

Aus dem Institut für Humangenetik  
der Universität Würzburg  
Vorstand: Professor Dr. med. Holger Höhn

---

**Genetisch bedingte und genetisch mitbedingte Erkrankungen im  
Krankengut einer Allgemeinarztpraxis**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
Michael Rost  
aus Gütersloh

Würzburg, im Februar 2004

Referent: Prof. Dr. med. H. Höhn

Koreferent: Prof. Dr. med. T. Grimm

Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 07.05.04

Der Promovend ist Arzt.

**Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet**

## Inhaltsverzeichnis

Seite

Verzeichnis der Krankheiten	
1. Einleitung	1
1.1. Genetik – nicht nur für Genetiker	1
1.2. Genetik in der Allgemeinarztpraxis	3
1.3. Ziel und Gliederung dieser Arbeit	3
2. Krankengut	4
2.1. Praxis und Umfeld	4
2.2. Patienten	4
3. Krankheiten	5
3.1. Chromosomal bedingte Erkrankungen	7
3.2. Erkrankungen, von denen monogen bedingte Formen bekannt sind	11
3.3. Polygen bedingte Erkrankungen	32
4. Methode	50
5. Ergebnisse	52
5.1. Demographische Daten	52
5.2. Häufigkeit genetisch bedingter und genetisch mitbedingter Erkrankungen	54
5.2.1. Gesamthäufigkeit genetisch bedingter und mitbedingter Erkrankungen	54
5.2.2. Häufigkeit chromosomal bedingter Erkrankungen	57
5.2.3. Häufigkeit von Erkrankungen, von denen monogen bedingte Formen bekannt sind	58
5.2.4. Häufigkeit polygen bedingter Erkrankungen	68
6. Diskussion	95
7. Zusammenfassung	101
8. Literaturverzeichnis	103
9. Verzeichnis der Abbildungen	107
10. Verzeichnis der Tabellen	107
Danksagung	
Lebenslauf	

## Verzeichnis der Krankheiten

Krankheit	Anzahl	Beschreibung	Seite	Ergebnisse	Seite
<b>CHROMOSOMAL</b>		3.1	7	5.2.2	57
Down-Syndrom	3	3.1.1	7	5.2.2.1	57
Turner-Syndrom	2	3.1.2	8	5.2.2.2	58
Klinefelter-Syndrom	1	3.1.3	9	5.2.2.3	58
Prader-Willi-Syndrom	1	3.1.4	10	5.2.2.4	58
<b>MONOGEN</b>		3.2	11	5.2.3	58
Neurofibromatose	1	3.2.1	11	5.2.3.1	58
Peutz-Jegher-Syndrom	1	3.2.2	11	5.2.3.2	58
Hypercholesterinämie	468	3.2.3	12	5.2.3.3	59
Morbus Alzheimer	14	3.2.4	13	5.2.3.4	61
Morbus Parkinson	19	3.2.5	14	5.2.3.5	62
Neoplastische Erkrankungen	Gesamt:68	3.2.6	16	5.2.3.6	63
- Pankreas-CA	2	3.2.6.1	17	5.2.3.6.1	65
- Ovarial-CA	2	3.2.6.2	17	5.2.3.6.2	65
- Colon-CA	11	3.2.6.3	18	5.2.3.6.3	65
- Mamma-CA	33	3.2.6.4	20	5.2.3.6.4	66
- Prostata-CA	17	3.2.6.5	22	5.2.3.6.5	66
- Wilms-Tumor	1	3.2.6.6	23	5.2.3.6.6	67
- CML	2	3.2.6.7	24	5.2.3.6.7	67
Mucoviszidose	1	3.2.7	24	5.2.3.7	67
Hämochromatose	2	3.2.8	25	5.2.3.8	67
Morbus Meulengracht	7	3.2.9	26	5.2.3.9	67
Spinale Muskelatrophie	1	3.2.10	27	5.2.3.10	68
Amyotrophe Lateralsklerose	1	3.2.11	29	5.2.3.11	68
Hämophilie B	1	3.2.12	30	5.2.3.12	68
Muskeldystrophie	5	3.2.13	31	5.2.3.13	68
<b>POLYGEN</b>		3.3	32	5.2.4	68
Hypertonie	591	3.3.1	32	5.2.4.1	68
Diabetes mellitus	279	3.3.2	34	5.2.4.2	71
Adipositas	121	3.3.3	35	5.2.4.3	73
Colitis Ulcerosa	6	3.3.4	36	5.2.4.4	75
Morbus Crohn	6	3.3.5	36	5.2.4.5	75
Atopien	Gesamt :337	3.3.6	37	5.2.4.6	75
- Pollinose	120	3.3.6.1	37	5.2.4.6.1	78

- Asthma	45	3.3.6.2	38	5.2.4.6.2	80
- Neurodermitis	172	3.3.6.3	39	5.2.4.6.3	81
Morbus Bechterew	7	3.3.7	41	5.2.4.7	84
Hyperuricämie	205	3.3.8	42	5.2.4.8	84
Varikosis	260	3.3.9	43	5.2.4.9	87
Cholelithiasis	102	3.3.10	44	5.2.4.10	89
Endogene Psychosen	81	3.3.11	44	5.2.4.11	90
<b>Rheumatoide Arthritis</b>	7	3.3.12	46	5.2.4.12	91
Psoriasis	51	3.3.13	46	5.2.4.13	92
Migräne	66	3.3.14	47	5.2.4.14	92
Refluxösophagitis	46	3.3.15	48	5.2.4.15	93

## 1. Einleitung

### 1.1. Genetik – nicht nur für Genetiker

*„Die Analyse von Vererbungsmustern menschlicher Erkrankungen ist von jeher ein zentrales Anliegen der Humangenetik. Das Wissen, das uns durch die rasante Entwicklung auf diesem Gebiet erwächst, berührt in zunehmendem Maße unsere Lebensbereiche und verändert unser Verständnis von Krankheit und Gesundheit.“*

*(1, S.14)*

Die grössten Fortschritte auf dem Gebiet der medizinischen Genetik beruhen auf einer dramatischen Verbesserung und Ausweitung der genetischen Diagnosemöglichkeiten. Dabei müssen zwei grundsätzlich verschiedene Anwendungsmöglichkeiten der genetischen Diagnostik im medizinischen Alltag unterschieden werden (2, S.461-69):

1. Der diagnostische Gentest. Dieser wird bei *bereits vorhandenen klinischen Symptomen* zum Ausschluss oder zur Bestätigung eines Gendefektes durchgeführt. Bei der Differentialdiagnostik von Krankheitsbildern ist die genetische Analyse oft hilfreich, weil eine Veränderung auf der DNA-Ebene (Mutation) mit der Entstehung eines bestimmten Krankheitsbildes (Phänotyp) korreliert werden kann. Dies trifft allerdings auf nur ca. 2% aller Erkrankungen überhaupt zu, für die eine Genmutation ursächlich ist (sogenannte „monogene“ Erkrankungen). Die grosse Mehrzahl der menschlichen Erkrankungen beruht allerdings auf einem komplexen Zusammenspiel zwischen Umwelt- und genetischen Faktoren. Diese sogenannten polygenen oder multifaktoriellen Erkrankungen spielen naturgemäss in der Allgemeinarztpraxis die grösste Rolle.
2. Der prädiktive Gentest. Dieser Test wird bei klinisch unauffälligen Personen durchgeführt. Er dient der Erkennung von genetisch bedingten Krankheitsdispositionen, d.h. der Abschätzung einer Krankheitsgefährdung oder eines Krankheitsrisikos bereits lange vor dem Ausbruch der Krankheit. Der Nachweis, dass eine Krankheit genetisch bedingt ist, kann für Patienten und

deren Angehörige weitreichende Konsequenzen haben, besonders dann, wenn gesunde Verwandte auf das Vorliegen der genetischen Veränderung untersucht werden. Es gehört daher zum medizinischen Standard, jede prädiktive genetische Diagnostik nur nach einer genetischen Beratung durchzuführen. (1, S.14)

Genetische Diagnostik beginnt schon im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung in der Schwangerschaft. Zum Beispiel zur Risikoabwägung bei höherem Alter der Schwangeren, bei bekannten Erbkrankheiten in der Familie, oder wenn Expositionen gegenüber radioaktiver Strahlung oder teratogenen Medikamenten anamnestisch vorliegen. Bei Neugeborenen werden in vielen Industrienationen genetische Screening-Programme durchgeführt, bei denen routinemäßig nach angeborenen Stoffwechsel-Erkrankungen wie Phenylketonurie, Galaktosämie, Hypothyreose und Mucoviszidose gesucht wird. Ein solches Screening kann auf die Pädiatrie ausgeweitet werden. (3, S.25-26)

Auch in anderen Fachrichtungen der Medizin wie z.B. der Inneren Medizin, der Frauenheilkunde, der Neurologie und der Psychiatrie, wird genetische Diagnostik und Beratung eine immer bedeutendere Rolle spielen. Mit der fortschreitenden Aufklärung des menschlichen Genoms wird sich die Zahl der Genvarianten erhöhen, welche als niedrig-penetrante Risikofaktoren für häufige Erkrankungen (z.B. Herz-Kreislaufkrankungen, Krebserkrankungen, Demenzerkrankungen) in Frage kommen. In ihrer Aussagekraft entsprechen diese genetischen Varianten in etwa einem erhöhten Blutdruck oder einem erhöhten Cholesterinwert. Sie sind als niedrig-penetrante und therapeutisch beeinflussbare Risikofaktoren zu bewerten. Auch die kommende Gen-Chip Technologie wird die Zahl der testbaren genetischen Risikofaktoren nur erhöhen, ohne jedoch die prognostische Bedeutung von hochpenetranten, monogenen Gendefekten zu erreichen.

*„Die Genetifizierung der Medizin ist die logische und unausweichbare Konsequenz des naturwissenschaftlichen Fortschritts der letzten 20 Jahre. Im Zeitalter der Test-Kits und DNA-Chips wird die Diagnostik genetisch bedingter und genetisch mitbedingter Erkrankungen nicht allein durch die Humangenetik erfolgen.“ (4, S.173-174)*

## **1.2. Genetik in der Allgemeinarztpraxis**

*„Die Allgemeinmedizin umfasst die lebensbegleitende hausärztliche Betreuung von Menschen jeden Alters bei jeder Art der Gesundheitsstörung, unter Berücksichtigung der biologischen, psychischen und sozialen Dimensionen ihrer gesundheitlichen Leiden, Probleme oder Gefährdungen und die medizinische Kompetenz zur Entscheidung über das Hinzuziehen anderer Ärzte und Angehöriger von Fachberufen im Gesundheitswesen. Sie umfasst die patientenzentrierte Integration der medizinischen, psychischen und sozialen Hilfen im Krankheitsfall, auch unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit. Dazu gehören auch die Betreuung von akut oder chronisch Erkrankten, die Vorsorge und Gesundheitsberatung, die Früherkennung von Krankheiten, die Einleitung von Rehabilitationsmaßnahmen, die Zusammenarbeit mit allen Personen und Institutionen, die für die gesundheitliche Betreuung der Patienten Bedeutung haben, die Unterstützung gemeindenaher gesundheitsfördernder Aktivitäten und die Zusammenführung aller medizinisch wichtiger Daten des Patienten.“ (5, S.17)*

Auch und vielleicht gerade in der Allgemeinmedizin kann die Beachtung genetischer Zusammenhänge und genetischer Krankheitsgrundlagen wertvolle Hilfe in der effizienten und individuellen Patientenbetreuung leisten. Ist doch der Allgemeinmediziner oft gerade derjenige Ansprechpartner, der den Patienten seit Jahren beobachtet und auch dessen familiäres und soziales Umfeld kennt. Er begegnet in seiner Praxis tagtäglich dem klassischen, unausgelesenen Krankengut. Daher kommt dem Allgemeinmediziner eine Schlüsselposition hinsichtlich Diagnostik, Therapie und Prävention zu. (6, S.741)

## **1.3. Ziel und Gliederung dieser Arbeit**

Das Ziel dieser Arbeit ist es zu dokumentieren, wie häufig ein Allgemeinarzt mit genetisch bedingten und genetisch mitbedingten Erkrankungen in seiner Praxis in Kontakt kommt. Im ersten Teil der Arbeit werden die genetisch bedingten und genetisch mitbedingten Erkrankungen in der Nomenklatur der OMIM-Datenbank (Online Mendelian Inheritance in Man) in Kurzform dargestellt, welche im Krankengut der

untersuchten Allgemeinarztpraxis identifiziert wurden. Im zweiten Teil der Arbeit werden statistische Daten zu den jeweiligen Erkrankungen in Tabellen- und Graphikform präsentiert. Die statistischen Auswertungen beinhalten vor allem die Altersverteilungen sowie die Geschlechtsverteilungen der von genetisch bedingten und genetisch mitbedingten Erkrankungen betroffenen Patienten.

## **2. Krankengut**

### **2.1. Praxis und Umfeld**

Das Krankengut entstammt aus einer Allgemeinarztpraxis in Stadtnähe bei Würzburg / Unterfranken. Die Praxis wurde in einem Weinanbauort mit ca. 3525 (1998) Einwohnern errichtet. Hierbei handelt es sich um eine Allgemeinpraxis in der 2. Generation, die ihren Betrieb im Jahre 1945 aufnahm. Der Großteil des Patientengutes setzt sich aus der ländlichen Bevölkerung dieses und der umliegenden Dörfer zusammen. Ein geringerer Anteil der Patienten gehören der Stadtbevölkerung an.

### **2.2. Patienten**

Das Patientengut umfasst alle Patienten, welche die Praxis innerhalb des Zeitraums vom Januar 1997 bis zum Dezember 2000 mindestens einmal aufgesucht hatten. Innerhalb dieses Zeitraumes wurden die Daten von 3598 Patienten ausgewertet. Die Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Ihre Auswertung erfolgte in anonymisierter Form.

