Unvoreingenommenheit ist, mit der man mit dieser Methode an das Verstehen von Erkrankungen herangeht. Es werden von vornherein alle Gene überprüft. Das kann zur überraschenden Aufdeckung von neuen Mechanismen zur Krankheitsentstehung führen, an die bisher noch niemand gedacht hat. Z.B. handelt es sich bei den haarlosen Hunden um eine ektodermale Dysplasie mit gleichzeitigen Zahnanomalien (Abb. 4). Diese Erkrankung beim Hund weist viele Parallelen mit der anhidrotischen ektodermalen Dysplasie beim Menschen auf, für die Mutationen in Genen des Ektodysplasie-Signalwegs bekannt sind. Eine GWA-Studie beim Hund macht jetzt auch den Transkriptionsfaktor FOXI3 für diesen Phänotyp verantwortlich, was in eine völlig neue Richtung weist (Arbeitsgruppe Tosso Leeb, Bern). Vorher erwähnt wurden die 180 Loci, die zur Körpergröße beitragen. Auch darunter befinden sich Strukturproteine, Enzyme und Signalwege im Stoffwechsel, die zuvor noch nie in Betracht gezogen wurden.

#### Neue Therapiemöglichkeiten

Auch für therapeutische Ansätze bietet der Hund wegen seiner dem Menschen sehr viel ähnlichen Physiologie (Größe, Lebensalter, gleiche Umwelt) Vorteile. Zum Beispiel leidet die Maus mit einer Mutation im Gen für die Muskeldystrophie-Duchenne in keiner Weise an dieser Erkrankung. Entweder sie lebt nicht lange genug (ungefähr 2 Jahre) oder die sehr viel kürzeren Muskelzellen können den im Muskelsarkolemm vorhandenen Defekt besser ausgleichen. Beim Hund hat man entsprechende Gendefekte beim Golden Retriever entdeckt. Die jungen männlichen Hunde sind im Alter von 4 bis 6 Monaten sichtlich betroffen und sterben mit etwa einem Jahr. Eine überraschende Variante von Gentherapie wurde an diesem Modell erprobt.





Abbildung 4(b): Ein Beispiel für die haarlosen Hunde (a) zusammen mit einem Hund mit normalem Fell (b).

Man nutzt dafür eine Kultur von Mesangioblasten, die aus einer Muskelbiopsie in Massen in-vitro auswachsen. Mesangioblasten sind mesodermale Vorläuferzellen. Diese Mesangioblasten werden in-vitro mit einem modifizierten Dystrophin-Gen transfiziert und diese gentherapierten Zellen dem Hund in sein Blutgefäßsystem injiziert. Diese mesodermalen Vorläuferzellen wandern selbständig aus dem Kapillarsystem aus und finden damit von ganz allein den Weg in den Muskel, in den sie einwandern, um dann in dieser Umgebung zu Muskelzellen zu differenzieren.

Tatsächlich wird aus dem schon sichtlich kranken, jungen Hund für eine gewisse Zeit wieder ein lebensfreudiger Kamerad. Sehr viel weiter ist man bei der Therapie zum Beispiel der Leber'schen kongenitalen Amaurosis, einer frühkindlichen Erblindung. Eine Form betrifft den Vitamin A Stoffwechsel (RPE65) und kommt in genetisch identischer Form beim Hund vor. Mit einer subretinalen Injektion eines rekombinanten Wildtyp-RPE65-Gens kann man eine Sehverbesserung erreichen, die bis zu drei Jahren (bisher) anhält. Insbesondere kann man beim Hund auch belegen, dass nicht nur rein physikalisch eine Sehverbesserung erreicht wird, denn auch das Verhalten des Hundes normalisiert sich. Gerade dieser letztere Aspekt macht das Modell des Hundes besonders attraktiv. Typische Erkrankungen des älteren Menschen, wie Verhaltensstörungen, Demenzerkrankungen aber auch Tumorerkrankungen, die beim Menschen allein vom zeitlichen Ablauf nur schwer zu

untersuchen sind, laufen beim Hund etwa 5mal schneller ab und können deshalb in der Zeitspanne einer Forscherkarriere bearbeitet werden.

### Einblick in die Genetik von Verhalten

Einen kleinen Einblick in die wirklich sehr komplexe Genetik von Verhalten haben wir bei einem nahen Verwandten des Hundes, nämlich dem Fuchs, genauer dem sibirischen Silberfuchs, erhalten. Wegen seines schönen Fells wird dieser Fuchs gezüchtet, macht aber durch seine Aggression (Bissigkeit) große Probleme. Daraufhin hat man etwa 30 Generationen auf zahmes Verhalten gezüchtet und einen Fuchs erhalten, mit dem man auf dem Arm schmusen kann, nur hat dieser Fuchs nicht mehr das schöne Fell und zur großen Überraschung hat sich auch die Kopfform geändert. Man lernt daraus, dass die für das Verhalten verantwortlichen Gene darüber hinaus noch viele andere vitale Funktionen während der Frühentwicklung und während des Stoffwechsels erfüllen.

### Schlussbemerkung

Abschließen möchte ich mit einer Bemerkung für die Tierfreunde. Man braucht für diese genetischen Untersuchungen nur einmalig eine wenige Milliliter enthaltende Blutprobe von den einzelnen Hunden, was die Hunde nicht belastet. Langfristig profitieren von diesen vergleichenden Untersuchungen die Gesundheit der Tiere und die des Menschen.

*Ich danke Herrn Prof. Dr. Tosso Leeb, Institut für Genetik, Universität Bern, für viele Anregungen und die Durchsicht des Manuskripts.*

*Horst Hameister*



Abbildung 4(c): In (c) werden die Zahnanomalien bei den haarlosen Hunden gezeigt. Diese ektodermale Dysplasie beim Hund weist viele Parallelen mit der anhidrotischen ektodermalen Dysplasie beim Menschen auf.

# Pränatale Diagnostik

## Stellenwert de

Bei auffälligem Ultraschall erhielten wir Chorionzotten für eine Chromosomenanalyse in der 14. Schwangerschaftswoche. Der Ultraschall zeigte ein Nackenödem von 8,6mm, einen auffälligen Vierkammerblick, ein hypoplastisches Nasenbein und ein flaches Gesichtprofil. Durch schwierige Verhältnisse bei der Chorionzottenpunktion konnte nur sehr wenig Material gewonnen werden.

Der QF-PCR-Schnelltest zur Abklärung der häufigsten Trisomien ergab einen unauffälligen Befund. Die Chorionzotten-Langzeitkultur war nicht erfolgreich. Daraufhin erhielten wir in der 18. Schwangerschaftswoche Fruchtwasser für eine Chromosomenanalyse. Der Ultraschall zu diesem Zeitpunkt zeigte keine Auffälligkeiten mehr. Die Chromosomenanalyse aus den kultivierten Fruchtwasserzellen ergab eine unbalancierte de novo Translokation.

### Der Fall

Eine 31 jährige Patientin (1. Gravida) stellte sich beim Gynäkologen zur Pränataldiagnostik in der SSW 13+6 vor. Die sonografische Untersuchung zeigte ein Nackenödem von 8,6mm (Bild 1a), ein hypoplastisches Nasenbein sowie ein flaches Ge-

sichtspröfil (Bild 1b), eine ventrikuläre Dysbalance sowie den Verdacht auf eine Agenesie des Ductus venosus. Wegen schwieriger Verhältnisse konnte bei der Chorionzottenpunktion nur sehr wenig Material gewonnen werden. Es wurde deshalb anstelle der Chorionzotten-Kurzzeitkultur ein QF-PCR-Schnelltest durchgeführt und eine Langzeitkultur angesetzt. Das Ergebnis des QF-PCR-Schnelltests ergab keinen Hinweis auf eine Trisomie 13, 18, 21 oder eine numerische Veränderung der Geschlechtschromosomen. Das Zellwachstum in der Chorionzotten-Langzeitkultur verlief äußerst zögerlich. Mit dem betreuenden Gynäkologen wurde daher eine Repunktion mittels Amniocentese besprochen. Die Amniocentese erfolgte in der SSW 17+1. Der Ultraschall zeigte zu diesem Zeitpunkt überraschend eine unauffällige fetale sonoanatomische Entwicklung. Die Chromosomenanalyse aus den kultivierten Fruchtwasserzellen ergab eine unbalancierte Translokation.

### Familienanamnese

Die Patientin selbst hatte eine Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, die im Kindesalter operativ versorgt wurde. Ihre Schwester hatte vier Fehlgeburten. Die Anamnese des Partners war unauffällig.



Bild 1a: Ultraschall in der 14. Schwangerschaftswoche: Dargestellt ist ein Nackenödem von 8,6mm,

# er Humangenetik



Bild 1b: Ultraschall in der 14. Schwangerschaftswoche: Seitenansicht des Feten mit hypoplastischem Nasenbein und flachem Profil

## Diagnostik

Bei der konventionellen Chromosomenanalyse mittels GTG-Bänderung zeigte sich ein numerisch unauffälliger Chromosomensatz mit einem strukturell auffälligen Chromosom 11. Am langen Arm eines Chromosoms 11 fand sich zusätzliches chromosomales Material dessen Herkunft mit der GTG-Bänderung nicht weiter charakterisiert werden konnte (Bild 2). Mit der anschließenden FISH-Analyse unter Verwendung der Subtelomersonde für den langen Arm von Chromosom 11 (11ptel/ qtel; Bild 3) konnte die vermutete Deletion 11qter auf dem Derivatvchromosom bestätigt werden.

Zur weiteren Charakterisierung dieser chromosomalen Imbalance wurde eine array-CGH (Gen-Chip) durchgeführt. Diese Untersuchung ergab eine partielle Monosomie für den Bereich 11q25→qter und eine partielle Trisomie für den Bereich 4q28.2→qter. Es handelte sich demnach um eine unbalancierte Translokation zwischen einem Chromosom 4 und einem Chromosom 11. Der Stückverlust am langen Arm von Chromosom 11 beträgt 3,3Mb und enthält 18 Gene. Eine Deletion dieser Größe ist mit der herkömmlichen Chromosomenanalyse nicht feststellbar.

Der Zugewinn vom Chromosom 4 ist ca. 61,5Mb groß und enthält 247 Gene (Bilder 4a und 4b). Die Hybridisierung mit DNA-Sonden spezifisch für die Chromosomen 4 und 11 (wcp 11, wcp 4), die das gesamte Chromosom anfärben, bestätigte die unbalancierte Translokation. Die abschließende Karyotypformel nach ISCN (2009) lautet: 46,XY,der(11)t(4;11)(q28;q25)dn.



Bild 2: partielles Karyogramm nach GTG-Bänderung: links normales Chromosom 11, rechts das strukturell auffällige Chromosom 11 mit zusätzlichem Material am langen Arm

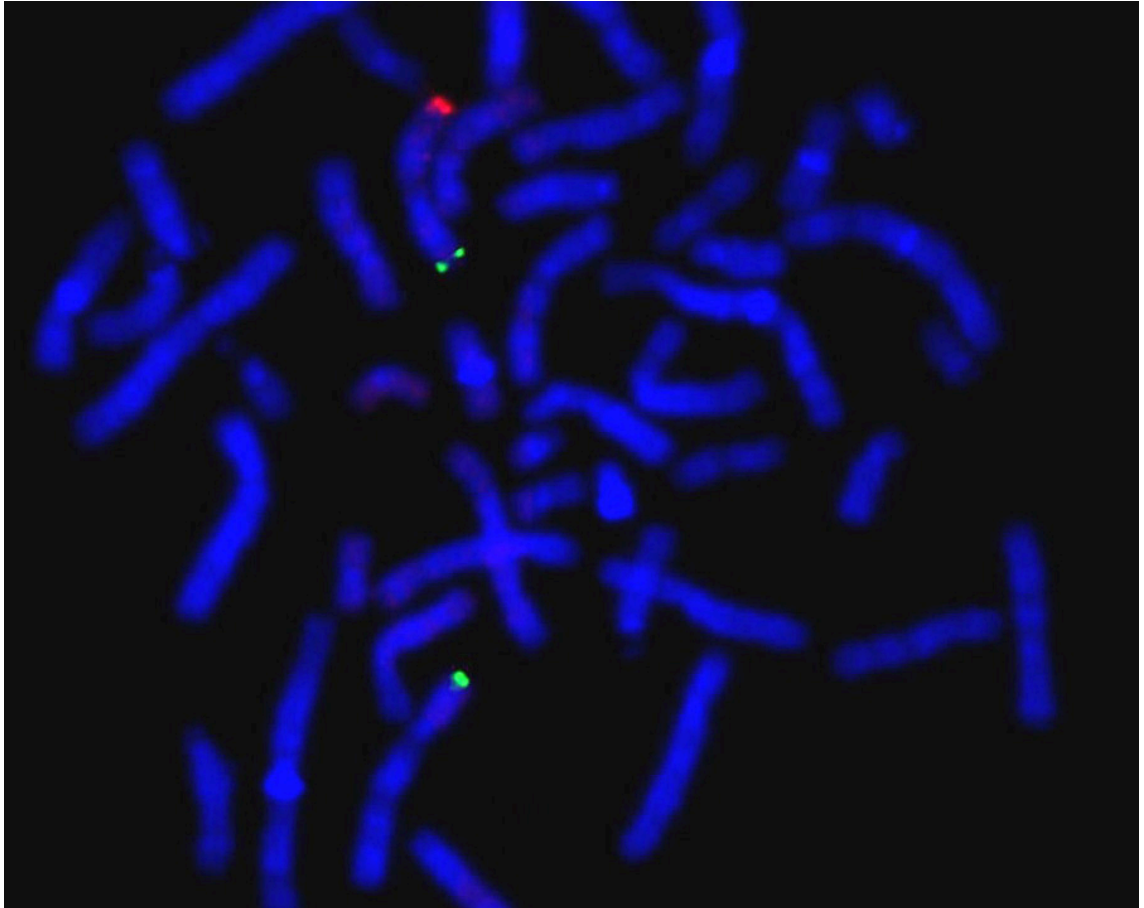


Bild 3: Fluoreszenz in situ Hybridisierung mit DNA-spezifischen Sonden für die Subtelomerregionen von Chromosom 11: 11pter (grün) zeigt ein regelrechtes Signalmuster auf dem normalen und dem Derivatchromosom 11, 11qter (rot) zeigt ein Signal auf dem normalen Chromosom 11 und kein Signal im Sinne einer Deletion auf dem strukturell auffälligen Chromosom 11.