### **3. Genetisch bedingte bzw. genetisch mitbedingte Erkrankungen**

Unter genetisch bedingten Erkrankungen versteht man die Erkrankungen, die durch Veränderungen des Chromosomensatzes (sogenannte Chromosomenaberrationen) oder im Aufbau einzelner Gene oder größerer Bereiche des DNA-Moleküls (sogenannte monogene Erkrankungen) verursacht sind. Demgegenüber stehen die bereits erwähnten polygenen oder multifaktoriellen Erkrankungen, bei denen genetische Variationen und Umweltfaktoren in der Pathogenese der Erkrankung zusammenwirken.

Eine Mutation kann über eine elterliche Keimzelle von einer Generation zur anderen vererbt werden. Sie kann aber auch in einer elterlichen Keimzelle neu entstehen (Neumutation) oder nach der Konzeption, während der folgenden Zellteilungen, durch Mutation (somatische Mutation) zu genetisch bedingten Erkrankungen führen. (7)

*„Einige genetische Komponenten existieren bei fast jeder Krankheit, aber ihr Anteil variiert. Bakterienerkrankungen beruhen z.B. überwiegend auf Umwelteinflüssen, jedoch sind Männer geringfügig anfälliger als Frauen. Es gibt kaum Zweifel darüber, dass genetische Faktoren dabei eine Rolle spielen, aber es ist noch nichts Genaueres bekannt. Im Gegensatz dazu werden Krankheiten wie das Down-Syndrom (Trisomie 21) und Phenylketonurie (PKU) von spezifischen genetischen Defekten hervorgerufen und Umwelteinflüsse spielen hier eine relativ geringe Rolle. Zwischen diesen Extremen gibt es eine Unmenge von Fällen, bei denen das Zusammenwirken von genetischen und umweltbedingten Faktoren Erberkrankungen, z.B. angeborene Stoffwechselstörungen und andere krankhafte Zustände, verursacht.“ (8, S.2041-4)*

Im Rahmen dieser Arbeit wurden drei Arten von genetischen Veränderungen im Krankengut der Allgemeinpraxis erfasst:

1. *chromosomal bedingte Erkrankungen*, die zum Einen strukturelle Defekte der Chromosomen, zum Anderen Abweichungen von deren normalen Zahl beinhalten;
2. *monogen bedingte Erkrankungen*, die durch Mutationen eines einzigen Gens hervorgerufen werden. Sie können autosomal oder X-chromosomal, dominant oder rezessiv sein;

3. *polygen oder multifaktoriell bedingte Erkrankungen* bei denen Umweltfaktoren und genetische Veränderungen, die in der Regel mehr als ein Gen betreffen, zusammenwirken. (8, S.2041 f)

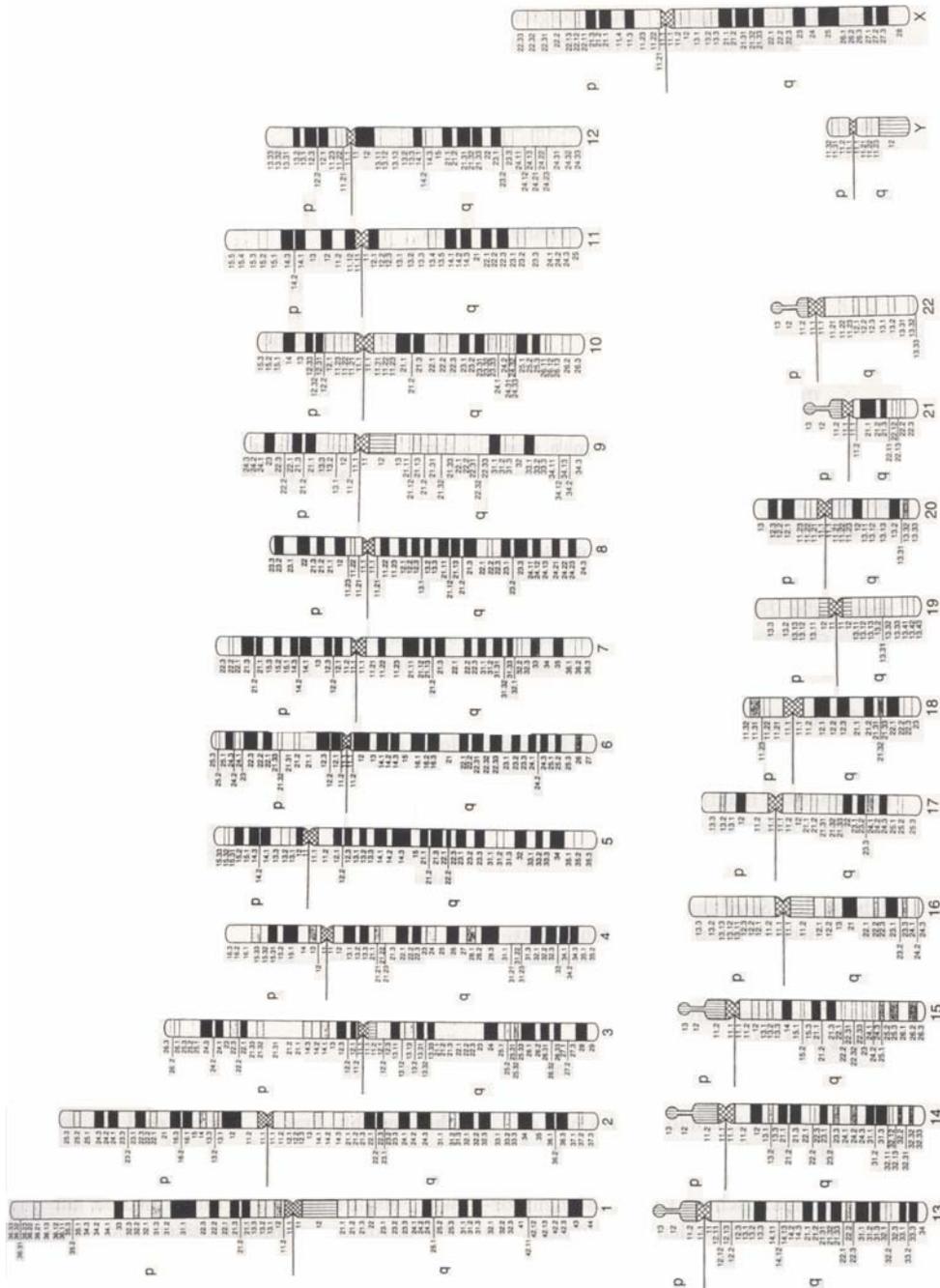


Abb. 1: Schematische Darstellung des menschlichen Chromosomensatzes

### 3.1. Chromosomenveränderungen im Krankengut der Allgemeinarztpraxis

Ca. eine von 160 Lebendgeburten weist eine Chromosomenaberration auf (9, S.1-3). Der Hauptanteil dieser Aberrationen ist sporadisch. Die klassischen Beispiele sind das Down-Syndrom, das Turner-Syndrom und das Klinefelter-Syndrom. (10, S.9)

#### 3.1.1. Down-Syndrom

(= Trisomie 21, Trisomie G, Mongolismus)

Down syndrome (1)	DCR, DSCR	190685	Xp11.23, 21q22.3
-------------------	-----------	--------	------------------

Das Down-Syndrom ist mit einer Inzidenz von ca. 1: 800 Neugeborenen eine häufige Ursache körperlicher und kognitiver Entwicklungsstörungen. Charakteristische Dismorphie-Zeichen sind Brachyzephalie, kleine dysplastische Ohren, schmale Lidspalten, Epikanthus, Hypertelorismus, weißliche Irisflecken, Makroglossie, flache Nasenwurzel, überstreckbare Gelenke, Cutis laxa, kurzer Hals, kurze Finger und transversale Hautfurchen. Außerdem findet man bei etwa 20% der Patienten angeborene Vitien, desweiteren Duodenalatresien bzw. -stenosen, Ösophagusatresien und ein hypoplastisches Becken.

Verantwortlich für die meisten Symptome des Down-Syndroms ist die Trisomie der genreichen Region 21q22. Der Grad der geistigen Behinderung ist stark variabel und hängt überdies von der Intensität der Frühförderung ab. Insbesondere bei Mosaik-Konstellationen kann der IQ im unteren Normalbereich liegen. Die Lebenserwartung von Menschen mit Down-Syndrom hat sich in den letzten 50 Jahren drastisch verbessert und liegt heute über 60 Jahren. (11, S. 478)

Etwa 60% der Schwangerschaften mit Trisomie 21 enden in spontanen Fehlgeburten. Die perinatale Letalität ist erhöht. Der grösste Risikofaktor für die Entstehung eines Down-Syndroms ist das erhöhte mütterliche Alter. Eine neuere Studie aus der Schweiz zeigt, dass sich die Prävalenz des Down-Syndroms trotz verbreiteter Anwendung der pränatalen Diagnostik in den Jahren 1980 bis 1996 nicht geändert hat.

Ursache hierfür ist die Erhöhung des Geburtsalters. An diesem Beispiel wird deutlich, dass demographische Faktoren die Häufigkeit von genetisch bedingten Entwicklungsstörungen des Menschen genauso stark beeinflussen können wie medizinische Massnahmen. (12, S.131-132)

### 3.1.2. Ullrich-Turner-Syndrom

(=Monosomie X)

Symptome sind Lymphödeme der Hand- und Fußrücken, Pterygium colli und Nackenfalte, tief sitzender Haaransatz, Minderwuchs, Gonadendysgenese mit erhöhter Gonadotropinausscheidung im Urin, Cubitus valgus, Verkürzung des vierten Mittelhandknochens und hypoplastische Nägel. Darüberhinaus kann es zu Aortenisthmusstenosen, Vorhofseptumdefekten und Fehlbildungen der Nieren und harnleitenden Organe kommen. Die geistige Entwicklung der Mädchen ist normal. (12, S.125-127). Teilleistungsstörungen werden im Bereich der spatialen Orientierung berichtet. Interessant ist, dass es offensichtlich eine Rolle spielt, ob das X-Chromosom beim Turner-Syndrom vom Vater oder von der Mutter stammt. Monosomie-X Frauen mit mütterlichem X-Chromosom zeigen eher Probleme der sozialen Anpassung als Monosomie-X Frauen mit väterlichem X-Chromosom. Es wird vermutet, dass diese Unterschiede die unterschiedliche Prägung („Imprinting“) von X-chromosomalen Genen während der Gametogenese widerspiegeln (13, S. 705-8).

Beim Ullrich-Turner-Syndrom gibt es eine große Variabilität von numerischen und strukturellen Anomalien des X-Chromosoms:

<u>Karyotyp</u>	Häufigkeit in %
Monosomie 45,X	55
Mosaik z.B. 45,X/46,XX	10
Isochromosom X=46,X,i (Xq)	20
Deletion X=46,X,del (Xp)	5
Ring X=46,X,r(X)	5
sonstige	5

Tab.1: Beobachtete Karyotypen beim Ullrich-Turner-Syndrom

Häufigkeit: 1 zu 3.000 Lebendgeborene. Es gibt keine Korrelation mit dem mütterlichen Alter. 98% der Feten mit Monosomie X (45,X ) sterben intrauterin ab. Dies legt den Verdacht nahe, dass Überlebende mit dieser Chromosomenkonstitution im peripheren Blut unerkannte Mosaike von Monosomie und Disomie für das X-Chromosom sind. (12, S.129)

### 3.1.3. Klinefelter-Syndrom

(= XXY-Syndrom)

XX MALE-SYNDROME 278850

Charakteristisch für das Vollbild des Klinefelter-Syndroms sind ein unproportionierter Hochwuchs mit einer größeren Beinlänge, fehlende bzw. spärliche Körperbehaarung, weiblicher Typ der Schambehaarung, Gynäkomastie, Hodenatrophie, Azoospermie, verminderter Testosteronspiegel im Serum und hypergonadotroper Hypogonadismus (FSH-Produktion erhöht). Im Geschwister-Vergleich kann der Intelligenzquotient um 10-15% verringert sein. Häufig beobachtet werden Skoliose, Osteoporose und Diabetes mellitus. Bei der Zytogenetik des Klinefelter-Syndroms gibt es eine große Vielfalt, wobei die sich die klinische Symptomatik mit zunehmender X-Chromosomenzahl verstärkt:

<u>Karyotyp</u>	<u>Häufigkeit</u>
47,XXY	80%
48,XXXXY	
48,XXYY	
49,XXXXXY	
<i>Mosaike:</i>	20%
47,XXY/46,XY	
47,XXY/46,XX	
47,XXY/46,XY/45,X	
47,XXY/46,XY/46,XX	

Tab. 2: Beobachtete Karyotypen beim Klinefelter-Syndrom

Häufigkeit: 1:1000 männlicher Neugeborener

Unter Knaben mit leichter mentaler Retardierung beträgt die Häufigkeit 1:100, bei infertilen Männern 1:10.

20% der Männer mit Azoospermie bzw. schwerer Oligospermie zeigen das Klinefelter Syndrom. (12, S.128-129)

### 3.1.4. Prader-Willi-Syndrom

Prader-Willi syndrome (2)	PWCR, PWS	<u>176270</u>	15q11
Prader-Willi syndrome, <u>176270</u> (3)	NDN	<u>602117</u>	15q11-q13
Prader-Willi syndrome, <u>176270</u> (3)	SNRPN	<u>182279</u>	15q12

Das Prader-Willi-Syndrom gehört zu den Mikrodeletionssyndromen mit den Hauptbefunden massive Adipositas, muskuläre Hypotonie, Hypogonadismus und meist mittelgradige geistige Behinderung.