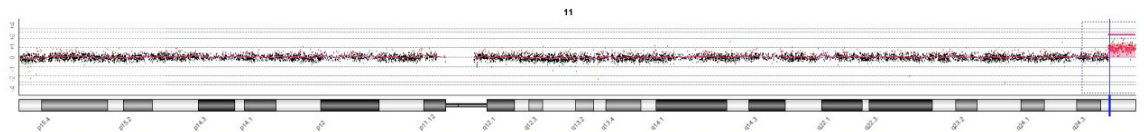


Bild 4a: array-CGH zur Abklärung der unbalancierten Translokation. Partialmonosomie für den Bereich 11q25→qter mit einer Größe von 3,3Mb

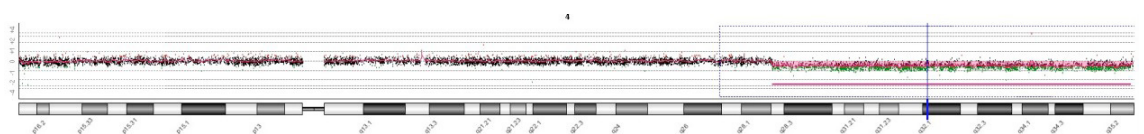


Bild 4b: array-CGH zur Abklärung der unbalancierten Translokation. Partialtrisomie für den Bereich 4q28.2→qter mit einer Größe von 61,5Mb

### Was bedeutet diese Diagnose?

Eine unbalancierte Translokation mit einem partiellen Verlust und gleichzeitig einem partiellen Gewinn von Chromosomenmaterial geht in den meisten Fällen zurück auf eine balancierte Translokation bei einem der Eltern. Es wurde deshalb untersucht, ob diese Translokation neu entstanden ist oder von einem der Elternteile vererbt wurde. Wir erhielten vom betreuenden Gynäkologen Blut der Eltern für eine Chromosomenanalyse. Diese Untersuchung ergab keinen Hinweis auf eine vererbte Chromosomenstörung bei den Eltern. Insbesondere stellten sich die Chromosomen 4 und 11 unauffällig dar. Somit ist davon auszugehen, dass die in der Fruchtwasserkultur gefundene Translokation neu entstanden ist. Ein geringes Wiederholungsrisiko bei weiteren Kindern bleibt für den Fall, dass es sich um ein in den Gonaden vorliegendes Mosaik handeln könnte.

Patienten mit einer terminalen Deletion des langen Arms eines Chromosoms 11 (q25→qter) zeigen die für das Jacobsen-Syndrom typische faciale Dysmorphien (Trigonocephalie, Hypertelorismus, tiefsitzende dysplastische Ohren, Strabismus), Kleinwuchs, Microcephalie und eine leichte bis schwere geistige Behinderung. Die Hälfte der Patienten hat einen Herzfehler und 1/3 weisen eine Thrombopenie auf. 1/4 der Patienten versterben wenige Tage bis einige Monate nach der Geburt. Die in unserem Fall vorliegende Deletion ist kleiner als die typische Deletion für das Jacobsen-Syndrom. Die in der Literatur beschriebenen Patienten zeigen wesentliche Übereinstimmungen, zum Beispiel Herzfehler, Thrombopenie, haben jedoch eine höhere Lebenserwartung und zeigen insgesamt weniger Auffälligkeiten. Patienten mit einer Partialtrisomie 4q zeigen allesamt Kleinwuchs, Microcephalie, faciale Dysmorphien, Kryptorchismus bei Jungen und eine schwere geistige Behinderung. Bei dem Fetus unserer Patientin kommt es zur Überlappung des Phänotyps beider Chromosomenveränderungen, so dass insgesamt von einer schlechten Prognose ausgegangen werden musste. Nach eingehender Beratung mit dem betreuenden Gynäkologen hat sich die Patientin zu einem Schwangerschaftsabbruch entschieden.

### Schlussfolgerung

Während sich ein Nackenödem als einzige Auffälligkeit in der 13./14. Schwangerschaftswoche zurückbilden kann und durchaus mit der Geburt eines normalen Kindes vereinbar ist, weist die Kombination einer stark vergrößerten Nackenfalte mit weiteren Fehlbildungen in sich schon eine schlechte Prognose auf. In diesen Fällen darf man sich mit einer eingeschränkten genetischen Diagnostik nicht zufrieden geben, auch dann nicht, wenn die bekannten Trisomien ausgeschlossen sind. Die Entwicklung des geschilderten Falles ist deshalb besonders lehrreich, weil nach initial hochauffälligem Ultraschall im ersten Trimester und nachfolgendem unauffälligen Ultraschall im zweiten Trimester kein Nackenödem oder sonstige körperliche Auffälligkeiten mehr nachzuweisen waren und am Ende doch eine seltene schwere genetische Erkrankung gefunden wurde. Eltern mit einem auffälligen pränatalen Chromosomenbefund sollten im Rahmen einer Genetischen Beratung eingehend über den Phänotyp und die Entwicklung des zu erwartenden Kindes beraten werden. Bei einer kombinierten Partialtrisomie und Partialmonosomie ist in der Regel immer mit einem schweren Krankheitsbild zu rechnen. Durch eine ausführliche Literaturrecherche mit vergleichbaren Fällen kann das zu erwartende Krankheitsbild beurteilt werden. Sollte die Schwangerschaft beendet werden, ist eine ausführliche fetalpathologische Untersuchung zu empfehlen.

*Ilona Dietze-Armana*

# Cockayne-Syndrom

## Klinik

Beim Cockayne-Syndrom (CS) handelt es sich um ein seltenes, autosomal rezessiv erbliches Krankheitsbild mit fortschreitendem Verlauf und herabgesetzter Lebenserwartung. Die Hauptsymptome sind eine Wachstumsretardierung (dystropher Kleinwuchs und Mikrocephalie), neurologische Beeinträchtigung durch Entwicklungsretardierung, Spastik und nicht selten Krampfanfälle, Sonnenempfindlichkeit der Haut, Augenbeschwerden (Hornhautulzerationen Katarakt), progredienter Hörverlust, massive Zahnkaries, eine vorzeitige Alterung und damit verbundene Komplikationen (Leber-, Nierendysfunktion, Bluthochdruck, Diabetes).

Die Erkrankung ist auf eine Schädigung des DNA-Reparaturmechanismus zurückzuführen. Verantwortlich sind Mutationen in den DNA-Reparaturgenen ERCC6 und ERCC8 (ERCC= Excision Repair Cross Complement). Klinisch werden vier verschiedene Verlaufsformen unterschieden, wobei sich keine Genotyp-Phänotyp-Korrelation erstellen lässt. Beim klassischen CS Typ I – wie bei unserem Fall – treten erste Anzeichen um bzw. nach dem ersten Lebensjahr auf und die Lebensprog-

nose ist auf 10–20 Jahre herabgesetzt. Beim Typ II handelt es sich um das angeborene CS (auch cerebro-okulo-faziales Syndrom oder Pena-Shokeir-Syndrom Typ II genannt). Der Typ III ist eine mildere, spätmanifestierende Form nach einer anfangs normalen Entwicklung und der Typ IV zeigt überlappende Befunde zur Xeroderma Pigmentosa. Eine kausale Therapiemöglichkeit gibt es derzeit nicht. Die symptombezogenen Therapiemaßnahmen umfassen eine unterstützende Physiotherapie, prophylaktischer Sonnenschutz der Haut und Augen (Tragen einer Sonnenbrille), sowie eine interdisziplinäre Betreuung durch Neuropädiater, Gastroenterologen, Kardiologen, HNO- und Augenarzt. Ein besonderes Risiko für maligne Entartung (Tumorentstehung) ist beim CS nicht bekannt.

### Der Fall

Der Junge kam als hypotrophes Neugeborenes mit einem Gewicht von 2250g, einer Länge von 43cm und einem Kopfumfang von 31cm, durch primären Kaiserschnitt wegen pathologischem CTG nach 37 Schwangerschaftswochen zur Welt. Während der komplikationslos verlaufenen Schwangerschaft war wegen auffälligem Triple-Test eine Frucht-



Bild1: Beim Neugeborenen, bis auf die Ohranhängsel, keine Dysmorphien

# und Diagnostik



Bild2: Auch im und nach dem ersten Lebensjahr keine phänotypischen Auffälligkeiten

wasseruntersuchung erfolgt, welche einen unauffälligen Chromosomenbefund ergeben hatte. Bei dem Jungen lagen Ohranhängsel bds. vor, welche man operativ entfernt hat, sowie ein Kryptorchismus. Im Rahmen der erweiterten Fehlbildungsdiagnostik wurden radiologisch Halbwirbel thorakal und lumbal, sowie Rippenauffälligkeiten (Halbwirbel bzw. zusätzliche Rippen) festgestellt, welche retrospektiv als unabhängig von der Grunderkrankung als sporadisch aufgetretene Fehlbildungen zu sehen sind.

## Entwicklung

In den ersten Lebensmonaten zeigten sich keine Entwicklungsauffälligkeiten. Im Alter von 15 Monaten erfolgte wegen allgemeiner Entwicklungsverzögerung eine erste Vorstellung an einem Sozialpädiatrischen Zentrum, wo eine Myelinaufbaustörung bei der Schädel-Kernspintomographie festgestellt wurde. Bei der Kontrolluntersuchung mit 4 Jahren wurden ein globales ausgeprägtes Myelinisierungsdefizit und eine ausgeprägte Hypoplasie des Kleinhirnuntermwurms beschrieben, was als ein am ehesten mit einer Pelizaeus-Merzbacher-like Erkrankung vereinbarer Befund interpretiert wurde.

## Weitere Diagnostik

Diese Diagnose konnte bei der Untersuchung des hierfür verantwortlichen GJA12-Gens molekulargenetisch nicht bestätigt werden. Im Entwicklungsverlauf hat der Junge weder eine freie Gehfunktion (gehen war nur mit Rollator möglich) erreicht, noch zeigte sich eine Sprachentwicklung. Ein gewisses Sprachverständnis sowie eine Greiffunktion sind jedoch vorhanden. Es sind neurologische Komplikationen im Sinne einer beinbetonten Spastik mit einer ataktischen Komponente aufgetreten. Seit 2007 wurden erhöhte Leberwerte festgestellt, mit zunehmendem Anstieg von Transaminasen, Gamma-GT und der Cholesterinwerte. Der Junge leidet unter zunehmendem Juckreiz. Er hat sehr trockene und sonnenempfindliche Haut. Wegen massivem Kariesbefall war eine Zahnsanierung in Narkose erforderlich. Bei schwerer Gedeihstörung wurde 2008 eine Ernährung über PEG erforderlich. Seit 2009 sind Augenprobleme im Sinne von Hornhautulzerationen und -trübung aufgetreten. Auch eine Hörstörung, sowie ein Schütterwerden des Haupthaars und Veränderungen im Aussehen, wie die folgenden Fotos in verschiedenem Lebensalter veranschaulichen, wurden registriert.

Wie wir von den Eltern erfahren haben, sind inzwischen erste Krampfanfälle aufgetreten, der Allgemeinzustand habe sich verschlechtert. Auch wurde eine medikamentöse Behandlung des festgestellten Diabetes mellitus und des Bluthochdrucks erforderlich.

#### Familienanamnese

Bei dem uns im Alter von 7 Jahren vorgestellten Jungen handelt es sich um das zweite Kind gesunder Eltern, die noch eine gesunde, 9 Jahre alte Tochter haben. Die 38 Jahre alte Mutter und der 39-jährige Vater sind nicht miteinander blutsverwandt. Die Eltern fragten in erster Linie nach der Ursache des Krankheitsbildes und sich hieraus eventuell ergebenden besseren Behandlungsmöglichkeiten für ihren Sohn. Auch stellte sich die Frage der Wiederholungswahrscheinlichkeit bei einem eventuellen weiteren Kind. Insbesondere war für die Eltern auch wichtig zu wissen, ob für Nachkommen ihrer gesunden Tochter ein erhöhtes Risiko gegeben ist.

#### Diagnostik im Detail

Vorangegangen waren umfangreiche Untersuchungen auswärts, mit jeweils unauffälligem Befund: eine Chromosomenanalyse aus Blut, anschließend auch eine molekulare Karyotypisierung mittels SNP-array (2009), Stoffwechseluntersuchungen (Aminosäuren, organische Säuren, überlangkettige Fettsäuren, Sphingolipidosen, CDT), Liquorpunktion, craniale Magnetresonanztomographie

mit Spektroskopie. Bei der aufgrund der syndromologischen Verdachtsdiagnose veranlassten molekulargenetischen Diagnostik, wurden zwei krankheitsverursachende, noch nicht vorbeschriebene Nonsense-Mutationen im ERCC6-Gen nachgewiesen: die von der Mutter ererbte heterozygote Mutation c.1885C>T (p.Arg629X) und die vom Vater ererbte heterozygote Mutation c.937A>T (p.Lys313X). Die ERCC-Gene steuern die Selbstreparatur und Regeneration von geschädigter DNA, die unter anderem z.B. durch UV-Strahlung ausgelöst werden. Aufgrund der mutationsbedingten Schädigung des DNA-Reparaturmechanismus kommt es zur Ansammlung geschädigter DNA, was zum Funktionsverlust und vorzeitigem Zelltod führt. Dies erklärt die Symptome des CS, wie z.B. die Wachstumsretardierung oder die vorzeitige Alterung.