Die Häufigkeit wird auf 1:15.000 – 1:20.000 geschätzt. Das Überleben ist maßgeblich vom Gewicht abhängig: von den ersten Patienten erreichte kaum einer das 40. Lebensjahr. Bei strikter Gewichtskontrolle ist längeres Überleben möglich. 70% der Patienten zeigen eine 4Mb Deletion in der Region 15q11.2q12, die das väterliche Allel betrifft. Mütterliche uniparentale Disomie lässt sich in 20-25 % der Fälle nachweisen und in 2-5% der Fälle findet man einen Methylierungs-Defekt. Weitere seltene Fälle weisen strukturelle Chromosomenveränderungen auf (familiäre oder neu entstammende Translokationen, Duplikationen). Die molekulare Diagnose basiert einerseits auf der Analyse der Haplotypen innerhalb der kritischen Region auf Chromosom 15, andererseits auf der Analyse des Methylierungs-Musters mittels Southern blot und PCR Methoden. (14)

## 3.2. Erkrankungen, von denen monogen bedingte Formen bekannt sind

### 3.2.1. Neurofibromatose Typ 1

(= Morbus von Recklinghausen)

Neurofibromatosis, type 1 (3)	NF1, VRNF, WSS	<u>162200</u>	17q11.2
-------------------------------	----------------	---------------	---------

Die Neurofibromatose manifestiert sich in Pigmentstörungen der Haut, Neurofibromen der peripheren Nerven und Skelettanomalien. Klinisch charakteristisch sind Café-au-lait-Flecken, sommersprossenartige Hautveränderungen in den Achselhöhlen und Leisten (Axillary- oder Inguinal-Freckling), Irishämatoeme mit Pigmentanreicherung (Lisch-Knötchen) und Neurofibrome. Weitere mögliche begleitende Symptome sind Skoliose, Pseudarthrose, Ausdünnung von Rippen und langen Röhrenknochen sowie Makrozephalie.

Bei etwa 50% der Patienten beruht die Erkrankung auf einer Neumutation.

Genlocus: Das verantwortliche Gen befindet sich auf dem langen Arm des Chromosoms 17 (17q11.2). Es hat eine Länge von 300 kb und enthält etwa 50 Exons. Das Genprodukt („Neurofibrin“) besteht aus 2800 Aminosäuren und spielt als Tumorsuppressorgen bei der Zellteilung eine große Rolle. (12, S.225)

Häufigkeit: 1:3000 (15)

### 3.2.2. Peutz-Jeghers-Syndrom

(=Pigmentfleckenpolypose, PJS)

Peutz-Jeghers syndrome, <u>175200</u> (3)	STK11, PJS, LKB1	<u>602216</u>	19p13.3
---	------------------	---------------	---------

Bereits während der Kindheit treten bei den meist dunkelhaarigen Patienten dunkel- bis schwarzbraune Pigmentflecken besonders im perioralen und periorbitalen Bereich sowie an den Handrücken, Lippen, Mundschleimhaut und Konjunktiven auf. Polypöse Hamartome sind im Dünndarm, Magen und Colon lokalisiert. Es besteht eine erhöhte

Inzidenz für gastrointestinale Karzinome, Pankreasadenokarzinome, für Hoden-Tumore und Mamma- und Ovarial-Karzinome. (16,S.830-831)

Das Peutz-Jeghers-Syndrom wird autosomal-dominant vererbt. Die Penetranz wird mit etwa 90% angegeben; bei den etwa 10-20% der Fälle, die keine Familienanamnese haben, ist das Vorliegen einer Neumutation wahrscheinlich. Bei etwa 60% der Patienten mit PJS wurde eine Keimbahnmutation in dem auf Chromosom 19p lokalisierten STK11-Gen nachgewiesen. Dieses Gen kodiert für eine Serin-Threonin-Kinase, die vermutlich an der Regulation von Zellteilungs-, Differenzierungs- oder Signaltransduktionsprozessen beteiligt ist. Die bisher publizierten Mutationen sind über das ganze Gen verteilt. Fast jede Familie hat ihre eigene Mutation. (17)

### 3.2.3. Hypercholesterinämie

Die Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blut ist eine der häufigsten Laborbefunde in der Allgemeinarztpraxis. Der überwiegende Teil dieser erhöhten Cholesterinwerte hat keine monogene, sondern eine multifaktorielle (polygene) Grundlage. Die selteneren monogenen Formen der Hypercholesterinämie folgen in der Regel einem autosomal dominanten Erbgang, wobei auch eine rezessive Form entdeckt wurde.

Hypercholesterolemia, due to ligand-defective apo B, <u>144010</u> (3)	APOB, FLDB	<u>107730</u>	2p24
Hypercholesterolemia, familial (3)	LDLR, FHC, FH	<u>143890</u>	19p13.2
Hypercholesterolemia, familial, 3 (2)	FH3	<u>603776</u>	1p34.1-p32
Hypercholesterolemia, familial, autosomal recessive, <u>603813</u> (3)	ARH, FHCB2, FHCB1	<u>605747</u>	1p36-p35

Bei der familiären Hypercholesterinämie handelt es sich um eine Fettstoffwechselerkrankung mit Gendefekten des LDL-Rezeptor-Gens sowie des Apolipoprotein-B-Gens. Sie ist eine der häufigsten autosomal-dominanten Erkrankungen.

Die Mutationen des LDL-Rezeptor-Gens werden in 5 verschiedenen Klassen eingeteilt:

1. Rezeptorbildungsdefekt
2. Intrazellulärer Transportdefekt
3. LDL-Bindungsdefekt
4. Internalisationsdefekt
5. Recycling-Defekt

Durch diese Mutationen entstehen entweder keine (homozygote Form) oder funktionseingeschränkte (heterozygote Form) Rezeptoren. Die Cholesterinwerte im Blut erhöhen sich, da durch den Rezeptordefekt die Eigensynthese in der Leber kompensatorisch erhöht wird. Folgen sind Xanthome, Arcus lipoides corneae und schon frühzeitige Arteriosklerose mit einem stark erhöhtem Risiko an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken. (12, S.183-185)

Häufigkeit: 1:500 (heterozygot)

1:1000000 (homozygot)

### 3.2.4. Morbus Alzheimer

Wie bei der Hypercholesterinämie handelt es sich bei der Alzheimer Erkrankung überwiegend um eine multifaktorielle Erkrankung. Die seltenen familiären Formen der Erkrankung folgen einem autosomal dominanten Erbgang mit variabler Penetranz.

Alzheimer disease 6, <u>104300</u> (2)	AD6	<u>605526</u>	10q24
Alzheimer disease, familial, with spastic paraparesis and unusual plaques (3)	PSEN1, AD3	<u>104311</u>	14q24.3
Alzheimer disease-1, APP-related (3)	APP, AAA, CVAP, AD1	<u>104760</u>	21q21

Alzheimer disease-2, late onset (2)	AD2	<u>104310</u>	19cen-q13.2
Alzheimer disease-3 (3)	PSEN1, AD3	<u>104311</u>	14q24.3
Alzheimer disease-4, <u>104300</u> (3)	PSEN2, AD4, STM2	<u>600759</u>	1q31-q42
Alzheimer disease-5 (2)	AD5	<u>602096</u>	12p11.23-q13.12

In Deutschland leben gegenwärtig fast eine Million Demenzkranke; zwei Drittel von ihnen sind von der Alzheimer-Krankheit betroffen. Jährlich treten mehr als 200.000 Neuerkrankungen auf. Nach Vorausberechnungen der Bevölkerungsentwicklung wird die Zahl der Demenzkranken Jahr für Jahr um etwa 20.000 zunehmen und sich bis zum Jahr 2050 auf mehr als zwei Millionen erhöhen, sofern kein Durchbruch in Prävention und Therapie gelingt. Für die (seltenen) familiären Formen der Alzheimer Erkrankung sind monogene Ursachen bekannt (Mutationen in den Präsenilin Genen I und II, sowie im Amyloid-Precursor Protein Gen). Ein niedrig-penetranter, wegen seiner hohen Prävalenz jedoch klinisch bedeutsamer Prädispositionsfaktor ist die ApoE4 Variante des Apolipoprotein E-Gens. (18)

### 3.2.5. Morbus Parkinson

(=Paralysis agitans, Schüttellähmung)

Die grosse Mehrzahl der Parkinson-Erkrankungen werden als multifaktorielle Erkrankungen eingestuft. Die seltenen monogenen Formen folgen einem autosomal dominanten Erbgang.

Parkinson disease 4, autosomal dominant, Lewy body (2)	PARK4	<u>605543</u>	4p15
Parkinson disease, <u>168600</u> (2)	PARK6	<u>605909</u>	1p36-p35
Parkinson disease, <u>168600</u> (2)	PARK7	<u>606324</u>	1p36

Parkinson disease, <u>168600</u> (2)	PARK8	<u>607060</u>	12p11.2- q13.1
Parkinson disease, familial, <u>168600</u> (2)	PARK3	<u>602404</u>	2p13
Parkinson disease, familial, <u>168600</u> (3)	UCHL1, PARK5	<u>191342</u>	4p14
Parkinson disease, familial, <u>601508</u> (3)	SNCA, NACP, PARK1	<u>163890</u>	4q21
Parkinson disease, juvenile, type 2, <u>600116</u> (3)	PRKN, PARK2, PDJ	<u>602544</u>	6q25.2-q27

Der Morbus Parkinson ist eine degenerative Erkrankung des Gehirns. Steifheit der Muskulatur (Rigor), Zittern (Tremor) und Verlangsamung der Bewegung (Akinese) sind die typischen Symptome.

Die Parkinson-Erkrankung entsteht durch langsamen Untergang von Dopaminproduzierenden Zellen in den Stammganglien. Die Stammganglien spielen eine wichtige Rolle bei der Feinabstimmung und Koordination der Bewegungsabläufe. Dopamin ist dabei ein Neurotransmitter. Besteht ein Mangel an Dopamin treten die Symptome der Parkinsonschen Erkrankung auf. (19)

Der Morbus Parkinson ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen des höheren Lebensalters. Durch die zunehmende Überalterung der Bevölkerung darf mit einem deutlichen Anstieg der Betroffenen gerechnet werden. Derzeit wird in Industrienationen von einer Prävalenz von 2 bis 3 Promille der Bevölkerung ausgegangen. Bei den über 60-jährigen liegt die Prävalenz bei etwa einem Prozent.

In 80-90 Prozent der Fälle tritt der Morbus Parkinson ohne erkennbaren Grund auf. In bis zu 4 % der Fälle wurden Mutationen in den Genen für Synuclein und Parkin identifiziert. Auch die Bedeutung von Umweltgiften wird diskutiert. (20)

### 3.2.6. Neoplastische Erkrankungen im Krankengut einer Allgemeinarztpraxis

Die Bezeichnung "Karzinom" steht für eine große Gruppe ganz unterschiedlicher Erkrankungen, die eines gemeinsam haben: die unkontrollierte Teilung von Zellen eines Organs oder Gewebes. Bösartige Tumore zeichnen sich dadurch aus, dass sie der normalen Wachstumskontrolle des Organismus entzogen sind. Die "entarteten" Zellen vermehren sich ungebremst. Sie wachsen in umliegendes Gewebe ein und zerstören es, können in Blutbahnen und Lymphgefäße eindringen und mit dem Blut- und Lymphstrom in andere Körperorgane gelangen. Dort können sie sich ansiedeln und erneut vermehren - es entstehen Metastasen. Heute weiß man, dass die Ursache für die Entstehung von Krebs in einer Veränderung im Erbgut von Körperzellen liegt, die zur Fehlsteuerung des Wachstums führt. Die genetische Veränderung in einer Somazelle ist also notwendig, jedoch nicht hinreichend für die Entstehung malignen Zellwachstums. In der Regel müssen noch andere Faktoren (z.B. immunologische, endokrine, etc.) hinzukommen, um eine Zelle in eine Krebszelle umzuwandeln. Sowenig es *den* Krebs gibt, sowenig kann man auch von *der* Krebsursache sprechen.

Die gemeinsame Endstrecke dieser Schädigungen und Störungen ist jedoch immer eine genetische Veränderung. Diese Veränderung kann u.a. Kontrollgene des Zellwachstums (Protoonkogene und Tumorsuppressorgene) betreffen, was zu unregelmäßiger Zellteilung und Verlust gewebetypischer Eigenschaften führt. (21)

Für die grosse Mehrzahl der neoplastischen Erkrankungen des Menschen wird eine multifaktorielle Genese angenommen. Für eine erbliche Form einer Neoplasie („familiäre Tumorerkrankung“) sprechen folgende Befunde:

1. frühes Auftreten der Erkrankung (z.B. Mammakarzinom vor der Menopause)
2. zwei oder mehr Verwandte ersten Grades sind betroffen

Bei den erblichen Neoplasie-Syndromen findet man überwiegend Mutationen in Tumorsuppressor-Genen (Zwei-Schritt Mutationshypothese nach Knudson). Durchschnittlich 90% der Tumorerkrankungen des Menschen treten sporadisch auf, während durchschnittlich 10% einer beliebigen Tumorart eine deutliche familiäre Häufung im Sinne eines erblichen Tumorsyndroms aufweisen.