#### Ausblick

Bei nachgewiesener heterozygoter Anlageträgerschaft der Eltern besteht dem autosomal rezessiven Erbgang zufolge eine 25 % Wiederholungswahrscheinlichkeit bei einem weiteren Kind. In Kenntnis der nachgewiesenen krankheitsverursachenden Mutationen wurde den Eltern die Möglichkeit einer vorgeburtlichen Diagnostik z.B. nach Chorionzottenbiopsie oder einer Präimplantationsdiagnostik eröffnet. Es besteht ebenfalls die Möglichkeit der Testung auf eine Anlageträgerschaft vor Familienplanung bei der gesunden Tochter (Überträgerwahrscheinlichkeit 66 %) oder – wenn



Bild3: Im Alter von 4 Jahren fallen bei dem zu kleinen, mikrocephalen und dystrophen Jungen bereits tief liegende Augen, die groß wirkenden Ohren und Nase, sowie eine Wirbelsäulenverkrümmung auf





Bild 4: Das Erscheinungsbild im Alter von 7 Jahren, mit für die klinische Zuordnung richtungsweisenden Befunden: ein deutlich vorgealtertes Gesicht mit eingesunkenen Augen, trüber Hornhaut und schmaler Nase, schütterem Haupthaar, Brustkorbdeformität bei dystrophem Kleinwuchs und Mikrocephalie

gewünscht – bei Geschwistern der Eltern (Überträgerwahrscheinlichkeit 50 %).

#### Schlussfolgerung

Der Fall veranschaulicht, dass eine klinisch-genetische Diagnose nicht selten erst im Verlauf möglich wird. Dabei bleiben neben den großen technischen Fortschritten in der molekulargenetischen Aufklärung der klinische Blick und die Erfahrung wertvolle Instrumente. Die klinisch-genetische Diagnose ermöglicht es, bei vielen syndromalen Krankheitsbildern Klarheit zur Ätiologie, Pathogenese, Prognose, ggf. auch Therapie und zu genetischen Fragen der Familienplanung zu erlangen.

#### Danksagung

Einen ganz besonderen Dank möchten wir den Eltern aussprechen, die trotz liebevoller Bemühungen und Sorgen um ihr Kind die Fotos und Krankengeschichte zur Verfügung gestellt haben. Wir wünschen Ihnen viel Kraft und alles Gute für die Zukunft.

*Eva Rossier*

### Triple-X-Studie

Gemeinsam mit dem Institut für Humangenetik der Universität des Saarlandes und der Praxis für Humangenetik in Homburg / Saar führt das genetikum eine Studie zu Gesundheit und Entwicklung von Mädchen und Frauen mit Triplo-X-Karyotyp durch. Das Ziel dieser Studie ist es, neue Erkenntnisse zur körperlichen und geistigen Entwicklung von Frauen und Mädchen, die das Triplo-X-Syndrom haben, zu erlangen. Die Frage, der mit dieser Studie nachgegangen wird, bezieht sich auf die Unterschiede in der Entwicklung und – falls sie tatsächlich vorhanden sind – in welchem Ausmaß sie auftreten. Bei 0,1 % der Mädchen und Frauen ist das Triplo-X-Syndrom vorhanden, das heißt, sie verfügen anstatt der üblichen zwei X-Chromosomen über drei X-Chromosomen. Allerdings ist das Gesamtbild sehr variabel und viele der Betroffenen sind klinisch vollkommen unauffällig. In manchen Fällen kommt es aber auch zu einer langsameren Entwicklung im Kindesalter, in seltenen Fällen treten zudem körperliche Auffälligkeiten auf.

Es gibt jedoch gute Gründe für die Annahme, dass die Unterschiede zwischen Mädchen und Frauen mit und ohne Triplo-X geringer sind, als bisher vermutet. Im Rahmen der Studie wurde daher zunächst eine kurze postalische Befragung durchgeführt und ausgewertet. Derzeit startet die Hauptstudie mit Fragen zum Schwangerschaftsverlauf, zur Geburt, zur geistigen und körperlichen Entwicklung sowie zu psychosozialen Faktoren. Zusammen mit Prof. Dr. med. Wolfram Henn und Frau Lucile Böhme vom Institut für Humangenetik der Universität des Saarlandes, sowie Frau Dr. med. Barbara Oehl-Jaschkowitz aus der Gemeinschaftspraxis für Humangenetik in Homburg/Saar ist Frau Dipl.-Biol. Petra Freilinger vom genetikum Neu-Ulm an der Studie beteiligt. Frau Freilinger ist zudem Ansprechpartner für die Triplo-X-Kontaktgruppe.



### Veranstaltung Reproduktionsmedizin

Am 21. November fand in Stuttgart in den neuen Räumlichkeiten der Bezirksärztekammer Nordwürttemberg eine Fortbildung für Gynäkologen und Urologen zum Thema „Reproduktionsmedizin und Humangenetik“ statt. Herr Dr. Andreas Ott vom Kinderwunschzentrum Ludwigsburg berichtete über die aktuellen Entwicklungen in der Reproduktionsmedizin, wobei er insbesondere auf die neuen Möglichkeiten bei der ovariellen Stimulationsbehandlung einging. Darüberhinaus informierte Herr Dr. Ott die Teilnehmer über die aktuelle rechtliche Situation bei der Behandlung mit Spendersamen und was bei einer Kinderwunschbehandlung im Ausland zu beachten ist. Im Anschluss daran erläuterte Herr Dr. Karl Mehnert die genetischen Ursachen des unerfüllten Kinderwunsches und zeigte die Möglichkeiten der Präimplantationsdiagnostik, insbesondere im Hinblick auf die neue Gesetzeslage, auf.

### Veranstaltung in Neu-Ulm

Am Mittwoch, den 23. November 2011, fand am genetikum in Neu-Ulm ein Vortrag von Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Markus Stumm zum Thema „Nichtinvasive pränatale Diagnostik – Revolution oder Evolution“ statt. Hintergrund dieses Themas war die Ankündigung eines deutschen Unternehmens, das die Lizenzen für die Untersuchung von mütterlichem Blut auf Trisomie 21 besitzt und möglicherweise im Frühjahr 2012 Bluttests für Schwangere herausbringen wird. Dr. Stumm referierte über den neuen pränatalen Test auf Trisomie 21 aus mütterlichem Blut und stieß durchgehend auf ein offenes und interessiertes Fachpublikum.

### Veranstaltung bei der Ärztekammer

Am 7. Dezember fand in Stuttgart in der Bezirksärztekammer Nordwürttemberg eine Fortbildung für Pädiater zum Thema „Kinderheilkunde und Humangenetik“ statt. Frau Dr. Silke Hartmann vom genetikum führte in das Thema „Genetische Syndrome“ anhand von Beispielen aus der genetischen Beratung ein und erläuterte, welche neuen Möglichkeiten die genetische Diagnostik heute bietet. Daran anschließend stellte Herr Prof. Christian von Schnakenburg zusammen mit Frau Dr. Müller-Roßberg, Herrn Dr. Breitbach-Faller und Herrn Lutz Dondit die Konsequenzen der genetischen Diagnostik im klinischen Alltag anhand von interessanten Fallbeispielen aus der Kinderklinik Esslingen vor.

# Abortdiagnostik

## Genetische Untersuchungen im Fokus

Eine Fehlgeburt, auch als Abort (lat. abortus) bezeichnet, beschreibt die vorzeitige Beendigung einer Schwangerschaft durch Verlust des Feten mit einem Gewicht von weniger als fünfhundert Gramm. Von einer Totgeburt spricht man bei einem Gewicht des Feten von mehr als 500g. Totgeburten unterliegen in Deutschland einer standesamtlichen Meldepflicht. Von habituellen Aborten spricht man laut Definition der WHO bei drei in Folge auftretenden Fehlgeburten.

Wissenschaftliche Studien zeigen, dass etwa 20% aller bereits nachweisbaren Schwangerschaften in einer Fehlgeburt vor der 20. Schwangerschaftswoche enden.

### Der stille Abort

Die Anzahl der unbemerkten, da subklinisch verlaufenden Abgänge ist vermutlich jedoch wesentlich höher. Es wird davon ausgegangen, dass bei Frauen im Alter zwischen 20 und 30 Jahren etwa die Hälfte der befruchteten Eizellen nicht zu einer Schwangerschaft führen. Über 80 % aller Fehlgeburten treten in den ersten 12 Schwanger-

schaftswochen auf. Man spricht dann von einem Frühabort. Fehlgeburten nach der 12. Schwangerschaftswoche werden als Spätaborte bezeichnet.

### mannigfaltige Ursachen

Als Ursache für eine Fehlgeburt kommen ganz unterschiedliche Gründe in Frage. Die genaue Abklärung ist jedoch für eine mögliche Therapie oder für die Angabe eines Wiederholungsrisikos wichtig. Bei der Suche nach den Ursachen einer ungewollten Fehlgeburt wird grob zwischen maternalen, fetoplazentaren und sonstigen Gründen unterschieden, wobei zwischen den ersten beiden häufig eine Wechselwirkung besteht. So geht man davon aus, dass eine gestörte Interaktion von mütterlichem und fetalem Gewebe eine häufige Ursache bei habituellen Aborten mit unauffälligem Karyotyp des Embryos darstellt.

### Komplexe Ursachensuche

Zu den maternalen Ursachen zählen akute Erkrankungen durch eine Viren- oder Bakterieninfektion und chronische Erkrankungen wie etwa eine Schilddrüsenfehlfunktion, Diabetes mellitus, aber auch Anämien und Autoimmunerkrankungen.

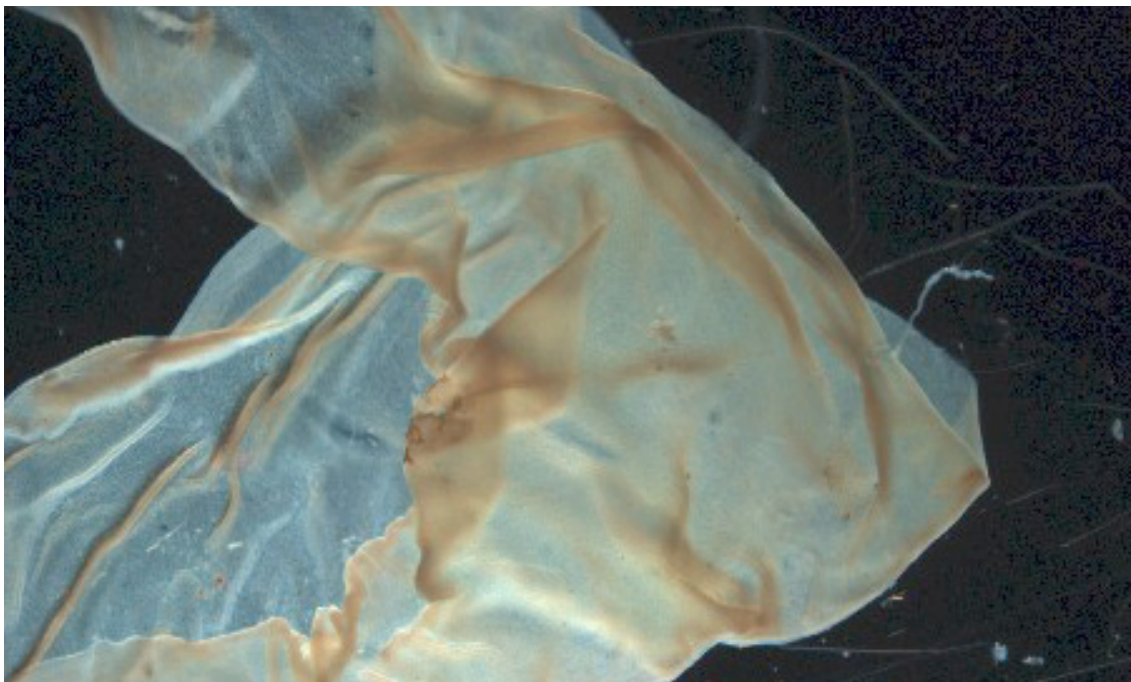
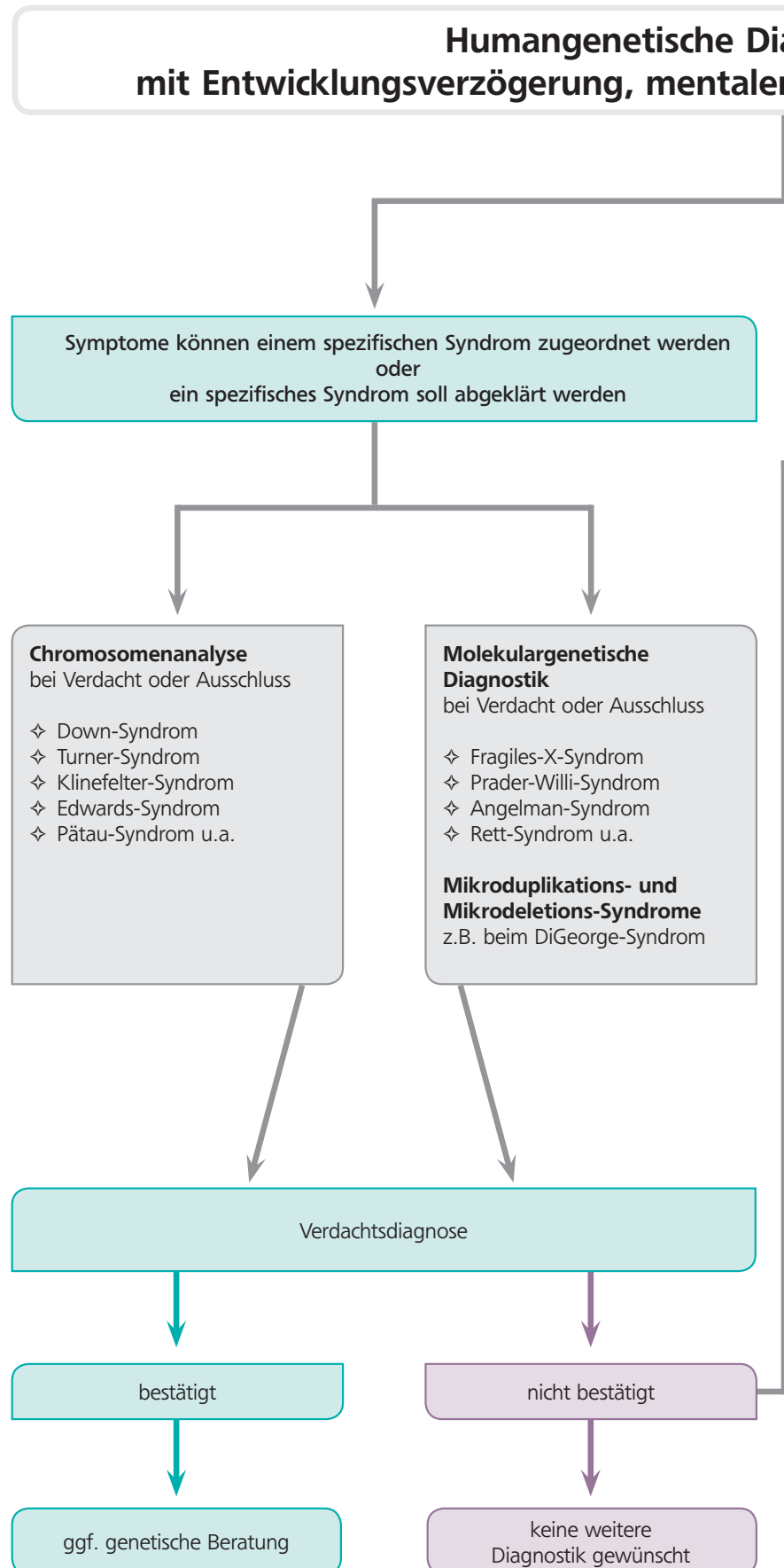


Abb.1: präparierte Eihaut eines eingesandten Abortmaterials (18. SSW)

### Humangenetik kompakt

In der ärztlichen Praxis stellt man sich häufig die Frage: wie verfähre ich bei der Diagnostik meiner Patienten möglichst effizient weiter?

Dieses Schaubild verdeutlicht für Pädiater anhand eines Flussdiagramms den Weg der Diagnostik bei Kindern mit Entwicklungsverzögerungen.



## Diagnostik bei Kindern mit Retardierung oder Dysmorphiezeichen

Symptome können keinem spezifischen Syndrom zugeordnet werden  
oder  
häufige „Ursachen“ sollen abgeklärt werden (Screening)

### Allgemeines Prozedere

Vorstellung am Genetikum  
Einsenden von Fotos  
Telefonische Rücksprache

### Allgemeines Screening

Chromosomenanalyse  
Array-CGH  
Fra-X-Diagnostik

spezifische  
Verdachtsdiag-  
nose

keine  
spezifische  
Verdachtsdiag-  
nose

auffällig

unauffällig

spezifische Diagnostik

auffällig

unauffällig

Vorstellung in der humangenetischen Sprechstunde

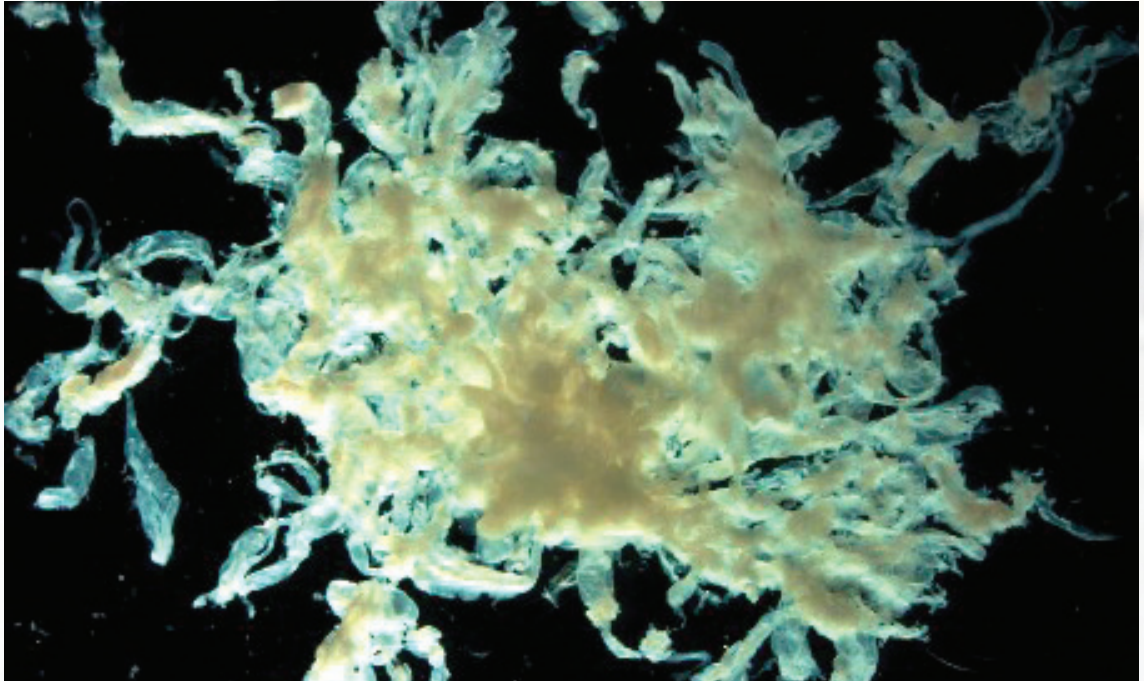


Abb.2: präparierte Chorionzotte eines eingesandten Abortmaterials (9. SSW)

Desweiteren gibt es uterine Auslöser, zu denen Fehlbildungen der Gebärmutter, Tumore, Verwachsungen oder auch eine Zervixinsuffizienz zählen, sowie extrauterine Faktoren. Hintergrund für fetoplazentare Ursachen einer Fehlgeburt sind Probleme in der frühen Embryonalentwicklung oder nicht entwicklungsfähige Fehlbildungen des Feten. Störungen der frühen Entwicklung sind meist genetischen Ursprungs und sollen daher hier besonders thematisiert werden. Studien haben gezeigt, dass bei mehr als der Hälfte aller Fehlgeburten im ersten Drittel einer Schwangerschaft eine Chromosomenstörung vorliegt (s.a. nachfolgende Diagramme). Diese entsteht gewöhnlich bei der Reifeteilung (Meiose I oder II) während der Keimzellenentwicklung (meiotic nondisjunction), oder postzygotisch.

#### Numerische Chromosomenaberration

Am häufigsten wird als Ursache einer Fehlgeburt eine numerische Chromosomenaberration nachgewiesen. Hierbei treten am häufigsten die Trisomie 16, die Trisomie 21 (Down-Syndrom), die Trisomie 22 und die Monosomie X auf. Letztere beruht auf einer Fehlverteilung der Geschlechtschromosomen (Gonosomen). Nur bei den wenigsten Schwangerschaften mit einer Monosomie X (unter 10 %) kommen die Kinder zur Welt, die dann das sogenannte Ullrich-Turner-Syndrom zeigen. Trisomien und Monosomien bezeichnet man auch als Aneuploidien. Daneben gibt es auch noch die sogenannten Polyploidien.

Bei Polyploidien liegt der komplette Chromosomensatz in mehrfacher Dosis vor. Abhängig von der Anzahl der Gesamtchromosomen spricht man dann von Triploidie (69,XXX, 69,XXY, 69,XYY), Tetraploidie (z.B. 92,XXYY), etc. Gar nicht so selten kann eine Polyploidie mit einer oder mehreren zusätzlichen Aneuploidien vorliegen (z.B. 71,XXY,+14,+18). Auch strukturelle Chromosomenaberrationen wie z.B. Deletionen (Verlust an genetischem Material) oder Duplikationen (Verdopplung einer chromosomalen Region) können die Ursache für eine Fehlgeburt sein.

#### Strukturelle Chromosomenaberration

Strukturelle Chromosomenaberrationen können zufällig neu oder aufgrund einer elterlichen reziproken Chromosomentranslokation entstehen. Bei familiären strukturellen Chromosomenstörungen haben die Art der Veränderung, deren Größe und die chromosomale Herkunft einen entscheidenden Einfluss für die Wahrscheinlichkeit einer möglichen Fehlgeburt bei weiteren Schwangerschaften. So treten Strukturveränderungen der Chromosomen in etwa 5% der chromosomal auffälligen Spontanaborte auf. Davon sind ca. 10% auf eine bei den Eltern vorliegende Chromosomenstörung zurückzuführen, was das Risiko für die Geburt eines behinderten Kindes bei einer weiteren Schwangerschaft erhöht.

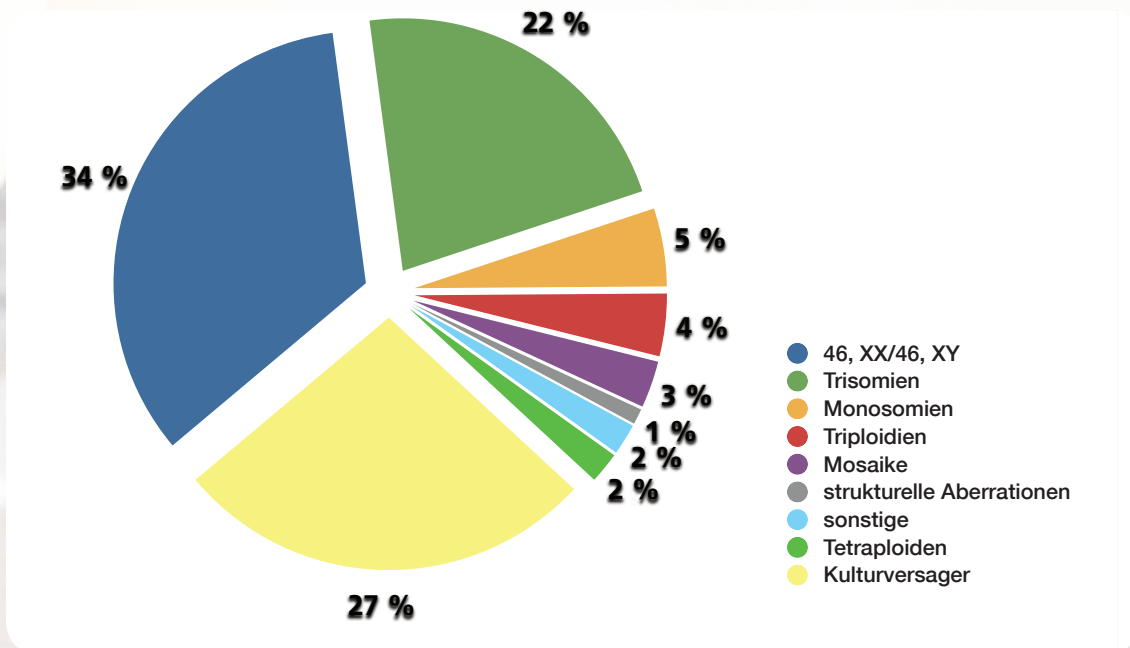


Abb.3: Prozentuale Verteilung der Ergebnisse einer Abortgewebediagnostik mittels konventioneller Chromosomenuntersuchung in insgesamt ca. 950 Fällen. Ebenso wie bei einer kombinierten Untersuchung mit array-CGH und QF-PCR entfällt der größte Anteil der auffälligen Fälle auf die Trisomien, während der Hauptanteil insgesamt von den Normalbefunden (46,XX/ 46,XY) gestellt wird. In gut einem Viertel aller Fälle konnte kein Zellwachstum induziert und damit kein Ergebnis erzielt werden. Solche Ausfälle werden auch als „Kulturversager“ bezeichnet.