### 3.2.6.1. Pankreas-Carzinom

Pancreatic cancer (3)	MADH4, DPC4, SMAD4, JIP	<u>600993</u>	18q21.1
Pancreatic cancer, 1, <u>260350</u> (2)	PNCA1	<u>606856</u>	4q32-q34
Pancreatic cancer, <u>260350</u> (3)	ARMET, ARP	<u>601916</u>	3p21.1
Pancreatic cancer, <u>260350</u> (3)	BRCA2, FANCD1	<u>600185</u>	13q12.3
Pancreatic cancer, <u>260350</u> (3)	TP53, P53	<u>191170</u>	17p13.1
Pancreatic cancer, somatic (3)	ACVR1B, ACVRLK4, ALK4	<u>601300</u>	12q13

Das Pankreaskarzinom gilt als das Malignom mit der bei weitem schlechtesten Prognose von allen Neubildungen des Gastrointestinaltraktes. Fünf Jahre nach Diagnosestellung leben im Durchschnitt noch 4 von 1.000 Patienten. Die mittlere Lebenserwartung beträgt vier bis sechs Monate. Bei 80 bis 90 Prozent der Betroffenen ist die Ausdehnung der Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose bereits so weit fortgeschritten, dass eine Heilung nicht mehr möglich ist. Das liegt vor allem daran, dass ein Pankreaskarzinom erst sehr spät und auch sehr unspezifische Symptome hervorruft.

In Deutschland erkranken jährlich über 4.900 Männer und 5.500 Frauen an einem Pankreaskarzinom. Das sind drei Prozent aller Krebserkrankungen. Pankreaskarzinome sind für etwa fünf Prozent aller Krebstodesfälle verantwortlich und die sechst häufigste Todesursache bei Männern und Frauen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt für Männer bei 67, für Frauen bei 74 Jahren. Familiäre Häufungen wurden insbesondere bei Mutationen im BRCA2-Gen beobachtet. (22)

### 3.2.6.2. Ovarial-Carzinom

Ovarian carcinoma (1)	MSF, MSF1	<u>604061</u>	17q25
Ovarian carcinoma (2)	OVC	<u>164759</u>	9p24
Ovarian carcinoma (3)	CDH1, UVO	<u>192090</u>	16q22.1

Ovarian carcinoma (3)	RRAS2, TC21	<u>600098</u>	11pter-p15.5
Ovarian carcinoma, <u>167000</u> (2)	AKT2	<u>164731</u>	19q13.1-q13.2
Ovarian carcinoma, endometrioid type (3)	CTNNB1	<u>116806</u>	3p22-p21.3

Das Ovarial-Carzinom ist ein bösartiger, vom Oberflächenepithel abgeleiteter Tumor des Eierstockes. Es ist das dritthäufigste Genitalneoplasma der Frau; prognostisch am ungünstigsten, da der Tumor meist im fortgeschrittenen Stadium entdeckt wird und da es sich oft um sehr schnell proliferierende Malignome handelt. Betroffen sind meist ältere Frauen; unter anderem gelten familiäre Disposition und Kinderlosigkeit als Risikofaktoren. Ovarial-Carzinome sind oft lange Zeit symptomlos. Verdachtshinweise sind eine Resistenz im Bereich der Adnexe bzw. im Unterbauch (z.B. im Douglas-Raum) oder Aszites.

Es werden nach klinischen Prognosemerkmalen und Risikofaktoren Low-risk- und High-risk-Tumoren unterschieden. Therapie (je nach Stadium u. Tumortyp): Operation, Chemotherapie (adjuvant, kurativ, palliativ), evtl. Strahlentherapie. Familiäre Formen des Ovarialkarzinoms treten häufig im Zusammenhang mit Mutationen in den Brustkrebsgenen BRCA1 und BRCA2 auf. (23)

### 3.2.6.3. Colon-Carzinom

Colon adenocarcinoma (3)	RAD54B	<u>604289</u>	8q21.3-q22
Colon adenocarcinoma (3)	RAD54L, HR54, HRAD54	<u>603615</u>	1p32
Colon cancer (1) (?)	SLC26A3, DRA, CLD	<u>126650</u>	7q22-q31.1
Colon cancer (3)	BCL10	<u>603517</u>	1p22
Colon cancer (3)	PTPN12, PTPG1	<u>600079</u>	7q11.23
Colon cancer (3)	TGFBR2, HNPCC6	<u>190182</u>	3p22

Colon cancer, advanced (3)	SRC, ASV, SRC1	<u>190090</u>	20q12- q13
Colon cancer, hereditary nonpolyposis, <u>114500</u> (3)	MLH3, HNPCC	<u>604395</u>	14q24.3
Colon cancer, somatic, <u>114500</u> (3)	PTPRJ, DEP1	<u>600925</u>	11p11.2

Das kolorektale Karzinom steht mit 25 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner in der Bundesrepublik Deutschland bei den Männern an 3. (Lunge 22%, Prostata 16%, Colorektum 15%) und bei den Frauen an 2. Stelle (Mamma 22%, Colorektum 15%) der Tumorerkrankungen. Der Häufigkeitsgipfel dieser Tumorerkrankung liegt bei ungefähr 70 Lebensjahren, die Inzidenz nimmt nach dem 50. Lebensjahr exponentiell zu. Vorliegende Untersuchungen zeigen eine familiäre Häufung dieser Tumorerkrankung in 4-13 Prozent der Fälle. Ein familiäres Auftreten der kolorektalen Tumorerkrankung ist insbesondere durch Tumormanifestationen auch weit vor dem 50. Lebensjahr gekennzeichnet. Eine Polyposis des Kolorektums sowie ein molekulargenetisch nachweisbarer Defekt im sogenannten APC-Gen stellen die Grundlage der weithin bekannten "Familiären Adenomatösen Polyposis"-Erkrankung (FAP) dar, deren Häufigkeit jedoch nur ungefähr 1 Prozent der kolorektalen Tumorerkrankungen ausmacht. Eine familiäre Tumorphäufung ohne Polyposis ("Hereditary Non-Polyposis Colorectal Carcinoma" = HNPCC), wohl aber mit Auftreten einzelner oder einer begrenzten Anzahl Polypen, kann dagegen bei ungefähr 10 Prozent der Erkrankungsfälle beobachtet werden. Verantwortlich für die familiäre Häufung des HNPCC sind Mutationen in den sogenannten „Mismatch-Reparatur“- Genen. (24)

Nach dem derzeitigen Wissensstand werden ungefähr 65% der familiär gehäuft auftretenden Kolon- und Rektumkarzinome durch Mutationen in solchen Mismatch-Reparatur-Genen (hMSH2-Gen und hMLH1-Gen) verursacht. Die Gene kodieren für Enzyme, die bei der DNA-Replikation entstandene falsche Basenpaarungen korrigieren. Indirekt können solche Störungen an DNA-Abschnitten erkannt werden, die als sogenannte Mikrosatelliten bezeichnet werden. Mikrosatelliten sind sich wiederholende Basensequenzen, die über das ganze Erbgut verteilt vorkommen. Jeder Mikrosatellit

zeigt in jeweils allen Körperzellen eines Individuums eine charakteristische Anzahl von Wiederholungen, die interindividuell variieren können. Beim HNPCC-Syndrom ergeben sich bei über 90 Prozent der Betroffenen Längendifferenzen der Mikrosatelliten (Mikrosatelliteninstabilität) zwischen Tumor und gesundem Gewebe, was als Hinweis auf eine fehlerhafte DNA-Replikation in der Tumorzelle zu werten ist. Eine solche Mikrosatelliteninstabilität findet sich bei sporadischen kolorektalen Tumorerkrankungen in ungefähr 20 Prozent der Patienten. Daher kann eine Mikrosatelliteninstabilität nur als Hinweis auf das mögliche Vorliegen einer hereditären nicht-polypösen kolorektalen Tumorerkrankung gewertet werden.

Bei allen bisher bekannten erblichen Formen von Darmkrebs wird die Tumordisposition autosomal-dominant vererbt. (17)

#### 3.2.6.4. Mamma-Carzinom

Breast cancer (1)	BRCA1	<u>113721</u>	17p13.3
Breast cancer (1)	ESR1, ESR	<u>133430</u>	6q25.1
Breast cancer (3)	TSG101	<u>601387</u>	11p15.2- p15.1
Breast cancer 2, early onset (3)	BRCA2, FANCB, FANCD1	<u>600185</u>	13q12.3
Breast cancer, <u>114480</u> (3)	PPM1D, WIP1	<u>605100</u>	17q22-q23
Breast cancer, <u>114480</u> (3)	RB1CC1, CC1, KIAA0203	<u>606837</u>	8q11
Breast cancer, <u>114480</u> (3)	SLC22A1L, BWSCR1A, IMPT1	<u>602631</u>	11p15.5
Breast cancer, <u>114480</u> (3)	TP53, P53	<u>191170</u>	17p13.1
Breast cancer, 11:22 translocation associated (1)	BRCATA	<u>600048</u>	11q23

Breast cancer, ductal (2)	BRCD1	<u>211410</u>	Chr.13
Breast cancer, ductal (2)	BRCD2	<u>211420</u>	1p36
Breast cancer, early-onset, <u>114480</u> (3)	BRIP1, BACH1	<u>605882</u>	17q22
Breast cancer, invasive intraductal (3)	RAD54L, HR54, HRAD54	<u>603615</u>	1p32
Breast cancer, lobular (3)	CDH1, UVO	<u>192090</u>	16q22.1
Breast cancer, male, with Reifenstein syndrome (3)	AR, DHTR, TFM, SBMA, KD	<u>313700</u>	Xq11-q12
Breast cancer, sporadic (3)	PHB	<u>176705</u>	17q21
Breast cancer, type 3 (2)	BRCA3, BRCA3X	<u>605365</u>	13q21
Breast-ovarian cancer (3)	BRCA1, PSCP	<u>113705</u>	17q21

Jährlich erkranken schätzungsweise 43.000 Frauen (aber auch ca. 400 Männer) neu an Brustkrebs. Somit ist Brustkrebs in Deutschland die häufigste Krebserkrankung der Frau. Von Brustkrebs betroffen sind meist Frauen zwischen dem 30. und 70. Lebensjahr. Besonders bei Frauen ab vierzig steigt statistisch das Erkrankungsrisiko stark an. (25)

5-10% aller Mammakarzinome treten familiär gehäuft auf. Circa die Hälfte dieser familiären Formen gehen auf Mutationen in den Tumorsuppressor-Genen BRCA1 und BRCA2 zurück. Charakteristisch für die familiären Formen ist das frühe Erkrankungsalter (oft vor der Menopause).

Bei den sporadischen Mammakarzinomen spielen möglicherweise Viren, Umweltschadstoffe, Ernährung, Rauchen oder ionisierende Strahlung eine auslösende Rolle. Die weiblichen Geschlechtshormone (Östrogene) begünstigen das Wachstum gewisser Brustkrebstypen - ob sie Brustkrebs auch auslösen können, ist unter Experten umstritten. Mehrere wissenschaftliche Studien untersuchen diese Fragestellung derzeit weltweit. (26)

### 3.2.6.5. Prostata-Carzinom

Prostate cancer (3)	AR, DHTR, TFM, SBMA, KD	<u>313700</u>	Xq11-q12
Prostate cancer 1, <u>176807</u> , <u>601518</u> (3)	RNASEL, RNS4, PRCA1, HPC1	<u>180435</u>	1q25
Prostate cancer, <u>176807</u> (3)	BRCA2, FANCD1	<u>600185</u>	13q12.3
Prostate cancer, somatic, <u>176807</u> (3)	MAD1L1, TXBP181	<u>602686</u>	7p22

Nach Lungenkrebs ist das Prostatakarzinom die zweithäufigste Krebserkrankung beim Mann. Prostatakrebs ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, weniger als zehn Prozent der Betroffenen sind jünger als 60 Jahre. Wie bei den anderen Krebserkrankungen kann ein frühes Erkrankungsalter auf eine hereditäre Tumorform hinweisen. Im frühen Stadium bereitet der Tumor meistens keine Beschwerden. Da sich die Symptome häufig erst im fortgeschrittenen Stadium zeigen, wird der Prostatakrebs oft erst spät erkannt. Risikofaktoren sind:

- Hohes Alter: Hauptrisikofaktor für Prostatakrebs. Ab dem 50. Lebensjahr steigt das Risiko stetig an, das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung beträgt 72 Jahre.
- Erbliche Vorbelastung: Wenn Verwandte ersten Grades daran erkrankt sind, ist das Risiko doppelt bis dreifach erhöht.
- Einige Umweltgifte: Die Erkrankung tritt vermehrt bei Männern, die in ihrem Beruf mit metallischem Kadmium Umgang haben, auf. Auch bei Beschäftigten in der Gummi-Industrie werden gehäuft Prostatakarzinome diagnostiziert.
- Möglicherweise fördert auch der Gebrauch von Anabolika zum Muskelaufbau die Entstehung des Prostata-Carzinoms.

- Ernährung ist ein wichtiger Risiko-, aber auch ein Schutzfaktor. Eine fettreiche Ernährung scheint die Krebsentstehung zu fördern, während viel Obst und Gemüse das Risiko senken.
- Es wird vermutet, dass Prostatakarzinome häufiger in einer vergrößerten Vorsteherdrüse entstehen. Männer mit gutartiger Prostatahyperplasie tragen also ein erhöhtes Erkrankungsrisiko. (27)

### 3.2.6.6. Wilms-Tumor

(=Nephroblastom)

Wilms tumor, type 1 (3)	WT1	<u>194070</u>	11p13
Wilms tumor, type 2 (2)	MTACR1, WT2	<u>194071</u>	11p15.5
Wilms tumor, type 3 (2)	WT3	<u>194090</u>	16q
Wilms tumor, type 4 (2)	WT4	<u>601363</u>	17q12-q21

Der Wilms-Tumor ist ein von den Nieren ausgehender, angeborener Tumor mit embryonalem Mischgewebe. Er ist in 5% der Fälle beidseitig und gehört zu den häufigsten bösartigen Erkrankungen im Kindesalter. Im Rahmen genetisch determinierter Entwicklungsstörungen (Aniridie, Nierenfehlbildungen, Wiedemann-Beckwith Syndrom) entwickelt sich dieser Tumor besonders häufig. Ursächlich sind Mutationen bzw. Imprinting-Defekte im WT1 Gen auf Chromosom 11p.