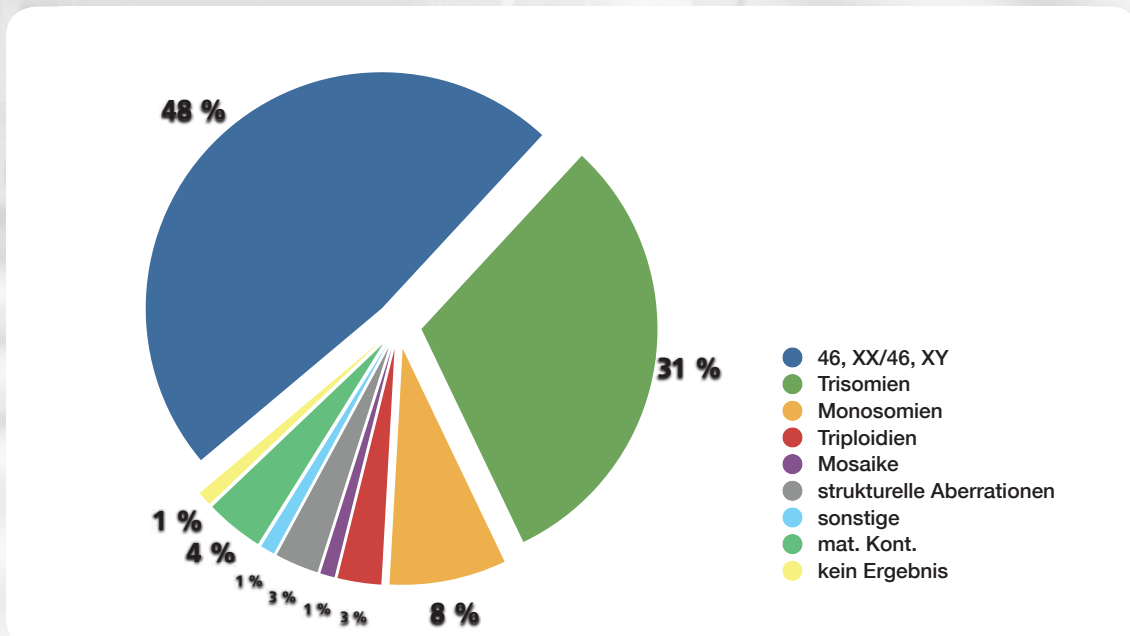


Abb.4: Prozentuale Verteilung der Ergebnisse einer kombinierten Abortgewebediagnostik mittels array-CGH und QF-PCR bei insgesamt ca. 230 Fällen. Den größten Anteil stellen dabei Abortgewebe mit normalem Karyotyp (46,XX/ 46,XY). Die zweitgrößte Gruppe machen Fehlgeburten aus, bei denen eine Trisomie nachgewiesen werden konnte. Die geringste Fallzahl ergibt sich für Mosaik und solche Fälle, die z.B. aufgrund mangelnder DNA-Qualität nicht beurteilbar waren. Grund für die niedrige Anzahl an Mosaikbefunden ist, dass diese generell eher selten sind; zum anderen, dass insbesondere sehr schwache Mosaik mit molekulargenetischen Methoden nicht immer eindeutig nachweisbar sind. Unter „Sonstige“ sind die Fälle zusammengefasst, die nicht eindeutig einer anderen Kategorie zuordenbar sind wie Doppeltrisomien und kombinierte Aneuploidien und Polyploidien. Insgesamt betrachtet weisen über 50% aller untersuchten Abortgewebe eine Chromosomenstörung auf.

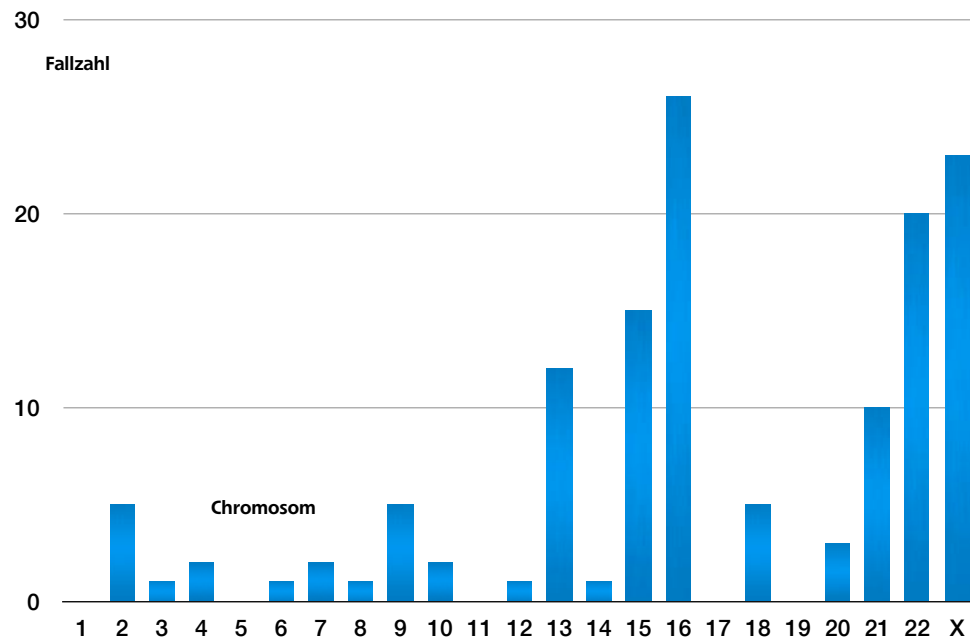


Abb.5: Das Diagramm zeigt die Verteilung der betroffenen Chromosomen bezogen auf die Gesamtzahl aller nachgewiesenen Aneuploidien (Trisomien, Monosomien) in der array-CGH. Die Daten beziehen sich auf einen Gesamtanteil von Aneuploidien mit mehr als 100 Fällen (n=109) bei insgesamt ca. 230 untersuchten Abortgeweben. Der größte Anteil der auffälligen Befunde (ca. 83%) entfällt auf die häufigsten Aberrationen, d.h. auf die Chromosomen 13, 15, 16, 18, 21, 22, sowie das X-Chromosom.

### Besonderheit Gerinnungsstörungen

Ein weiterer genetischer Faktor, der in Zusammenhang mit Fehlgeburten oft untersucht wird, sind die Gerinnungsstörungen. Zu den am häufigsten untersuchten Gerinnungsparametern zählen die Faktor II- und V-Mutationen. Auch Protein C-, Protein S- und Antithrombin III werden untersucht, sowie ein mögliches Antiphospholipid-Syndrom (APS) abgeklärt.

### Zielführende Diagnostik

Bei der Abortdiagnostik kann embryonales oder extraembryonales Gewebe untersucht werden. Geeignet sind kleine Anteile der Extremitäten (z.B. kleiner Zeh), Gewebe aus der Leber, eine Hautbiopsie oder auch fetale Plazentaanteile (Abb. 1 und 2). Formalinfixiertes Gewebe, wie es für histopathologische Untersuchungen verwendet wird, eignet sich für zytogenetische Untersuchungen nicht. Wichtig für eine genetische Untersuchung ist, dass die Gewebeentnahme möglichst unter sterilen Bedingungen erfolgt. Zur genetischen Beurteilung wurde bislang eine Standardchromosomenanalyse durchgeführt. Hierzu mussten vorab

die Zellen des Abortgewebes angezchtet werden. Probleme machten dabei häufig die sogenannten „Kulturversager“. In diesen Fällen kam es zu keiner Zellproliferation, wodurch eine zytogenetische Karyotypisierung nicht möglich ist.

Das Alter des Abortmaterials, Infektionen oder starke bakterielle Kontaminationen des Abortgewebes können eine Kultivierung der fetalen Zellen blockieren. So ist bei ca. 30 bis 50 % aller Proben zur Abortdiagnostik eine Chromosomenanalyse nicht möglich. Durch molekulargenetische Methoden, wie die QF-PCR (quantitative Fluoreszenz-PCR) oder die array-CGH ist es heute möglich, die Abortgewebe-Diagnostik effizienter zu gestalten.

### Quantitative Fluoreszenz-PCR

Bei der QF-PCR Analyse werden chromosomenspezifische DNA-Marker verwendet. In der Routinediagnostik kommen standardmäßig DNA-Marker für die Chromosomen 13, 18, 21, X und Y, sowie in manchen Fällen zusätzlich auch Marker für die Chromosomen 14, 15 und 16 zum Einsatz, womit die häufigsten numerischen Aberrationen abgeklärt werden. Deren Anteil an der Gesamtzahl aller nachgewiesenen Aneuploidien beträgt bereits



83 % (Abb. 4). Eine Untersuchung aller Chromosomen mit der QF-PCR ist zwar prinzipiell möglich, aber aufwendig. Für eine Analyse des kompletten Genoms ist die molekulare Karyotypisierung mit der array-CGH eine bessere Alternative. Da die Ursache meist numerische Chromosomenaberrationen sind, reicht bei einer Untersuchung mit der array-CGH hier eine geringe genomische Auflösung aus.

Eine geringere Auflösung senkt die Kosten für das einzusetzende Verbrauchsmaterial (Reagenzien und Chips) und erlaubt dennoch eine genauere Aussage als die konventionelle Chromosomenanalyse oder die QF-PCR. Gerade bei unbalancierten Chromosomenstörungen ist diese Methode im Vorteil.

Studien haben gezeigt, dass in ca. 2–3 % aller Abortgewebeuntersuchungen Chromosomenaberrationen nachgewiesen werden können, die aufgrund ihrer Größe mit der konventionellen Chromosomenanalyse nicht nachweisbar sind. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Erfassungsquote chromosomaler Störungen bei Fehlgeburten mit der Anwendung der array-CGH deutlich verbessert werden kann. Die Ergebnisse aus allen drei Untersuchungsmethoden sind in Abb. 3-5 dargestellt. So können dadurch, unabhängig von der Vitalität des Abortmaterials, in mehr als 95 % der Fälle aussagekräftige Resultate erzielt werden.

### Sinn einer Abortgewebediagnostik

Welche Vorteile bringt eine Diagnostik von Abortgewebe? Es gibt sowohl den psychologischen als auch den medizinischen Aspekt. So stellt ein spontaner Abort häufig eine starke psychische Belastung der Patientin dar. Eine im Rahmen der genetischen Diagnostik beim Feten nachgewiesene Chromosomenveränderung kann bei der psychischen Verarbeitung, insbesondere wenn bereits im Vorfeld Aborte vorlagen, hilfreich sein. Eine genaue Ursachenabklärung kann auch für die weitere Familienplanung sinnvoll sein, da gerade bei Chromosomenstörungen ein Wiederholungsrisiko angegeben werden kann. Insbesondere bei nachgewiesenen familiären Chromosomenveränderungen besteht ein erhöhtes Risiko für weitere Fehlgeburten oder für ein behindertes Kind.

Daher sollte im Anschluss an eine Untersuchung des Feten auch eine Diagnostik der Eltern erfolgen. Darüberhinaus ist ganz allgemein bei mehr als zwei Fehlgeburten eine Chromosomenanalyse zum Ausschluss einer vererbaren Chromosomenaberration aus dem Blut der Eltern zu empfehlen. Desweiteren sollte eine Genetische Beratung angeboten werden, die bei der Ursachensuche helfen kann. Auch eine psychologische Betreuung kann in manchen Fällen hilfreich sein. Durch eine exakte Ursachenfindung kann zudem bei einer darauffolgenden Schwangerschaft frühzeitig eine entsprechende Diagnostik angeboten werden bzw. über eine Therapie die Prognose für deren Verlauf erheblich verbessert werden. Letzteres gilt jedoch nur, wenn die Fehlgeburt nicht durch eine genetische Ursache ausgelöst wurde.

### Schlussfolgerung

Nicht nur bei Spontanaborten, sondern auch nach einem induzierten Abort, beispielsweise aufgrund eines auffälligen Ultraschalls, kann eine anschließende Untersuchung die zuvor gestellte Verdachtsdiagnose auf ein spezifisches Syndrom hin bestätigen oder eine weiterführende Diagnostik ermöglichen, die zur Ursachenklärung beitragen kann.

*Sonja Dahlum  
Günther Rettenberger*

### Fazit

Eine Abortgewebediagnostik ist sowohl aus medizinischer Sicht als auch aus psychologischer Sicht sinnvoll und zu empfehlen. Durch die Anwendung der array-CGH bei der Abortgewebediagnostik können in mehr als 95 % der Fälle aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden.

# Die Würth-Kunsthalle

„Friede findet man nur

Der Besuch der Würth-Kunsthalle hinterlässt beim Besucher einen bleibenden Eindruck. Bemerkenswert sind nicht nur die ausgestellten Werke, sondern auch die Art, wie sie dargestellt sind – das Museum sozusagen als eine Art Erlebnisraum für Kinder, Jugendliche oder Erwachsene: das „Sehen lernen“, das heißt, genaues Hinsehen, Analysieren, Betrachten und in die Tiefe eines Kunstwerks eindringen, anstelle eines oberflächlichen Konsumierens ist das Grundprinzip der Kunstvermittlung.

## Die Kunsthalle

Die Kunsthalle Würth eröffnete 2001 ihre Pforten. Sie wurde vom Architekten Henning Larsen auf dem ehemaligen Areal der Löwenbräu inmitten der Schwäbisch Haller Altstadt errichtet. Das Gebäude ist dreigeschossig angelegt und integriert sich vorzüglich in die Architektur der mittelalterlichen Stadt. Gefertigt aus massivem Beton und verziert mit Muschelkalk aus der Region zeigen sich spannende Effekte der Halle im Sonnenlicht. Räume verschiedener Größen bieten auf einer Gesamtfläche von etwa 2650m<sup>2</sup> Platz für kleine wie große Ausstellungen.