Symptome: sicht- und tastbarer, meist einseitiger Tumor im Bauchbereich, Bauchschmerzen, Blässe, Hämaturie.

Die Prognose ist, vor allem bei frühzeitiger Diagnose und Therapie, sehr günstig (insgesamt 80% Dauerheilung, im Stadium I 95%, im Stadium IV-V 55 bis 60%). (28)

Der Wilms-Tumor ist der häufigste Nierentumor bei Kindern und Jugendlichen mit einer Inzidenz von 1:100.000 und einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 1. und 4. Lebensjahr. Es besteht keine Geschlechtsdisposition, aber eine niedrigere Inzidenz in Asien im Vergleich zu Europa und den USA. (29)

### 3.2.6.7. Chronische Myeloische Leukämie

Leukemia, chronic myeloid (3)	BCR, CML, PHL, A	<u>151410</u>	22q11.21
-------------------------------	------------------	---------------	----------

Die chronische myeloische Leukämie (CML) hat ihren Häufigkeitsgipfel im Alter von 45 Jahren, kann aber in jedem Lebensalter auftreten. Sie ist gekennzeichnet durch eine stark gesteigerte Produktion von Granulozyten. Die medikamentöse Behandlung der CML zielt auf Linderung der Krankheitssymptome ab; sie kann nicht zur Heilung führen, da sich die Leukämiezellen im Knochenmark nicht völlig beseitigen lassen. Die einzige Maßnahme mit der Chance auf Ausheilung stellt die allogene Transplantation dar, die aber ihrerseits mit einem erheblichen Risiko behaftet ist. (30)

Für die Entstehung der CML ist eine chromosomale Translokation zwischen den langen Armen der Chromosomen 9 und 22 ausschlaggebend (Philadelphia – Translokation). In praktisch allen Zellen der chronisch myeloischen Leukämie ist diese Veränderung zu finden (mit seltenen Ausnahmen). (31)

### 3.2.7. Mukoviszidose

(=Zystische Fibrose, CF)

{Meconium ileus in cystic fibrosis, susceptibility to} (2)	CFM1	<u>603855</u>	19q13.2-q13.4
Cystic fibrosis, <u>219700</u> (3)	CFTR, ABCC7, CF, MRP7	<u>602421</u>	7q31.2

Die Mukoviszidose ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen. Sie tritt vor allem unter der sogenannten „kaukasischen“ (Mittel- und Nordeuropäischen) Bevölkerung auf. Circa 5% der weißen Europäer und Amerikaner sind Träger eines defekten Gens.

Ca. 70% der Erkrankungen in Mitteleuropa gehen auf eine Mutation (delta F508) in dem Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance Regulator-Gen (CFTR) zurück. Bei

den restlichen 30% der Erkrankten finden sich über 1.000 andere (sogenannte „private“) Mutationen im CFTR-Gen, so dass ein umfassendes Mutations-Screening sehr aufwendig ist. Die Mutationen bedingen eine Störung des Chloridtransportes zwischen Zellinnerem und Zelläußerem der exokrinen Drüsen.

Betroffen sind folgende Organe:

- Atemwege: chronischer pertussiformer Husten, rezidivierende Bronchialinfekte, Bronchiektasen, obstruktives Emphysem
- Geschlechtsorgane: verminderte Fertilität, Infertilität
- Haut: NaCl-reicher Schweiß
- Pankreas: exokrine Pankreasinsuffizienz mit chronischen Durchfällen und Maldigestionssyndrom, evtl. pankreatogener Diabetes Mellitus
- Dünndarm: Mekoniumileus bei Geburt, distale intestinale Obstruktionssyndrome
- Leber: biliäre Zirrhose

Die Krankheit wird meist aufgrund der rezidivierenden Erkrankungen des Respirationstraktes im Kindesalter diagnostiziert. Nach der Durchführung des Schweiß-Testes findet die endgültige Diagnose per DNA-Analyse statt. Durch Antibiotika-Therapie, intensive physiotherapeutische Maßnahmen, Schulung der Eltern und Vermeidung von Hospitalismus hat sich die Lebenserwartung der Patienten in den letzten 30 Jahren von unter 10 Jahren auf über 30 Jahre erhöht.

Häufigkeit: 1:2500 (32)

### 3.2.8. Hämochromatose

Hemochromatosis (3)	HFE, HLA-H	<u>235200</u>	6p21.3
Hemochromatosis, <u>604250</u> (3)	TFR2	<u>604720</u>	7q22
Hemochromatosis, <u>606069</u> (3)	SLC11A3, FPN1, IREG1	<u>604653</u>	2q32
Hemochromatosis, type 2 (2)	HFE2	<u>602390</u>	1q

Die chronische Eisenüberladung ist charakterisiert durch eine vermehrte fokale und generalisierte Ablagerung von Eisen in Körpergewebe (Hämosiderose). Wenn diese

Ablagerungen mit Leberveränderungen einhergehen und das Gesamtkörpereisen mehr als 15g beträgt, wird dies als Hämochromatose bezeichnet.

Die primäre Hämochromatose ist die häufigste Form (3-8:1000 Personen). Sie wird autosomal-rezessiv vererbt. Der Genort liegt im Histokompatibilitätsloкус auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 (6p). Es finden sich zwei Hauptmutationen im HFE-Gen, die mit Hilfe der PCR nachgewiesen werden können.

Klassifikation der Hämochromatose und Hämosiderose (8, S.602):

*I. Primäre Hämochromatose*

Genetisch bestimmter Defekt mit vermehrter Eisenresorption aus der normalen Nahrung; meist autosomal-rezessiv vererbt; aber auch bei Atransferrinämie, Thalassämia major und Y-Chromosom-gebundener hypochromer Anämie.

*II. Sekundäre Hämosiderose und Hämochromatose*

Durch vermehrte parenterale Eisengabe, wiederholten Bluttransfusionen, i.m. Gabe von Eisen-Dextran oder vermehrter Eisenresorption.

*III. Fokale Hämosiderose*

Porphyria cutanea tarda mit hepatischer Hämosiderose, idiopathische pulmonale oder renale Hämosiderose.

### 3.2.9. Morbus Meulengracht

(=Morbus Gilbert, Morbus Gilbert-Meulengracht)

[Gilbert syndrome], <u>143500</u> (3)	UGT1A1, UGT1, GNT1	<u>191740</u>	2q37
---------------------------------------	--------------------	---------------	------

Der Morbus Meulengracht ist eine gutartige, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Es handelt sich hierbei um eine Störung in der Verarbeitung des Bilirubins. Die genetische Ursache ist auf verschiedene Mutationen im Gen für die Uridyl-Glukuronyltransferase zurückzuführen. Die häufigste Mutation bei Europäern ist eine Abnormalität im Promoter (TATA5 oder TATA7 anstelle des normalen TATA6). Die

Anzahl TATA repeats korreliert mit dem Bilirubinspiegel. Dies kann einfach molekulargenetisch nachgewiesen werden. Neben diesem Konjugationsdefekt ist wahrscheinlich auch die Aufnahme von Bilirubin und anderen organischen Anionen gestört. Diese Hypothese erklärt z.T. auch weshalb die Prävalenz des TATA repeats (11.9 % in Holland) viel höher ist als diejenige des Phänotyps. (33)

Diagnose: Ausschluss einer Hämolyse, Bestimmung von totalem und direktem Bilirubin und Serumgallensäuren. Provokationstests wie Fasten, Nikotinsäurebelastungstest oder Rifamycin-Verschwindung können zur Sicherung der Diagnose hilfreich sein. Dieser Diagnose kommt kein Krankheitswert zu; im Gegenteil, neuere Arbeiten spekulieren, dass das chronisch erhöhte Bilirubin vor Arteriosklerose schützen könnte.

Die Erkrankung betrifft mehr Männer als Frauen und manifestiert sich meist nach der Pubertät. Sie betrifft ungefähr 2 - 5 % der Bevölkerung. (34)

### 3.2.10. Spinale Muskelatrophie

Spinal muscular atrophy I	SMA1	#253300	5q12.2-q13.3
Muscular atrophy, adult spinal neuropathy, distal hereditary motor, type II	HMN2	*158590	12q24
Spinal muscular atrophy II	SMA2	#253550	5q12.2-q13.3
Spinal muscular and bulbar atrophy, X-linked 1	SMA1	#313200	Xq11-q12
Spinal muscular atrophy with respiratory distress 1	SMARD1	#604320	11q13.2-q13.4
Spinal muscular atrophy, chronic distal, autosomal recessive		*607088	11q13
Spinal muscular atrophy III	SMA3	#253400	5q12.2-q13.3
Spinal muscular atrophy, congenital nonprogressive, of lower limbs		*600175	12q23-q24

Klinisch werden 3 verschiedene Schweregrade unterschieden:

- Beim Typ I, Werdnig-Hoffmann, fallen bereits während der Schwangerschaft verminderte Kindsbewegungen auf. Unmittelbar nach der Geburt sind die Kinder hypoton und zeigen orthopädische Zeichen wie Dislokation der Hüften, einen asymmetrischen Thorax und Hände in Beugstellung. Im Laufe der ersten 6 Monate folgen Muskelatrophie und -schwäche, verminderte Spontanaktivität, fehlende Sehnenreflexe und Muskelfaszikulationen. Die Gesichtsmuskeln sind in den Prozess mit einbezogen, das Gesicht sieht ausdruckslos aus und der Kopf fällt häufig zu einer Seite. Die Kinder können nur mit Hilfe sitzen. Sie neigen zu Lungen-Infekten und respiratorischem Versagen. Die mittlere Überlebensrate beträgt 7 Monate, nur 5% der Kinder werden älter als 18 Monate. Todesursache ist in den meisten Fällen eine hypostatische Lungenentzündung.

- Bei der Spinalen Muskelatrophie Typ 2 beginnen die Symptome zwischen dem 3. und 15. Lebensmonat und bestehen aus Muskelatrophie und Muskelschwäche, Hypotonie, Muskelfaszikulationen, Lungeninfektionen und respiratorischem Versagen. Ein Überleben ist bis zur Adoleszenz und später möglich.

- Die mildeste Form der Spinalen Muskelatrophie, Typ 3, Kugelberg-Welander, tritt zwischen dem 2. und 17. Lebensjahr auf, wobei Knaben schwerer betroffen sind als Mädchen. Sie besteht ebenfalls aus Muskelatrophie und Muskelschwäche. Zunächst werden proximale Muskeln befallen, später auch distale Muskeln. Auch diese Kinder neigen zu Infektionen der Lunge.

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine der häufigsten autosomal rezessiv bedingten Erberkrankungen. Die Häufigkeit beträgt etwa 1 zu 10.000 Einwohner, das heißt, dass etwa eine von 50 Personen MutationsträgerIn ist. Die Neumutationsrate ist hoch, sie wird auf etwa 5 - 10% geschätzt.

(35)

### 3.2.11. Amyotrophe Lateralsklerose

Amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia (2)	ALSFTD	105550	9q21-q22
Amyotrophic lateral sclerosis, 105400 (2)	ALS6	606640	18q21
Amyotrophic lateral sclerosis, juvenile, 205100 (3)	ALS2,ALSJ,PLSJ	606352	2q33
Amyotrophic lateral sclerosis-4, juvenile dominant (2)	ALS4	602433	9q34
Amyotrophic lateral sclerosis, due to SOD1 deficiency, 105400 (3)	SOD1, ALS1	147450	21q22.1
Amyotrophic lateral sclerosis-5, juvenile recessive (2)	ALS5	602099	15q15.1-q21.1

Das Wort "amyotroph" bezeichnet einen Krankheitsprozess, der zum Verlust von Muskelsubstanz führt, hervorgerufen durch Zerstörung der peripheren motorischen Nervenzellen (Vorderhornzellen) und ihrer Fortsätze (Axone), die vom Vorderhorn des Rückenmarks zum Muskel ziehen (motorische Nervenbahn). Der Verlust von zentralen Nervenzellen in der motorischen Hirnrinde, die eine Verbindung zwischen dem Gehirn und dem seitlichen Teil des Rückenmarks darstellen, wird als "Lateralsklerose" bezeichnet. Bei der ALS handelt es sich um eine Erkrankung, die sowohl die zentralen als auch die peripheren motorischen Nervenzellen (Motoneurone) befällt. Wenn das periphere Neuron befallen ist, treten Muskelschwäche, Muskelschwund (Atrophie) und häufig Muskelzucken (Faszikulieren) sowie Muskelkrämpfe auf. Der Verlust des zentralen Neurons führt zu Muskelsteife (Spastik), Muskelverspannungen und Muskelschwäche. (36)

Bei etwa 5–10% der ALS-Patienten kommen weitere Krankheitsfälle in der Familie vor (seltene familiäre Form). In jüngster Zeit konnte bei einem Teil der Familien mit der erblichen Form der ALS der genetische Defekt auf dem Chromosom 21 nachgewiesen

und genauer charakterisiert werden. Es handelt sich hierbei um Mutationen im Gen der Superoxiddismutase 1 (SOD 1), einem Enzym, das für die Entgiftung von freien Sauerstoffradikalen verantwortlich ist. Auf welchem Weg dieser Enzymdefekt zum Krankheitsausbruch führt, ist bisher nicht abschließend geklärt; möglicherweise führt die Mutation zu einer Funktionsänderung des Enzymes, die auf Motoneurone toxisch wirkt. Diese Mutation liegt weltweit nur bei etwa 10% der familiären ALS-Patienten vor, in Deutschland sind nur einzelne Familien beschrieben. Möglicherweise stellt aber diese seltene Mutation einen wichtigen Zugang zum Verständnis der weit häufigeren sporadischen ALS dar. Für die übrigen 90% der familiären ALS-Fälle ist die Mutation noch nicht bekannt. (37)

Die Krankheit befällt mehr Männer als Frauen. Das Verhältnis beträgt ca. 1,5-2:1. Von 100.000 Menschen erkranken jedes Jahr 1-2 an ALS. Eine Ausnahme davon bilden bestimmte Gebiete in Ostasien. Das Durchschnittsalter des Krankheitsbeginns liegt bei 53-54 Jahren. Etwa 80% der Fälle beginnen zwischen dem 40.-70. Lebensjahr. (36)

### 3.2.12. Hämophilie

Hemophilia A/B (3)	F8/9, HEMA/B	<u>306900</u>	Xq27.1-q27.2
--------------------	--------------	---------------	--------------

Es gibt zwei Arten von Hämophilie (A und B), wobei Hämophilie A ca. 80 Prozent der Erkrankungen ausmacht. Beide Arten gehen auf Mutationen in X-chromosomalen Genen zurück. Durch einen Gendefekt werden entweder der Gerinnungsfaktor VIII (bei Hämophilie A) oder IX (bei Hämophilie B) nicht in ausreichender Menge oder fehlerhaft gebildet, dies äußert sich in einer verminderten Aktivität dieser Gerinnungsfaktoren. Dadurch kommt es nach Verletzungen zu Nachblutungen.