## Aktuelle Ausstellung: Waldeslust

Da das Jahr 2011 von der UNO zum „Jahr des Waldes“ erklärt wurde, läuft zur Zeit in der Kunsthalle Würth in Schwäbisch Hall die Ausstellung „Waldeslust“. Ziel dieser Ausstellung ist es, sich mit den verschiedenen kulturellen Aspekten des deutschen Waldbewusstseins auseinanderzusetzen. Vom 07.11.2011 bis zum 15.04.2012 kann der Besucher der Kunsthalle u.a. Werke von Cranach bis Hockney zum „Mythos Wald“ betrachten. Bei insgesamt rund 100 Werken aus der Sammlung Würth zum Thema Wald ist es nicht verwunderlich, wenn man sich bei einem Besuch zunächst fragt, was genau man bei diesem Thema erwarten kann, hat man doch bei dem Begriff „Wald“ zunächst nur ein paar braun-grüne Bäume vor Augen. Viele nachchristliche Jahrhunderte lang galt die Natur in der Vorstellung der Germanen als kosmisches Ordnungsgefüge (Weltenbaum), als magischer Ort ihrer Götter – dieser Mythos wird schon vom römischen Gerichtsschreiber Tacitus (1. Jh. n. Chr.), der in seinem Werk „Germania“ das Land mit folgenden Worten beschrieb, aufgegriffen: „Das Land zeigt zwar im Einzelnen einige Unterschiede, doch im Ganzen macht es mit seinen Wäldern einen schaurigen, mit seinen Sümp-



© Christo, Verhüllter Baum – Projekt für das Museum Würth, (1994), Foto: André Grossmann

## in den Wäldern...“ Michelangelo

fen einen widerwärtigen Eindruck.“ Ein Beispiel für die Verbindung und die heilige Bedeutung des Waldes bietet der Cheruskerfürst Arminius, der verschiedene germanische Stammesführer auf einem Thingplatz mitten im Wald zu einem gemeinsamen Vorgehen gegen die Römer eingeschworen hat. Besagter Aufstand ging dann als „Schlacht im Teutoburger Wald“ in die Geschichte ein. Was davon Historie und was Verklärung ist, ist bis heute allerdings nicht zweifelsfrei geklärt.

### Mythos Wald

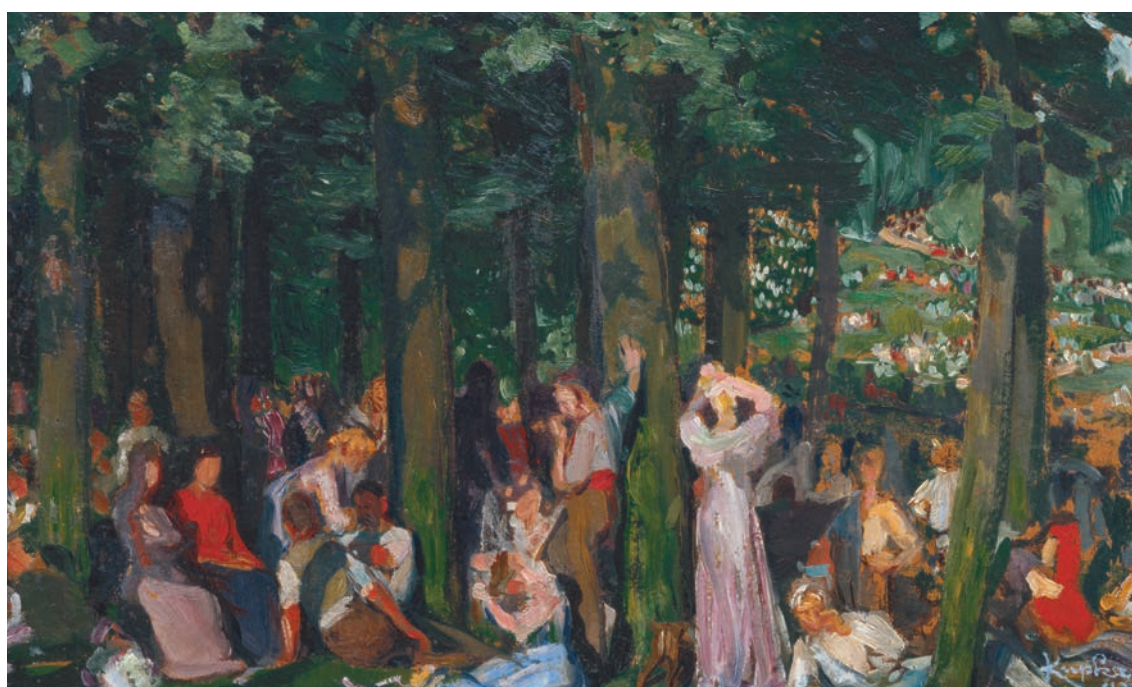
Nach der Christianisierung verlor der Wald viel von seiner mythischen Bedeutung und diente vom Mittelalter bis hin zum 19. Jahrhundert vorwiegend als Rohstofflieferant. Ändern sollte sich dies erst wieder mit den Romantikern des 19. Jahrhunderts. So z.B. mit Eichendorff, der immer wieder den „rauschenden Wald“ beschwor. Von den Romantikern um Jacob Grimm herum wurden Tacitus' Berichte außerdem als wahrhaftige historische Quelle verstanden und bis in die erste Hälfte des 20. Jahrhunderts von Germanisten, Volkskundlern und Lehrern als historische Tatsache vermittelt. Damit wurde „Germania“ zum fest verankerten Ursprungsmythos – als magischer, spukender

und göttlicher Ort der Deutschen. Der Begriff der „deutschen Eiche“ wurde auch in jener Zeit geboren. Diese Verklärung des deutschen Waldes fand dann in der Zeit des Nationalsozialismus seinen traurigen Höhepunkt. So war es Göring, dem folgendes Zitat zugeschrieben wird:

„Wenn wir Deutschen durch den Wald gehen, erfüllt uns der Wald mit einer ungeheuren Freude an Gottes herrlicher Natur.“

### Waldromantik im Wandel

Die Waldeslust verlor in der Nachkriegszeit seine romantische Verklärung und fand dann eher in banalen Heimatfilmen, wie z.B. „Der Förster im Silberwald“ seine zeitgenössische Würdigung. Erst in den 1970ern gewann der Wald mit der Thematisierung des Waldsterbens wieder an Bedeutung. Doch nicht nur der Begriff des Waldsterbens, der seinen Einzug sogar ins Englische und Französische hielt, sondern auch Begriffe und Redewendungen wie „aus gutem Holz geschnitzt sein“ oder „der Apfel fällt nicht weit vom Stamm“ zeigen, wie „verwurzelt“ die Deutschen mit ihren Wäldern sind und wie hoch der Identifikationsgrad mit dem heimischen Baumbestand ist.



© Frantisek Kupka, Le bois de Boulogne, (1906), Foto: Volker Naumann



© Alex Katz, Wiese 2, (2007), Foto: Paul Takeuchi

### Impressionen der Ausstellung

Tatsächlich gibt es für Kunstliebhaber jedweder Art etwas zu bestaunen: sei es z.B. das moderne, abstrakte Gemälde eines Baumstamms von Markus Lüpertz; das impressionistische, schwermütige „Blick auf Zeeland“ von Paul (passender Name!) Baum oder sogar dreidimensionale Projekte wie der „verhüllte Baum“ von Christo oder Katrin Siebecks außergewöhnliche Darstellung des Waldes aus industriellen Materialien: Hier werden u.a. schwarze Nylonstrümpfe zu einem dunklen Wald und aus Müll gebaute Biotope wirken fast lebendig. Das weitläufige Spektrum der hier gezeigten Aspekte reicht von diversen Schöpfungsmythen über die genuin deutschen Vorstellungen vom »Heiligen Hain« als Ursprungsmythos der Deutschen und die Waldromantik des Biedermeier bis hin zu Vorstellungen vom Wald als finsternem Ort von Außenseitern, die sich u.a. in deutschen Märchen tradiert haben. Auch das Phänomen des Stadtparks findet sich in der Ausstellung wieder; ebenso wie der die äußere Realität transzendierende Urwald der Expressionisten oder der geheimnisvolle und abgründige Wald der Surrealisten.

### Kunst mal anders

Eines der spannendsten und erlebnisreichsten Projekte kommt zweifelsfrei von Barbara Herolds: ihre interaktive Computeranimation „Linde“ nähert sich spielerisch dem Wesen des Baumes an; beim Durchschreiten einer Lichtschranke wird die auf einer Projektionsfläche erscheinende computeranimierte Linde dazu veranlasst, ihre Blätter abzuwerfen. Das Auge wird nicht müde, bei diesem anregenden Waldspaziergang auf neue Blickwinkel, Licht- und Schattenspiele und skulpturale Besonderheiten zu reagieren.

### Ausblick

All diese durchaus markanten künstlerischen Positionen zum Wald stellen einen überaus gelungenen künstlerischen Einstand in den Herbst dar und sind jedem Kunst- und Naturliebhaber ans Herz gelegt. Die Reise nach Schwäbisch-Hall lohnt sich für Besucher aller Altersklassen und lädt zum Bestaunen von Kunst in allen Facetten ein.

*Patrizia Darstein*



© Lovis Corinth, Sonne im Buchenwald, (1917)



© Lucas Cranach, Adam und Eva – Sündenfall, (1546),  
Foto: Volker Naumann

### **Kunsthalle Würth**

Lange Straße 35  
74523 Schwäbisch Hall

Öffnungszeiten:

Täglich 11 – 18 Uhr.

24. und 31. Dezember sowie während des Umbaus  
der Wechselausstellungen geschlossen.

25. und 26. Dezember sowie Neujahr von 12 bis 17  
Uhr geöffnet.

Die Kunsthalle Würth ist barrierefrei zugänglich.

Telefon 0791 94-6720  
Telefax 0791 94-67255  
kunsthalle@wuerth.com  
www.kunst.wuerth.com

### **Information**

Im Jahr 2001 wurde von Reinhold Würth, dem Grün-  
der der Unternehmensgruppe Würth, die Kunsthalle  
Würth in Schwäbisch Hall ins Leben gerufen. Die  
Kunstsammlung Würth zählt heute zu den bedeu-  
tendsten Sammlungen der Kunst des 20. und 21.  
Jahrhunderts in Deutschland.

### **Restaurant-Tipp**

Wer nach dem Besuch der Kunsthalle Hunger ver-  
spürt, der sollte einen Abstecher in den Landgast-  
hof Adler in Rosenberg machen. Hier findet man  
eine gute regionale Küche mit Produkten aus der  
Region. Die Gerichte wechseln kontinuierlich und  
man findet für jeden Geschmack etwas.

Anschrift:

Landgasthof Adler  
Ellwanger Straße 15  
73494 Rosenberg  
Telefon 07967 513

# Paris – je t'aime Le Marais

Es gibt wohl verschiedene Gründe eine Reise nach Paris anzutreten. Ein romantisches Wochenende, ein bezaubernder Kulturausflug, ein ausgedehnter Shoppingtrip... Doch allen wird eines gemeinsam sein: Paris verzaubert! Und ganz besonders das Marais ...

Begeben wir uns also auf diese Reise – und zwar mit dem TGV. Aus München, Ulm und Stuttgart ist Paris sehr angenehm mit dem Zug zu erreichen. Das bietet einige Vorteile gegenüber dem Flugzeug. Bucht man früh genug, kommt man sehr preiswert davon. Man kann gemütlich sitzen bleiben, die vorbeiziehende Landschaft, Dörfer und Kühe betrachten, sich einem Buch widmen und sogar einen Zwischenstopp im wunderschönen Straßbourg einplanen. Doch dazu ein andermal. Heute zieht es uns nach Paris. Und auch der TGV scheint das zu verstehen. Denn kaum über der Grenze, zieht er an. Seinen Geschwindigkeitsweltrekord von 574,8 km/h erreicht er natürlich nicht, aber dennoch wird in Frankreich zumindest auf den Schienen mit bis zu 320 km/h deutlich schneller gefahren.

## Der erste Eindruck

Man scheint kaum eingestiegen zu sein und plötzlich findet man sich mitten in Paris am Gare du Est wieder. Von dort sind es nur wenige Taximinuten zum Eiffelturm, den Champs-Élysées, dem Louvre, der Nôtre-Dame... Auf unserem Trip lassen wir die klassischen Touristenattraktionen aber aus und beginnen erstmal mit einem schönen Pariser Brunch im Cafe Charlot im 3. Arrondissement, dem Marais.

## Das Marais

Paris besteht aus 20 Stadtbezirken, den Arrondissements, die sich spiralförmig um das Herz der Stadt, die Île-de-la-Cité mit Nôtre-Dame, anordnen. Das Marais, das alte jüdische Viertel, umfasst das dritte und vierte Arrondissement und ist ein sehr ursprüngliches Viertel, welches die umfassende Stadtmodernisierung nach Baron Haussmann beinahe unverändert überlebt hat. So findet man hier statt der übersichtlichen Boulevards noch kleine Gässchen, verwinkelte Plätze und windschiefe Handwerkshäuser. Heute findet sich hier ein angenehmer Mix aus Künstler- und Schwulenszene, jüdischem Flair und alternativen Pariser Bürgern.



Ein Straßenzug in Marais. Bild: Laura Mehnert

# aime! — je t'adore!

## Der Markt

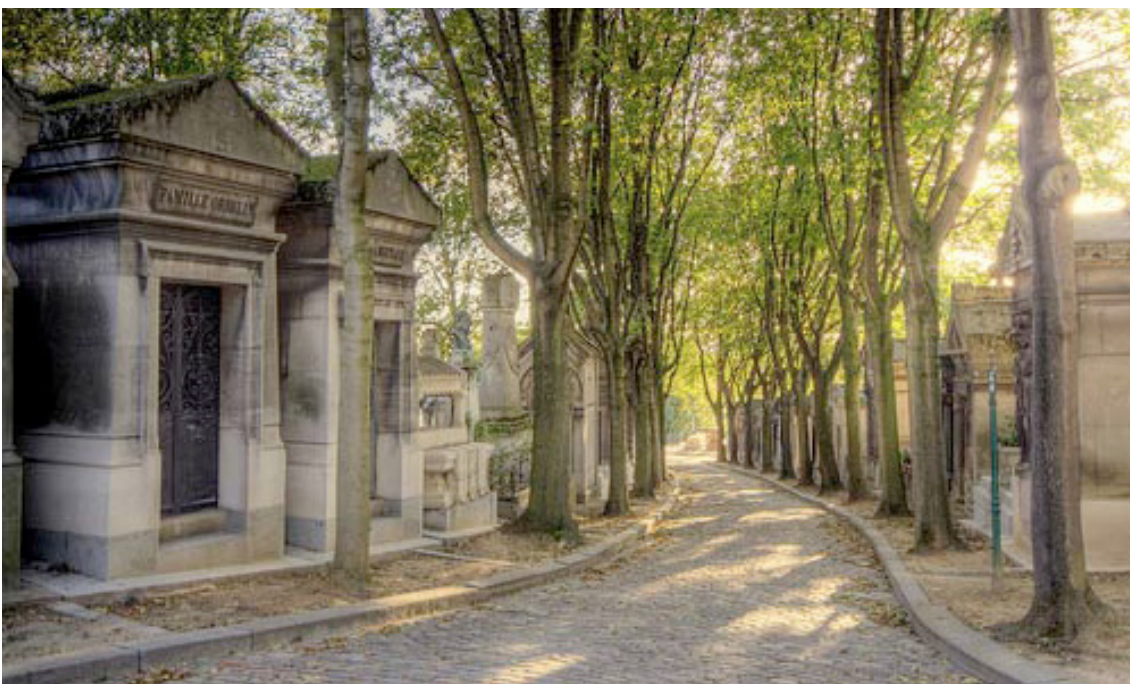
Nach unserem sonnigen, französischen Brunch möchte man am Liebsten gleich auf dem Markt gegenüber, dem Marché des enfants rouge, eine marokkanische Tajine verspeisen. Läuft man die Rue des Archives oder die Rue Vieille du Temple in Richtung Seine kommt man abwechslungsweise an kleinen Boutiquen oder winzigen Galerien vorbei. Und jede ist ein kurzer Besuch wert. Alternativ kann man gegen Osten gehen und im Konzept Store Merci stundenlang französische Vintage- und Designermode, antike Bücher bis hin zu Möbeln bestaunen. Von hier aus ist es nicht mehr weit zum Friedhof Père Lachaise, dem größten Friedhof in Paris und gleichzeitig einem der schönsten Friedhöfe der Welt. Hier kann man dem Trubel der Pariser Strassen ein wenig entrinnen und viele bekannte Namen auf den Grabsteinen entdecken: Gertrud Stein, Victor Hugo, Frédéric Chopin, Molière, Edith Piaf, Jim Morrison und nicht zu übersehen: Oscar Wilde.

## Picasso Museum

Nun ist es fast schon wieder Zeit für eine Stärkung. Diese finden wir, nach einem kleinen Abstecher im Picasso Museum auf der Rue des Rosiers. In dieser Gasse mitten im Marais reihen sich koschere Bäckereien und Fallafelläden aneinander. Möchte man sich setzten, gibt es Humus und Pita im Chez Marianne, möchte man weitergehen, gibt es den weltbesten Fallafel vom L'As du Fallafel auf die Hand.

## Village St. Paul

Auf dem Place des Vosges kann man nun auf einer Parkbank die Sonne genießen. Läuft man weiter Richtung Süden, überqueren wir die Rue de Rivoli und gelangen in das Village St. Paul, einem bezaubernden Stadtviertel direkt an der Seine. Hier findet sich auch das Maison Européenne de la Photographie, welches immer wieder mit wechselnden Ausstellungen überrascht. Und endlich kommen wir an der Seine an!



Friedhof Pere Lachaise. Bild: Laura Mehnert

### Zur Seine

Überquert man den Fluss auf der Pont Marie, gelangt man auf die kleinere, ruhigere der zwei Seine Inseln: die île-St.Louis. Da sich die Kirche lange Zeit gegen eine Urbanisierung wehrte, wurde die Insel erst spät urbanisiert. Heute scheinen die Wohnungen leer zu stehen. Grund dafür ist wohl, dass es sich sehr oft um unbezahlbare Appartements handelt, die von ihren, oft aus dem Ausland stammenden, Besitzern nur selten aufgesucht werden.

### Nôtre-Dame

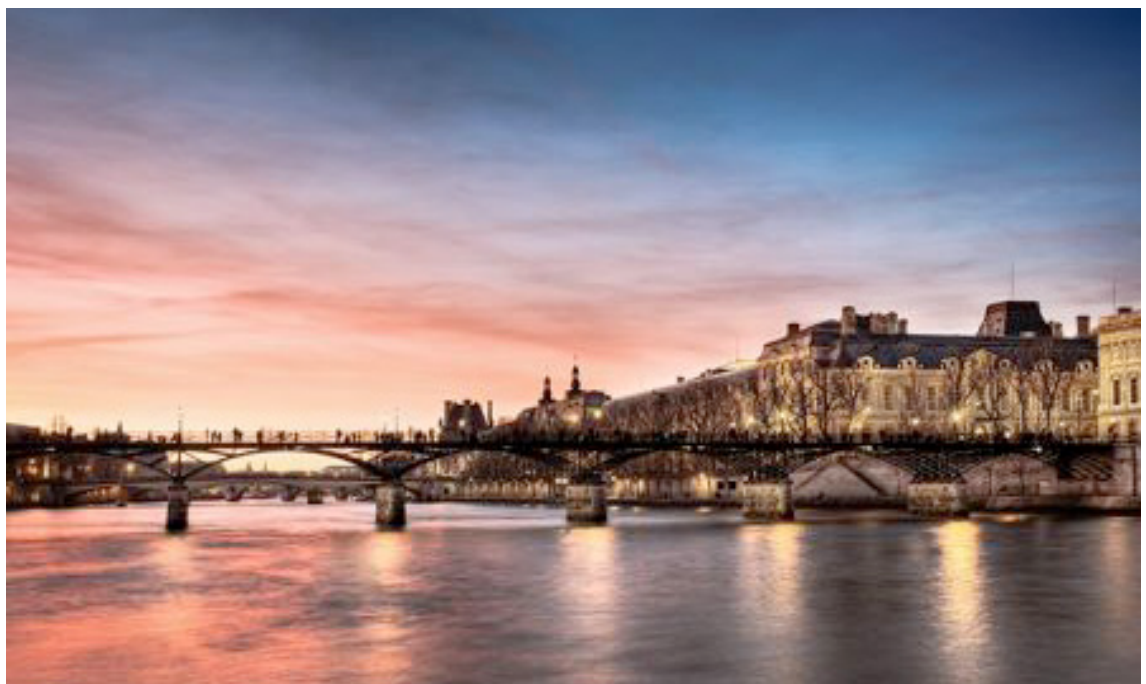
Über die Point-St.Louis gelangen wir auf die grössere île-de-la-Cité und nähern uns nun doch einer grossen Touristenattraktion: der Nôtre-Dame. Die Kathedrale wurde in den Jahren von 1163 bis 1345 errichtet und ist somit eines der frühesten gotischen Kirchengebäude Frankreichs. Wir begnügen uns mit der fast schöneren Außenansicht und laufen hinter der Kirche über ein kleines Brückchen – so gelangen wir nun auf das linke Seine-Ufer, dem Rive gauche. Gehen wir entlang der Seine bis ans Ende der île-de-la-cité, erreichen wir die 238m lange Pont Neuf, die älteste noch erhaltene Brücke in Paris. Doch von den 37 Brücken der Pariser Innenstadt nehmen wir nicht diese, sondern die nächste, um wieder ans rechte Seine-Ufer, dem Rive droite zu gelangen: Die unbefahrene Pont-des-arts. Da die Sonne nun schon fast untergeht

und die Stimmung in der Stadt der Liebe bezaubernd ist, versammeln sich hier Liebespärchen, junge Leute und Musiker mit Wein, Baguette und Käse und genießen die Stadt bei Sonnenuntergang. Von hier aus sieht man sogar den Eiffelturm, der immer mehr zu strahlen beginnt. Wartet man bis zur vollen Stunde, fängt er für einige Momente an zu glitzern. Nehmen wir uns diesen Moment, lassen den Tag Revue passieren und es wird uns bewusst, dass wir in der bezauberndsten Stadt der Welt angekommen sind.

### Wieder zurück im Marais

Diesen Tag wollen wir, zurück im Marais, in einem kleinen, gemütlichen Restaurant ausklingen lassen, dem Colimacon. Hier gibt es traditionelle, gehobene französische Küche, gute Weine und fast nur einheimische Gäste, die sich hier für ein ausgedehntes Abendessen mit viel Konversation und Wein treffen. In Frankreich wird weder nur ein einziger Gang gegessen – und wohl noch seltener nur eine Flasche Wein. Es wird also ein langer gemütlicher Abend, mit dem wir unsere kleine Reise durch Paris beenden. Und wer noch nicht totmüde und überglücklich in das nahe gelegene, versteckte Hotel Bourg-Tibourg schwankt, der findet auf dem Weg dahin in der Bar Petit Fer à Cheval oder gegenüber im La Belle Hortense, einem Buchladen mit Bar, noch einen guten Rotwein.

*Laura Mehnert*



Brücke Pont Des Arts Large. Bild: Laura Mehnert





Wahrzeichen Nôtre Dame. Bild: Laura Mehnert

# filmtipps

## Von offen zu ...

### Monica und David (2009) Alexandra Codina

Monica und David ist ein US-Amerikanischer Spielfilm aus dem Jahr 2009. Das junge Paar ist gerade dabei, zu heiraten. Die Zeremonie ist romantisch, fast wie aus einem Hochzeitsmagazin entsprungen. Was der Zuschauer zunächst nicht weiß: Dass die junge Frau und ihr Freund sich das Jawort geben, ist außergewöhnlich, denn beide haben das Down-Syndrom. Die Cousine der Braut, Alexandra, hat einen Film über das erste Ehejahr der beiden gedreht. Die Kamera ist überall dabei: bei der Jobsuche und beim Umzug, sie dokumentiert Monicas Ordnungsfimmel und Davids Eifersucht.

Dabei herausgekommen ist ein intimes, unverkrampftes Porträt zweier Menschen, die ihr eigenes Leben gestalten – auch wenn sie immer auf fremde Hilfe angewiesen sein werden. Der Film war Bestandteil des von der Aktion Mensch initiierten, bundesweiten Festivals „über Mut“ und zeigt, ohne auf die „Mitleids-Schiene“ zu geraten, dass erwachsene Menschen mit Downsyndrom eine Ehe schließen – was viel zu selten vorkommt. Die Kamera fing jedoch nicht nur das Leben von Monica und David auf, auch in die jeweiligen Familien bekam man Einsicht – und erfuhr von den Beweggründen der Eltern, von all den Dingen, die sie für ihre „Kinder“ tun, auch wenn diese inzwischen erwachsene Menschen sind – aber eben mit Down-Syndrom. Durch viele Nahaufnahmen, ohne Worte und Erklärungen, kommt man den Personen langsam näher. Ein spannender und offener Film über den Wunsch, dass es dem eigenen Kind so gut wie nur irgendwie möglich geht, wie genau das auch so manches verhindert – aber auch möglich macht.

*Patrizia Darstein*



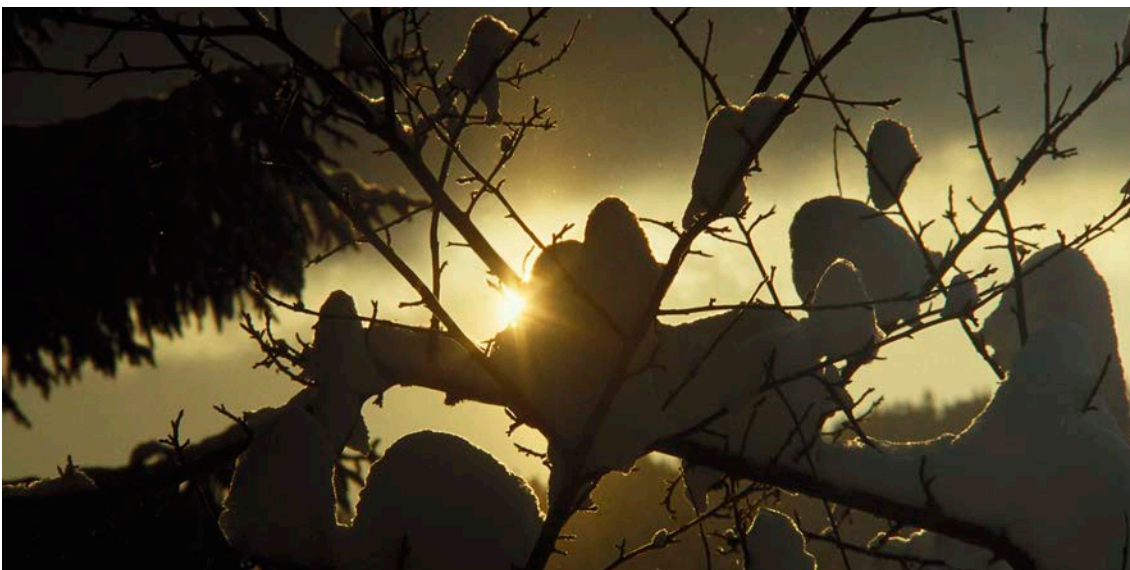
## ... romantisch

Un coeur en hiver – Ein Herz im Winter  
(1992)  
Claude Sautet

Ein Herz im Winter – eine Dreiecksgeschichte um zwei Geigenbauer und eine Violinistin, von Claude Sautet aus dem Jahr 1992. Der Film erzählt von 2 befreundeten Geigenbauern, dem introvertierten und zurückgezogenen Stéphane (Daniel Auteuil) und dem komplett gegenteiligen, lebenslustigen Maxime (André Dussollier). Als Maxime eines Tages mit seiner neuen Geliebten, einer erfolgreichen Violinistin namens Camille (Emmanuelle Béart) in der Werkstatt auftaucht, betrachtet Stéphane die Verbindung zunächst äußerst skeptisch, denn er selbst glaubt nicht mehr an die Liebe. Dennoch ist er fasziniert von Camille und nähert sich ihr an. Nachdem sie zunächst irritiert und befremdet reagierte, entwickelt auch Camille mit der Zeit starke Gefühle für Stéphane – doch genau zu dem Zeitpunkt offenbart er seine Gefühllosigkeit und Kälte: er stößt sie zurück. Es wird nicht erklärt, warum er plötzlich zurückweicht, aber dieses absonderliche Verhalten ist das eigentliche Thema des Films. Camille versucht verzweifelt, ihn für sich zu gewinnen, scheitert aber an seiner Ablehnung. Camille kehrt zu Maxime zurück, der die Freundschaft mit Stéphane gebrochen hat. Als Stéphane jedoch nun seinerseits die Violinistin aufsucht und ihr erklären möchte, dass er an sich selbst verzweifelt,