Wegen der X-chromosomal-rezessiven Vererbung erkranken an Hämophilie fast ausschließlich Männer, während Frauen Konduktorinnen sind. Die Häufigkeit der Erkrankung liegt bei 1:10.000 Neugeborenen. Durch Substitution mit gentechnisch hergestellten Präparaten haben die Patienten heute in der Mehrzahl eine praktisch

normale Lebenserwartung und Lebensqualität, sofern keine Probleme durch Hemmkörperbildung auftreten. (38)

### 3.2.13. Muskeldystrophie

Becker muscular dystrophy modifier, <u>310200</u> (3)	MYF6	<u>159991</u>	12q21
Becker muscular dystrophy, <u>300376</u> (3)	DMD, BMD	<u>300377</u>	Xp21.2
Duchenne muscular dystrophy, <u>310200</u> (3)	DMD, BMD	<u>300377</u>	Xp21.2

Die Muskeldystrophien bilden eine Gruppe von X-chromosomal bedingten Erkrankungen, die mit einem fortschreitenden Untergang der Skelettmuskulatur und deren Ersatz durch Bindegewebe einhergeht. Abhängig vom klinischen Erscheinungsbild, Verteilung und Ausprägung der Muskelschwäche und dem Vererbungsmodus werden die Muskeldystrophien klassifiziert. Die häufigste Form ist die geschlechtsgebundene Muskeldystrophie Duchenne, die eine von 3.500 männlichen Neugeborene betrifft. Die Rate der Neumutationen liegt mit einem Drittel sehr hoch. Das Gen der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne/Becker wurde auf der Region Xp21 lokalisiert. Das physiologische Genprodukt Dystrophin stabilisiert die Zellmembran der Muskelfasern und ist mittels Immunfluoreszenz nachweisbar.

Leitsymptome: Die Xp21-Muskeldystrophien sind durch eine proximale Muskelschwäche besonders im Beckengürtel, eine Muskelhypotonie mit anfänglicher Reflexsteigerung und späterer Areflexie und eine auffällige Wadenhypertrophie gekennzeichnet. Muskelschmerzen treten in der Regel nicht auf. Bei der Duchenneschen Form lernen die betroffenen Knaben häufig verspätet laufen (nach dem 18. Lebensmonat). Als Folge der proximalen Schwäche fallen früh ein watschelnder Gang, häufiges Hinfallen sowie Schwierigkeiten beim Treppensteigen auf. Die Kinder richten sich, an sich selbst festhaltend, im sog. „Gower Manöver“ auf. Zwischen dem 8. und 15. Lebensjahr werden die Patienten rollstuhlpflichtig. Die durchschnittliche Lebenserwartung beträgt 18 - 25 Lebensjahre. Eine Beteiligung der Herzmuskulatur tritt

in den späteren Stadien der Erkrankung in Erscheinung und ist neben der muskulär bedingten Ateminsuffizienz nicht selten Todesursache. Bei der Beckerschen Muskeldystrophie treten die Symptome einer Muskelschwäche in der Regel erst im Erwachsenenalter auf. Die Patienten sind über das 16. Lebensjahr hinaus bis ins Erwachsenenalter gehfähig, die Lebenserwartung ist jedoch etwas reduziert. Das klinische Erscheinungsbild ist dem der DMD sehr ähnlich. (39)

### 3.3. Polygen (=multifaktoriell) bedingte Erkrankungen im Krankengut der Allgemeinarztpraxis

#### 3.3.1. Hypertonie

Hypertension, essential	#145500	20q13.11-q13.13, 17q21-q22, 17q, 17cen-q11.2, 12p13, 4p16.3, 3q21-q25
Pulmonary Hypertension, primary	PPH1 #178600	2q33
Hypertension, early-onset, autosomal dominant, with severe exacerbation in pregnancy	#605115	4q31.1
Renal failure, progressive, with hypertension	*161900	1q21
Hypertension, essential, susceptibility to	*603918, *604329	17q, 15q
Diabetes mellitus, insulin-resistant, with acanthosis nigrans and hypertension	*604367	7q11.23-q21.11, 3p25

Im Rahmen des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 wurde bei 7101 Personen der Blutdruck gemessen:

<u>Blutdruckklassen</u>	<u>Männer</u>	<u>Frauen</u>
normoton	49,7%	57,9%
borderline	15,8%	9,3%
hyperton	29,7%	26,9%
kontr. hyperton	4,8%	5,9%

Tab. 3: Blutdruckklassen nach WHO 1998

Als normoton sind demnach nur knapp die Hälfte der Männer zu bezeichnen, bei den Frauen sind es immerhin fast 58%. (41, S.59 ff)

Blutdruck (mmHg)	Systolisch	Diastolisch
Optimal	< 120	<80
Normal	< 130	<85
Hochnormal	130-139	85-89
Bluthochdruck St.1	140-159	90-99
St.2	160-179	100-109
St.3	>179	>109

Tab. 4: Einteilung des Blutdruckes in optimal, normal, hochnormal und Hochdruck nach INC/NIH

Es wird zwischen essentieller (>90 % aller Hypertoniker) und sekundärer (<10 % aller Hypertoniker) Hypertonie unterschieden.

- Die *essentielle Hypertonie* ist eine multifaktorielle, polygene Erkrankung. In ca. 60 % der Fälle findet sich eine positive Familienanamnese. Konstitution (Pykniker), Ernährungsfaktoren, Stress, Rauchen und endokrine Faktoren spielen eine begünstigende Rolle.

Die genetische Hypertonieforschung hat einzelne monogen vererbliche Hypertonieformen identifiziert, die allerdings sehr selten sind (z.B. Glukokortikoid-reagibler Aldosteronismus, Little-Syndrom u.a.). (79)

- Die Ursachen der *sekundären Hypertonie* sind:

1. Renale Hypertonie (renovaskulär, renoparenchymatös, durch Tumore)
2. Endokrine Hypertonie (Phäochromozytom, Cushing-/Conn-Syndrom, AGS, Akromegalie)
3. Aortenisthmusstenose

(40, S. 234-235)

### 3.3.2. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus, noninsulin-dependent	NIDDM	#125853, *601283, *603694, *601407	20q12-q13.1, 20q12-q13.1, 17q25, 13q34, 13q12.1, 12q24.2, 11p12-p11.2, 2q32, 2q24.1, 2q37.3, 20q12-q13.1, 12q24.2
Diabetes mellitus, insulin-dependent	IDDM	*125852, *601941, *601911, *601318, *600321, *222100, *601208, *600883, *600320, *601388, *600318, *603266, *300136, *605598	11p15.5, 18q21, 10p11-q11, 6q21, 11q13, 2q34, 2q31, 12q24.2, 6p21.3, 14q24.3-q31, 6q25-q27, 6q24-q27, 2q33, 15q26, 10q25, Xp11, 5q31.1-q33.1
Diabetes mellitus, transient neonatal		*601410	6q24, 6q24, 6q24
Maturity-onset diabetes of the young, type I	MODY1	#125850	20q12-q13.1, 11p15.5

Nach dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998, in dem 7124 Personen einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe auf Diabetes mellitus untersucht wurden, ist in Deutschland die Diabetes-Häufigkeit derzeit mit über 5%, also mehr als 4 Millionen Personen, in der Erwachsenenbevölkerung (Alter: 18-79 Jahre) anzugeben. Danach sind 5,6% der Frauen und 4,7% der Männer von der Krankheit betroffen. Es muß aber von einer sehr hohen Anzahl an nicht-diagnostizierten Diabetesfällen ausgegangen werden, da der Diabetes, insbesondere der Typ-2-Diabetes, in seinen Anfangsstadien eine asymptomatische Erkrankung ist. Realistischer Weise muss von 7-8% Diabetikern in der Erwachsenenbevölkerung ausgegangen werden. (41, S.59 ff)

### Typ-2 Diabetes

Die Inzidenz der Typ-2-Diabetiker liegt bei über 60-jährigen bei etwa 1200:100000 Personen.

### Typ-1 Diabetes

Der Anteil der Typ-1-Diabetiker an allen Diabetes-Patienten wird in Deutschland zur Zeit mit mindestens 5-7% angegeben. Ende der 80er-Jahre lag die Inzidenz des jugendlichen Typ-1-Diabetes bei 7,4:100000 Personen. Heute liegt sie bei 14:100000 Kindern der Altersgruppe 0-14. (78, S.1 ff).

In der weißen europäischen Bevölkerung beträgt das Risiko Typ-1 Diabetes zu bekommen 0,4%; für Nachkommen Typ-1 Diabetiker 6%, für Geschwister 5% und für monozygote Zwillinge 30%. (42, S.8).

### 3.3.3. Adipositas

Obesity	#601665 1p36.1, 20q13.2, 16q22, 10q, 10p, *602025 3p25, 3p26-p25, 20q13.11-q13.2
Abdominal obesity-metabolic syndrome	QTL1 *605552 17p12, 3q27
Obesity quantitative trait locus on chromosome X	*300306 Xq24

Von Adipositas spricht man, wenn der Anteil des Fettgewebes am Körpergewicht 20% (Männer) bzw. 25% (Frauen) übersteigt.

Als Orientierungsgröße für die Körperfülle und zur Beurteilung überhöhter Fettmasse wird der Body-Mass-Index (BMI) herangezogen. Den BMI berechnet man, indem die Körpergröße (kg) durch die Quadratur der Körperlänge (m) geteilt wird (43, S.205-S.208):

$$BMI = kg/m^2$$

Bei normalgewichtigen Männern beträgt der BMI etwa 24kg/m<sup>2</sup>, bei Frauen etwa 23kg/m<sup>2</sup>.

7124 Personen im Alter von 18 bis 79 Jahren wurden im Rahmen des Bundesgesundheits surveys 1998 bezüglich ihres Körpergewichts untersucht:

BMI-Wert	Männer	Frauen
<20 kg/m <sup>2</sup>	2,4 %	6,3 %
20-<25 kg/m <sup>2</sup>	31,2 %	39,3 %
25-<30 kg/m <sup>2</sup>	46,9 %	31,8 %
30-<40 kg/m <sup>2</sup>	19,1 %	21,2 %
≥40 kg/m <sup>2</sup>	0,6 %	1,6 %

Tab. 5: Body-Mass-Index-Klassen nach Geschlecht

### 3.3.4. Colitis ulcerosa

{Ulcerative colitis, susceptibility to}, <u>191390</u> (1)	MUC3A	<u>158371</u>	7q22
--	-------	---------------	------

Colitis ulcerosa ist eine chronische Entzündung des Dickdarms. Sie beginnt meist im untersten Abschnitt des Dickdarms und kann sich von dort aus kontinuierlich über den gesamten Dickdarm ausdehnen. Dabei ist immer nur die oberste Schleimhautschicht betroffen. Am Anfang des Dickdarms oder am Übergang vom Dünndarm zum Dickdarm kommt die Colitis ulcerosa zum Stillstand. Typische Beschwerden bei der Colitis sind vor allem häufige, blutig-schleimige Durchfälle, ständiger Stuhldrang, Fieber und allgemeine körperliche Schwäche. (44)

Neben einer erblichen Disposition spielen Umwelteinflüsse wie z.B. Infekte, Ernährung und Rauchen eine Rolle. Man nimmt an, dass mehrere Faktoren zusammenkommen müssen, um eine chronisch entzündliche Darmerkrankung auszulösen. Das Risiko eines Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) ein Kind mit CED zu bekommen liegt bei ca. 2-5%. (45)

### 3.3.5. Morbus Crohn

Crohn disease, 266600 (3)	CARD15, NOD2, IBD1, CD, ACUG	605956	16q12
---------------------------	------------------------------	--------	-------

Der Morbus Crohn ist gekennzeichnet durch eine unterschiedlich starke chronische Entzündung des Darms, wobei nicht nur die Schleimhaut des Darms, sondern die gesamte Darmwand von der Entzündung betroffen sein kann. Dadurch kommt es nicht nur zur Ausbildung von Geschwüren, sondern auch von Stenosen mit Ausweitungen des Darms vor diesen Engstellen und Fisteln. Die Krankheit verläuft oft schubweise, wobei Phasen mit blutigen, schleimigen Durchfällen (zumeist mit Bauchschmerzen) von Phasen, in denen es nur geringe oder keine Beschwerden gibt, abgelöst werden.

Vermutet wird, dass genetische, infektiöse und immunologische Faktoren eine Rolle spielen. (46)

### 3.3.6. Atopien

Atopy, IgE responsiveness, atopic	IGER, APY, mutation in FCER1B	147050	11q12-q13
-----------------------------------	-------------------------------	--------	-----------

Eine Atopie ist eine ererbte Bereitschaft zu allergischen Reaktionen. Dabei können verschiedene Organsysteme betroffen sein:

- die Haut = Neurodermitis
- die Schleimhäute
- die Nase = allergischer Schnupfen, Heuschnupfen
- die Augen = allergische Bindehautentzündung
- der Darm
- die Bronchien = allergische Bronchitis und Asthma (44)

#### 3.3.6.1. Pollinosis

(=Heuschnupfen, Heufieber, Rhinitis allergica)

{Allergic rhinitis} (2)	ALRH	607154	4q24-q27
-------------------------	------	--------	----------

Die akute saisongebundene Form der allergischen Rhinitis (Pollinosis) wird generell durch windverschleppte Pollen ausgelöst. Der Frühlingstyp ist durch Baumpollen bedingt. Gras- und Unkrautpollen verursachen den Sommertyp. Der Herbsttyp wird vor allem durch Unkräuter ausgelöst.

Die Nase, das Rachendach, Pharynx und Augen beginnen zunehmend oder abrupt zu jucken. Tränenfluß, Niesen und klare, wässrige Sekretion aus der Nase folgen dem Pruritus. Kopfschmerzen in der Frontalregion, Reizbarkeit, Appetitlosigkeit, Depression und Schlaflosigkeit können auftreten. Die Konjunktiven sind injiziert und die Nasenschleimhäute geschwollen und blau-rötlich verfärbt. Hustenanfälle und asthmatisches Keuchen können sich im Verlauf der Saison entwickeln. (8, S.1232)

Häufigkeit in der Bevölkerung: 14,8 %

Häufigkeit bei Verwandten 1. Grades: 24,1 % (12, S.334)

### 3.3.6.2. Asthma

Bronchial asthma (2)	BHR1	<u>600807</u>	5q31-q33
Asthma and atopy, susceptibility to}, <u>147070</u> (3)	PLA2G7, PAFAH	<u>601690</u>	6p21.2- p12
{Asthma, atopic, susceptibility to} (3)	MS4A2, FCER1B	<u>147138</u>	11q13
{Asthma, nocturnal, susceptibility to} (3)	ADRB2	<u>109690</u>	5q32-q34
{Asthma, susceptibility to} (2)	AS1	<u>607277</u>	14q24
{Asthma, susceptibility to} (3)	HNMT	<u>605238</u>	1p32
{Asthma, susceptibility to}, <u>600807</u> (3)	IL13	<u>147683</u>	5q31
{Asthma, susceptibility to}, <u>600807</u> (3)	SCGB3A2, UGRP1	<u>606531</u>	5q31-q34

Es gibt verschiedene Asthmaarten: Allergisches Asthma, Infektasthma, Anstrengungsasthma (bei Kindern) und chemisch irritatives Asthma.

Asthma ist eine Atemwegserkrankung, die mit anfallartiger Atemnot einhergeht. Die Atemnot wird durch die Verengung der Bronchien verursacht.

Diese Atemwegsobstruktion basiert auf 3 verschiedenen Gegebenheiten:

1. Verkrampfung der Bronchienmuskeln, der sog. Bronchospasmus
2. Verdickung der Bronchienschleimhaut durch Entzündung oder Durchtränkung mit Flüssigkeit
3. Verlegung oder Verstopfung der Atemwege durch Schleim

Die Ursachen für Asthma sind vielfältig. Sie müssen beim Patienten individuell erkannt werden, um eine zielgerichtete Behandlung anwenden zu können. Dennoch gibt es bei Asthmaerkrankungen Gemeinsamkeiten unabhängig von der individuellen Ursache beim Patienten. Dazu gehören das überempfindliche Bronchialsystem (bronchiale Hyperaktivität), das auf Reize reagiert, auf die der gesunde Mensch nicht anspricht. Bei diesen Reizen handelt es sich z.B. um Staub, chemische Schadstoffe wie Ozon, Schwefeldioxyde oder Stickoxyde, zudem um natürliche Reize wie körperliche Belastung oder kalte Luft. Ursachen für diese Überempfindlichkeit sind bei manchen Patienten erblich bedingt, bei anderen dagegen entwickeln sie sich erst im Laufe der Jahre. (48)

### 3.3.6.3. Neurodermitis

(=atopisches Ekzem)

Dermatitis, atopic (2)	ATOD1	<u>603165</u>	3q21
Dermatitis, atopic, <u>603165</u> (2)	ATOD2	<u>605803</u>	1q21
Dermatitis, atopic, <u>603165</u> (2)	ATOD3	<u>605804</u>	20p
Dermatitis, atopic, <u>603165</u> (2)	ATOD4	<u>605805</u>	17q25
Dermatitis, atopic, <u>603165</u> (2)	ATOD6	<u>605845</u>	5q31-q33
Dermatitis, atopic, <u>603165</u> (2)	ATPD5	<u>605844</u>	13q12-q14

Neurodermitis ist eine der häufigsten Hauterkrankungen. Ihr Krankheitsbild ist von einem wechselnden, sehr unterschiedlich aussehenden Ekzem geprägt. Ekzeme sind gerötete und schuppige, manchmal auch nässende Hautveränderungen. Typische Stellen, an denen sie auftreten, sind Ellenbeugen, Kniekehlen, Nacken, Hals und Gesicht, die sogenannten Prädilektionsstellen. Charakteristisch für Neurodermitispatienten ist ihre trockene Haut und ihr sprödes Haar. Neurodermitis liegt vor, wenn wenigstens drei der folgenden Gegebenheiten zutreffen: Neurodermitis, Heuschnupfen oder Asthma in der Familie, starker Juckreiz, Krankheitsverlauf länger als sechs Monate, typische Hautveränderungen an Ellenbeugen, Kniekehlen, Nacken, Hals und Gesicht. Hinzu kommen müssen noch mindestens drei weitere Anzeichen, die für sich allein genommen jedoch nicht entscheidend für Neurodermitis sind, sogenannte fakultative Symptome. Hierzu zählen unter anderem:

- eine weiße Hautreaktion nach Kratzen (weißer Dermographismus), auch paradoxe Gefäßreaktion genannt, anstelle einer roten Reaktion
  - Unverträglichkeit von Wolle
  - Juckreiz beim Schwitzen
  - Blässe um den Mund
  - Ausfall der seitlichen Augenbrauen
  - eine angeborene doppelte untere Lidfalte
  - Hautentzündungen an den Brustwarzen
  - vermehrte Hautinfektionen mit Viren (zum Beispiel Warzen, Herpes simplex), Pilzen oder Bakterien (zum Beispiel Eiterherde)
  - vermehrte Zeichnung der Hautlinien
- (49)

Die Ursachen für Neurodermitis sind weitgehend ungeklärt. Jedoch weiß man, dass die Erkrankung in vielen Fällen auf eine erbliche Veranlagung (genetische Disposition)

zurückzuführen ist, die sich als Neurodermitis, Bronchialasthma oder Heuschnupfen äußern kann.

Faktoren, die einen Einfluss auf den Ausbruch oder die Entwicklung der Krankheit und ihre Ausprägung haben, sind inzwischen bekannt. Hierzu zählen unter anderem: Licht, Klima, die psychische Verfassung eines Menschen, ebenso Allergien oder Nahrungsmittel. Aber auch das Abwehrsystem des Körpers kann bei der Entstehung von Neurodermitis eine Rolle spielen. (50)

### 3.3.7. Morbus Bechterew

(=Spondylitis ankylosans, Spondylarthritis ankylopoetica)

Ankylosing spondylitis (2)	AS, ANS	106300	6p21.3
----------------------------	---------	--------	--------

Die Krankheit beginnt meistens mit einer unspezifischen Entzündung am Iliosacralgelenk. Tiefsitzende Rückenschmerzen sind die Folge. Die Schmerzen haben einen dumpfen, ausstrahlenden Charakter. Erst im weiteren Verlauf kann die gesamte Wirbelsäule mitbetroffen sein. Die Wirbelsäule versteift allmählich

Symptome: Tiefsitzende Rückenschmerzen, Steifigkeit, später möglicherweise Unbeweglichkeit der Wirbelsäule. Kyphosierung der Brustwirbelsäule. Entzündungen im Bereich der vorderen Augenkammer, z. B. eine Iridozyklitis. Periphere Arthritis der großen Gelenke (Knie, Hüfte, Schulter). Schmerzen und Entzündungen der Sehnen und Schleimbeutel (Tendopathien). Es kann auch zu einer Beteiligung des Herzens kommen, in ganz seltenen Fällen kommt es auch der Lunge.

Ursache: Grundlage der Spondylitis ankylosans scheint eine krankhafte Immunreaktion des Körpers zu sein, die auf eine veränderte Reaktion zwischen den genetischen Anlagen des HLA-Systems und Umwelteinflüssen zurückzuführen ist. Was aber ganz konkret diese veränderte Reaktion bewirkt, ist bisher noch unklar. Der HLA-B27 Gewebemarker, der bei 95 Prozent aller Erkrankten zu finden ist, hat eine dreidimensionale Form. Er nimmt bestimmte Erreger, die für Durchfallerkrankungen

und Erkrankungen der Harnröhre verantwortlich sind, auf und sorgt so normalerweise dafür, daß die T-Lymphozyten der Immunabwehr diese körperfremden Erreger erkennen und vernichten. Bei Spondylitis ankylosans geschieht aber gerade das nicht. Deshalb kommt es zu einer chronischen Entzündung, die zu einer allmählichen Verknöcherung der Weichteile zwischen den Wirbelkörpern und zu einer Zerstörung betroffener Gelenke führt. Warum davon hauptsächlich die Wirbelsäule betroffen ist, ist ebenfalls noch nicht geklärt.

Im Zusammenhang mit diesem Mechanismus wird auch diskutiert, ob verschiedenen Bakterien als Auslöser für Spondylitis ankylosans in Frage kommen. Vermutet wird ein Zusammenhang für Chlamydien, Salmonellen, Shigellen, Yersinien und Klebsiellen, die auch ganz normale Darmbakterien sind und im Verdacht stehen, eine Ursache für die fehlerhafte Immunreaktion bei Spondylitis ankylosans zu sein. Was aber der Auslöser für die chronische Entzündung ist, kann bisher nicht aufgezeigt werden. (51)

### 3.3.8. Hyperurikämie

Hyperuricemic nephropathie, familial juvenile	HNFJ	*162000	16p12
Gout	HPRT	#300323	Xq26- q27.2

Hyperuricämie bedeutet eine Erhöhung der Harnsäurewerte über den Normbereich. Gicht entwickelt sich bei etwa 10 Prozent der Hyperurikämiker. Männer sind mit 95 Prozent deutlich häufiger betroffen, als Frauen. Außerdem zeigt sich die Gicht bei Männern häufig früher. Die Zunahme der Krankheitszahlen von Frauen nach den Wechseljahren erklärt sich aus der schützenden Wirkung der Östrogene.

Ursache der Hyperurikämie bzw. der Gicht ist bzw. kann primär eine Funktionsstörung für die Ausscheidung von Harnsäure sein. Diese Störung tritt familiär gehäuft auf. Die Ursache ist bisher nicht geklärt. Als primäre Störung gilt auch die Manifestation der Gicht durch eine überhöhte Zufuhr von Purinen aus der Nahrung. Auslöser für einen akuten Gichtanfall sind meistens Streß, Wetterwechsel, Fasten, Eß- und Alkoholexzesse.

Bei der sekundären Hyperurikämie kommt es zur Gicht als Folge einer Grunderkrankung. Zu diesen Erkrankungen zählen alle, die entweder zu einer vermehrten Bildung von Harnsäure führen, oder bei denen zu wenig Harnsäure über die Nieren ausgeschieden wird. Zur ersten Gruppe gehören u.a. Leukämien, Zytostatika- und Strahlentherapie bei Krebs und Hämolyse. (52)

### 3.3.9. Varikose

(=Krampfadern, altdt. Krummadern)

OMIM: 192200 VARICOSE VEINS

Varizen sind schlauchartige, knotig oder ampullär erweiterte und meist geschlängelt verlaufende oberflächliche Venen (gewöhnlich in den Beinen). Bei ausgedehntem Befall spricht man von Varikose. Es wird zwischen primärer und sekundärer Varikose unterschieden:

*Primäre Varikose:* Bei der Entstehung der primären Varikose spielen Alter, familiäre Disposition und hormonelle Situation (weibliches Geschlecht, mehrfache Schwangerschaften, hormonale Kontrazeptiva) eine entscheidende Rolle. Umbauvorgänge in der Venenwand führen zu einer Abnahme kontraktiler und einer Zunahme bindegewebiger Elemente und dadurch zu Venendilatation und Klappeninsuffizienz.

*Sekundäre Varikose:* Sie sind Folge von Fehlbildungen (Klappenagenesie, AV-Fistel, Klippel-Trénaunay-Syndrom) und vor allem von akutem Venenverschluß bei Phlebothrombose.