bleibt Camille abweisend. Stéphane steht sich mit seiner Art im Prinzip die ganze Zeit über selbst im Weg – er möchte sich erklären, möchte „normal“ sein, schafft es aber nicht. Inzwischen stirbt mit ein langjähriger Freund von Stéphane und Maxime, Lachaume, der besonders für Stéphane eine Art Mentor und väterlicher Freund war. Zudem zieht seine gute Freundin, Hélène, in die Provinz, um zu heiraten – Stéphane vereinsamt zunehmend. Einige Monate später haben Stéphane und Maxime wieder oberflächlichen Kontakt, sie treffen sich in einem Café. Auch Camille ist anwesend, die von ihrem Liebeskummer geheilt ist und freundlich mit Stéphane umgeht. Die Schlussequenz zeigt Camille, die, als Camille mit Maxime davonfährt, Stéphane aus dem Auto heraus einen Blick zuwirft – ein möglicher Neuanfang? Regisseur Claude Sautet inszeniert ein sensibel erzähltes Gefühlsdrama um einen verschlossenen Einzelgänger. Nicht zuletzt dank der Musik von Maurice Ravel ist der Film ein Erlebnis; Sautet lässt trotz aller emotionalen Abgründe Raum für Stille und lässt teilweise einfach Bilder wirken. „Ein Herz im Winter“ gewann 1992 auf den internationalen Filmfestspielen von Venedig den FIPRESCI-Preis und einen Silbernen Löwen; außerdem 1993 zwei Césars. Hauptdarsteller Daniel Auteuil erhielt im selben Jahr einen „David“ und den Europäischen Filmpreis.

*Patrizia Darstein*



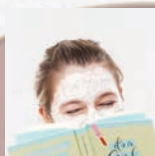
# buchtipps

## Von der Moderne ...



Richard Dawkins (Autor)  
Der Gotteswahn

Verlag: Ullstein,  
Taschenbuch: 9,95 EUR



Mit „Der Gotteswahn“ hat der Evolutionstheoretiker Richard Dawkins, der an der Universität Oxford lehrt, bereits 2006 gewissermaßen die „Bibel“ des wissenschaftlich begründeten Atheismus vorgelegt. Dawkins ist kein Eiferer, der aus persönlichen oder emotionalen Gründen wider das Christentum antritt. Im Gegenteil, er versucht, alle Irrationalität in der Argumentation auszuschließen und präsentiert Fakten. Warum hat sich das Leben auf der Erde so entwickelt, wie man es heute kennt? Hat eine schöpferische und dann lenkende Hand etwas geschaffen, das wir nur als höheren Willen anerkennen können und der wir demnach Verehrung schulden? „Der Gotteswahn“ zeigt, in Fortführung von Dawkins' Bestseller „Das egoistische Gen“ die stringente Entwicklung höher-

wertigen Erbgutes zu neuen Lebensformen, ohne dahinter einen „Spiritus rector“, einen lenkenden Geist, vermuten zu müssen. Die Notwendigkeit der genetischen, von Darwin erstmals dargelegten Entwicklung zur Anpassung an die äußeren Umstände, ist der Motor dieser über Jahrmillionen dauernden Veränderung vom Einzeller zum Homo sapiens. Nun ist es aber nicht so, dass hier ein kalter Wissenschaftler rechnet und menschliche Gefühle ignoriert. Gibt es nicht die Liebe und den Hass, die ohne tieferen Sinn Handlungen provozieren und die mitnichten der reinen Zweckmäßigkeit der Natur folgen? Ist nicht das Denken allein – mit der berühmten Formel von Descartes „Ich denke, also bin ich“ ein Beleg für etwas, das außerhalb naturwissenschaftlicher Gesetzmäßigkeiten existiert? Religion und damit alle irrationalen Gefühle und Gedanken sind eine Form, das Leben zu bewältigen, ein Nebenprodukt, wie Dawkins schreibt, das „darwinistische Lebensvorteile“ verspricht und auf Überlieferung basiert. Streng genommen ist also Religion auch eine Ausprägung des genetischen Egoismus, seine Erbinformation zu erhalten: Indem sie fiktiven Sinn erzeugt, erhält sie den Lebenswillen, auch wenn es keine Belege für ihre Wahrheit gibt. Man muss weder Atheist noch religiös sein, um aus Dawkins Buch erhellende Einsichten zu gewinnen; allein das Gedankenspiel lohnt die Lektüre. Ob man am Ende überzeugt ist, dass viele Menschen einem Gotteswahn verfallen sind – und das gilt für alle Religionen –, oder ob man bei der Überzeugung bleibt, dass Säuren und Basen in bestimmten Kombinationen die Welt bestimmen oder ob man glaubt, dass der Finger Gottes den Menschen zum Leben erweckt hat, ist dabei zweitrangig. Die Lektüre ist allemal ein Gewinn.

*Christoph Wartenberg*



## ... zur Klassik

Ernest Hemingway (Autor):  
Paris, Ein Fest fürs Leben (2011)

Verlag: rororo,  
Taschenbuch: 19,95 EUR

„Ich hab' noch einen Koffer in Berlin“, heißt ein Schlager von Marlene Dietrich und Ernest Hemingway hatte noch einen Koffer in Paris, den er 1956 im Keller des Hotels Ritz wiedergefunden hat. Die darin enthaltenen Aufzeichnungen sind die Grundlage für Hemingways letztes, erst nach seinem Freitod erschienenen Buch „Paris – Ein Fest fürs Leben“ („A Moveable Feast“), das inhaltlich zu Hemingways literarischen Anfängen zurückkehrt. Das autobiografische Parisbuch versetzt den Leser in die englischsprachige Kulturwelt im Paris der 20er Jahre. Der Autor ist noch ein unbekannter Journalist und Verfasser von Kurzgeschichten, der oftmals von Luft und Liebe lebt und feststellt, dass Hunger auch die künstlerischen Sinne schärft. Aber in seinem Umfeld verkehren einige der später berühmten Namen der Literatur, James Joyce („Ulysses“), Ezra Pound („Cantos“), Scott Fitzgerald („Der große Gatsby“), Ford Madox Ford („Die allertraurigste Geschichte“) oder die große Dame des Kultursalons in der Rue de Fleurus: die Autorin, Verlegerin und Kunstsammlerin Gertrude Stein. Stein, die den Ausdruck von der „verlorenen Generation“ (Lost Generation) der Teilnehmer des ersten Weltkrieges prägte, war die literarische Mentorin Hemingways, die ihn dazu bewegte, den Journalismus aufzugeben und sich als Schriftsteller zu versuchen. Später kam es jedoch zum Streit wegen einer literarischen Fehde. Eine der berühmtesten Buchhandlungen der Welt, Sylvia Beachs „Shakespeare and Company“ in der Rue de l'Odéon, die ein Anlaufpunkt für alle englischsprachigen Schriftsteller im Paris der 20er Jahre war und die einen der größten Klassiker der Moderne, den „Ulysses“ von James Joyce erstmals verlegt zu haben, weil kein anderer Verlag es drucken wollte, spielt auch eine prominente Rolle in Hemingways Erinnerungen. Das Buch hat den Reiz, dass es viele der darin erwähnten Orte, Lokale und Viertel noch heute gibt und der Besucher von Paris auf den Spuren der literarischen Moderne wandeln kann. Allerdings sollte man sich vor Augen halten: Sehnsüchte erzeugen immer falsche Bilder. Paris - die Stadt der Liebe, der Kunst und Kultur, der Schönheit - ein Mythos ist

fast unzerstörbar. Vieles vom Paris der 20er hat heute den ursprünglichen Charme verloren. Paris ist eine im ständigen Wandel begriffene Millionenstadt. Wer die Atmosphäre eines Toulouse-Lautrec oder Künstlerviertel am Montmartre sucht, wird enttäuscht sein und auch Hemingways Paris ist natürlich längst Vergangenheit. Paris – in dem man zu Hemingways Zeiten zumindest als Amerikaner noch mit den Finanzmitteln der Bohème leben konnten – ist eine der teuersten Städte der Welt und für aufstrebende, mittellose Künstler praktisch unbezahlbar. Dennoch vermittelt „Ein Fest fürs Leben“ („Paris is a moveable feast“ sagte Hemingway zu seinem Freund und Biografen A.E. Hotchner) die anregende Stimmung des Künstlerlebens, die Eifersüchteleien und diversen Nöte, die Hoffnungen und Enttäuschungen einer Weltmetropole der Kultur und ist damit eine wunderbare Begleitlektüre für ein verlängertes Wochenende unter dem Eiffelturm.

*Christoph Wartenberg*



Copyright Rowohlt Verlag

## Brain teaser

# Einlagen

## das rätsel

Sie haben erst vor 2 Monaten Ihre neue Praxiseinrichtung bekommen. Leider funktioniert noch nicht alles richtig. Auch heute klemmen die Schubladen, so dass man zwar etwas herausholen kann, man sieht aber nicht vorher was. Leider genau in dem Moment, als Sie für einen Patienten aus besagter Schublade dringend zwei sterile Einlagen entnehmen wollten. Sie wissen nur: es sind zwei Varianten davon in der Schublade, die Sie allerdings beim Patienten niemals mischen dürfen. Welchen Typ Sie verwenden ist jedoch egal. Sie können aber erst nach der Entnahme aus der Schublade sehen, welche Variante Sie in der Hand halten. Ihre Helferin weiß nur, dass von der Variante „Steri-Plus“ insgesamt 150 Stück einzeln verpackt in der Schublade liegen und von der Variante „Steri-komplex“ genau 120 Stück, auch jeweils einzeln verpackt.

### Frage

Wie viele einzeln verpackte Einlagen müssen Sie aus der Schublade entnehmen, damit Sie zu 100% zwei zusammengehörige Varianten in der Hand halten?

**Die Lösungen finden Sie hier:**

[www.genetikum.de/raetsel](http://www.genetikum.de/raetsel)



www.genetikum.de

## Impressum gen.ial

**Name:** gen.ial – Magazin für Humangenetik. **ISSN:** 1869-439X. **Herausgeber:** genetikum® – Genetische Beratung & Diagnostik, Wegenerstr. 15, 89231 Neu-Ulm, [www.genetikum.de](http://www.genetikum.de), [info@genetikum.de](mailto:info@genetikum.de). **Chefredaktion:** Dr. med. Karl Mehnert. **Redaktion:** Dipl.-Biol. Petra Freiling, MBA, Telefon 0731/98490-0. **Verlag:** Deutsches Zentrum für Medizinmarketing, Abt. Verlagswesen, Haintalstraße 5, 60437 Frankfurt am Main, [www.medicinmarketing.org](http://www.medicinmarketing.org), Verlagsnummer ISBN 3-939065. **Autoren dieser Ausgabe:** Prof. Dr. med. Horst Hameister, Dr. med. Eva Rossier, Dipl.-Biol. Sonja Dahlum, Dr. biol. hum. Günther Rettenberger, Dipl.-Biol. Petra Freiling, MBA, Dr. biol. hum. Dieter Gläser, Patrizia Darstein, Laura Mehnert, Christoph Wartenberg. **Lektorat:** Patrizia Darstein, Dipl.-Übers. Daniela Cramer. **Erscheinungsweise:** 2x jährlich. **Druckauflage:** 5000. **Abonnement:** Einzelheft 8 € inkl. MwSt. und Porto. Für Kunden des genetikum® ist das Abonnement auf Anfrage kostenlos. Wenn Sie das Magazin beziehen möchten, wenden Sie sich bitte an Frau Dipl.-Biol. Petra Freiling, MBA, unter 0731/98490-16.

Verantwortlich für die Artikel sind die Autoren selbst. Alle Urheberrechte beachten. Hinweise auf Produkte, die keinen Vermerk zu Urheberrechten haben, können dennoch rechtlich geschützt sein. Kopien und Vervielfältigungen sind nur mit ausdrücklicher Genehmigung des genetikum® und des Deutschen Zentrums für Medizinmarketing gestattet.



genetikum | Wegenerstraße 15 | 89231 Neu-Ulm

## gen.iale ausblicke

In der nächsten Ausgabe von gen.ial werden neue spannende Themen darin enthalten sein.

Wir freuen uns über eine Rückmeldung, wie Ihnen dieses Magazin gefallen hat. Bitte schicken Sie Vorschläge und Anregungen direkt an Herrn Jens Stadler ([jens.stadler@medizinmarketing.org](mailto:jens.stadler@medizinmarketing.org)).

Die Themen der nächsten Ausgabe:

- ⊗ **Aktuelles rund um die genetische Beratung**
- ⊗ **Stand der humangenetischen Diagnostik**
- ⊗ **Interessante Fallbeispiele aus der Gynäkologie, Pädiatrie und Neurologie**
- ⊗ **Interessante Film- und Buchtipps**
- ⊗ **Tipps aus der Region**
- ⊗ **Und vieles mehr ...**