Kombinationen der primären und sekundären Varikose sind möglich. (16)

Klinische Stadieneinteilung nach Marshall 1967:

Stad.I:	keine Beschwerden, allenfalls kosmetisch störend
Stad.II:	Stauungsgefühl, nächtliche Krämpfe
Stad.III:	Ödem, Hautinduration, Pigmentierung, abgeheiltes Ulcus cruris
Stad.IV:	Ulcus cruris venosum

Primäre Varizen machen nur selten Beschwerden, evtl. Schwere- und Spannungsgefühl und Schmerzen bei längerem Stehen. Sekundäre Varizen verursachen ein ausgeprägtes Schwere- und Spannungsgefühl mit Schmerzen und Schwellung des Beines, evtl. eine Atrophie blanche. (53, S.76)

### 3.3.10. Cholelithiasis

OMIM: 600803 Cholelithiasis, LITH1, Included

Es werden 3 Typen von Gallensteinen unterschieden: Cholesterinsteine, Bilirubinsteine und gemischte Cholesterin-Bilirubinsteine. Die Klassifikation erfolgt nach ihrem Cholesteringehalt (Cholesterinsteine: Cholesterinanteil > 60%, Bilirubinsteine: Cholesteringehalt < 5%). Die Prävalenz von Gallensteinen im Kindesalter beträgt zwischen 0,1 und 0,14%. Im Gegensatz zu Erwachsenen überwiegen bei Kindern vor allem die Bilirubinsteine, für Mädchen über 13 Jahren mit 0,26%. (54)

Gallensteine treten mitunter gehäuft innerhalb einer Familie auf, so dass von einer erblichen Disposition ausgegangen werden kann. Die genauen Faktoren, die zu dieser Disposition führen, sind nicht bekannt. Menschen mit genetisch bedingten Fettstoffwechselstörungen, bei denen der Körper neben dem Cholesterin in der Nahrung zu viel eigenes Cholesterin bildet, haben ein erhöhtes Risiko, Gallensteine zu entwickeln. Zu erwähnen ist außerdem, dass das Gallensteinleiden z.B. bei der Massai-Bevölkerung Ostafrikas praktisch nicht vorkommt. (55)

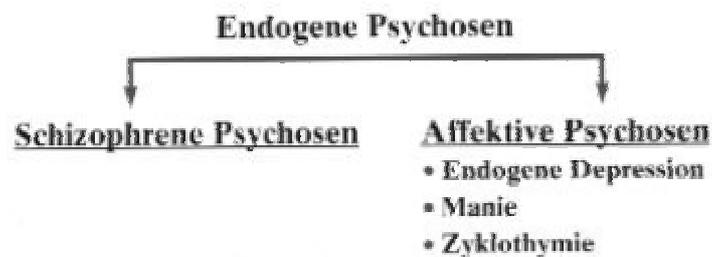
### 3.3.11. Endogene Psychosen

Major affective disorder 1	MAFD1	*12548018p
Dementia, familial danish	FDD	#11730013q14
Mental retardation with psychosis, pyramidal signs, and macroorchidism		#300055Xq28
Major affective disorder 2	MAFD2	*309200Xq28
Schizophrenia	SCZD	#18150022q11-q13, 1q42.1, 1q42.1,

18p, 15q15, 13q32, 11q14-  
q21, 1q21-q22, 8p21, 6q13-  
q26, 6p23, 5q11.2-q13.3

Unter dem Begriff „endogene Psychosen“ fasst man heute all die psychotischen Erscheinungen zusammen, deren Ursache noch unbekannt ist. Die klassische Psychiatrie ging davon aus, dass endogene Psychosen "von innen heraus" entstehen, z.B. aufgrund eines gestörten Zellstoffwechsels. Diese Hypothese ist derzeit weder bewiesen noch widerlegt worden.

In der Praxis lassen sich die endogenen Psychosen noch einmal in zwei Hauptgruppen unterteilen, die jeweils sehr typische Symptombilder umfassen:



(56)

Schizophrenie: Man geht zurzeit davon aus, dass sowohl erbliche und biologische als auch erlebnisbezogene "psychische" Ursachen Hand in Hand "arbeiten". Grundsätzlich kann jeder Mensch an Schizophrenie erkranken. Etwa 1 Prozent der Menschheit erkrankt im Verlauf des Lebens an Schizophrenie. (57)

Affektive Psychosen: Endogene Depression und Manie werden 'affektive Psychosen' genannt, weil bei ihnen vorwiegend der Affekt (die Stimmung, das 'Gemüt') krankhaft verändert ist, und zwar bei der Depression im Sinne einer Herabsetzung von Stimmung, Antrieb, Appetit, Sexualität und bei der Manie entgegengesetzt mit einer krankhaft gehobenen (euphorischen) Stimmungslage, vermehrtem Antrieb, Rededrang, übertriebener Kauflust u.a.. (58)

### 3.3.12. Rheumatoide Arthritis

(=Chronische Polyarthritis)

Rheumatoid Arthritis #180300 604302

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Bindegewebserkrankung, die sich meistens in mehreren (poly) Gelenken zeigt. Sie kann auch Körperteile außerhalb der Gelenke einbeziehen, z.B. Sehnen, Schleimbeutel, Bindegewebe der Augen, innere Organe oder Blutgefäße. Als Folge von Entzündungsprozessen verformen sich nach und nach die Gelenke und werden am Ende unbeweglich. Die Entwicklung der Erkrankung kann individuell sehr unterschiedlich sein.

Die konkreten Ursachen für die rheumatoide Arthritis sind bis heute nicht bekannt. Zwar wird die Krankheit heute, wegen des Entstehens der Rheumafaktoren, als Autoimmunkrankheit angesehen, es spielen aber auch noch andere Aspekte eine Rolle. So spielt bei der Krankheitsentstehung und auch bei der Stärke der Krankheitsentwicklung eine genetische Disposition eine Rolle. Als Auslöser werden verschiedene Viren und Bakterien diskutiert. (59)

### 3.3.13. Psoriasis

Psoriasis, susceptibility to}, <u>177900</u> (2)	PSORS1	<u>177900</u>	6p21.3
{Psoriasis, susceptibility to}, <u>177900</u> (2)	PSORS2, PSS1	<u>602723</u>	17q
{Psoriasis, susceptibility to}, <u>177900</u> (2)	PSORS3	<u>601454</u>	4q
{Psoriasis, susceptibility to}, <u>177900</u> (2)	PSORS4	<u>603935</u>	1cen-q21
{Psoriasis, susceptibility to}, <u>177900</u> (2)	PSORS5	<u>604316</u>	3q21
{Psoriasis, susceptibility to}, <u>177900</u> (2)	PSORS7	<u>605606</u>	1p
{Psoriasis, susceptibility to}, <u>177900</u> (3)	PSORS6	<u>605364</u>	19p13

Psoriasis ist eine chronisch wiederkehrende Hautkrankheit mit einem sehr unterschiedlichen Erscheinungsbild. Ungefähr zwei Prozent der europäischen

Bevölkerung leiden an einer mehr oder weniger schweren Form der Schuppenflechte. Die Krankheit kann in einem so bescheidenen Ausmaß auftreten, dass man nichts davon merkt. Sie kann aber auch so schwerwiegend sein, dass sie das Leben des Betroffenen wie eine Behinderung einschränkt. In besonders schweren Fällen ist sie sogar lebensgefährlich. (60)

Die auslösenden Ursachen sind bisher nur zum Teil erforscht. Als gesichert gilt, dass die Anlage der Psoriasis vererbt wird. Die Wahrscheinlichkeit der Vererbung ist deutlich höher (60 - 70 %), wenn beide Elternteile über die Erbanlage verfügen. Bei nur einem betroffenen Elternteil werden ca. 30 % beobachtet. Dabei reicht die Erbanlage alleine nicht aus, um die Krankheit auszulösen. Es müssen weitere, häufig unbekannte äußere (Verletzungen, Druck) und/oder innere Faktoren (Psyche, Stress, Alkohol, Medikamente) hinzukommen. Auch Infektionskrankheiten, Stoffwechselstörungen, hormonelle Faktoren und andere umweltbedingte Einflüsse können eine auslösende Wirkung haben. In den psoriatischen Hautveränderungen werden stark erhöhte, entzündungsfördernde Eiweiße gefunden. Diesen entzündlich - immunologischen Faktoren wird neben anderen, den Entzündungsprozess in der Haut fördernden Ursachen (z.B. Arachidonsäurestoffwechsel), der eigentliche psoriatische Prozess zugeschrieben. (61)

### 3.3.14. Migräne

Hemiplegic migraine, familial, <u>141500</u> (3)	CACNA1A, CACNL1A4, SCA6	<u>601011</u>	19p13
Migraine, familial hemiplegic, 2 (2)	MHP2	<u>602481</u>	1q21- q23
Migraine with aura, susceptibility to} (2)	MA, MGAU	<u>157300</u>	4q24
{Migraine, familial typical, susceptibility to,1} (2)	MFTS	<u>300125</u>	Xq

Migräne ist ein anfallsartiger, immer wieder auftretender pulsierender Kopfschmerz. Er beginnt einseitig und breitet sich dann langsam aus. Häufig bleibt er auf eine Kopfhälfte beschränkt.

Migräne kann in jedem Alter auftreten. Meist beginnt sie nach der Pubertät, nach dem 40. Lebensjahr tritt sie nur selten auf. Personen, in deren Familie Migräne vorkommt, haben ein höheres Erkrankungsrisiko. Im Vorstadium eines Migräneanfalls verengen sich die Blutgefäße im Gehirn (Vasokonstriktion), kurz darauf erweitern sich die Gefäße (Vasodilatation) wieder. Dieser Vorgang aktiviert Schmerzrezeptoren und ruft so Schmerzen hervor. Der Auslöser für die Verengung und die folgende Gefäßerweiterung ist noch nicht bekannt. Eine Rolle in diesem Prozess spielt jedoch der Serotoninspiegel. (62)

Die familiäre Häufung dieser Erkrankung und die Ergebnisse von Zwillingsstudien sprechen für eine genetische Disposition zur Migräne. Auslösende Faktoren sind auch Stress, Rotwein, Schokolade, bestimmte Käsearten, Alkohol, körperliche Belastung, Menstruation (durch die hormonelle Veränderung), Pilleneinnahme, grelles Licht oder Reisen. (63)

### 3.3.15. Refluxösophagitis

Gastroesophageal reflux (2)	GER	<u>109350</u>	13q14
-----------------------------	-----	---------------	-------

Die *primäre Refluxkrankheit* (GERD, gastro-esophageal reflux disease) ist durch einen insuffizienten unteren Ösophagussphinkter gekennzeichnet, wobei im Gefolge Magen- und Intestinalsekret in die terminale Speiseröhre zurücklaufen kann. Die *sekundäre Refluxkrankheit* ist durch organische Ösophaguserkrankungen (Motilitätsstörungen) oder Zustände gastral Stase und Magenausgangsstenose bedingt. Ein *physiologischer Reflux* tritt bei nahezu allen Normalpersonen auf, wird aber durch Speichelneutralisation und Ösophagusclearance kompensiert.

Als wesentlicher pathogenetischer Faktor der GERD wird eine erhöhte Exposition des Ösophagus mit Magensaft angesehen. Bei längerdauerndem Kontakt von Intestinalsekret und Ösophaguskosa kommt es zur Refluxösophagitis. Familiäre Häufungen sind bekannt.

Die GERD ist die häufigste Erkrankung des oberen Gastrointestinaltraktes. Während der Schwangerschaft bestehen häufig Refluxsymptome. Als Risikofaktoren für GERD werden Fettleibigkeit und Zigarettenrauchen angesehen.

*Prävalenz:* Nach Schätzungen: 1/3 der Gesamtbevölkerung der USA betroffen

*Altersgipfel:* in den ersten 6 Lebensmonaten und > 50 Jahre

*Geschlecht:* gleichverteilt

*Geographie:* keine Angaben

(64)

#### **4. Methode**

Als Grundlage der hier vorgelegten Analyse dienen die Angaben aus dem Praxiscomputer der Allgemeinarztpraxis in Randersacker bei Würzburg. Die Diagnosen eines jeden Patienten wurde auf das Vorhandensein von genetischen und genetisch mitbedingten Erkrankungen hin geprüft. Sowohl das Geschlecht als auch das Alter und, falls vorhanden, die Art der genetischen Erkrankung wurden registriert. Ihre Auswertung erfolgte in anonymisierter Form, da die Daten der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen.

Es wurden 40 Erkrankungen identifiziert, bei denen eine genetische Ursache bzw. Mitursache aufgrund entsprechender Eintragungen in der OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)-Datenbank außer Zweifel steht. Quelle: (65)

Die Darstellung erfolgt nach folgendem Schema (Beispiel):

<b>Erkrankung</b>	<b>Symbol</b>	<b>MIM-Nummer</b>	<b>Ort</b>
Atopy (2)	IGER, APY	<u>147050</u>	<u>11q12-q13</u>

Die Auswertungen der Ergebnisse wurden mit dem Statistik-Programmpaket SPSS D10.0.07 für Windows berechnet und erstellt.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgt bei einer Fallzahl >100. Um eine bessere Übersicht zu bieten, ordnete ich das Alter der Patienten in Altersgruppen:

- 1 = 0-10 Jahre
- 2 = 11-20 Jahre
- 3 = 21-30 Jahre
- 4 = 31-40 Jahre
- 5 = 41-50 Jahre
- 6 = 51-60 Jahre

7	=	61-70 Jahre
8	=	71-80 Jahre
9	=	81-90 Jahre
10	=	91-100 Jahre

Bei einigen Erkrankungen sind sowohl monogene, als auch polygene Erkrankungsarten möglich.

Diese Erkrankungen sind unter den monogenen aufgeführt und wurden nicht ein zweites mal unter den polygenen Erkrankungen benannt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Demographische Daten

Es wurden die Daten von 3598 Patienten untersucht, die im Zeitraum zwischen Januar 1991 und Dezember 2000 in der beschriebenen Allgemeinanzpraxis in Behandlung waren. (Abb. 5.1a, Tab. 5.1a)

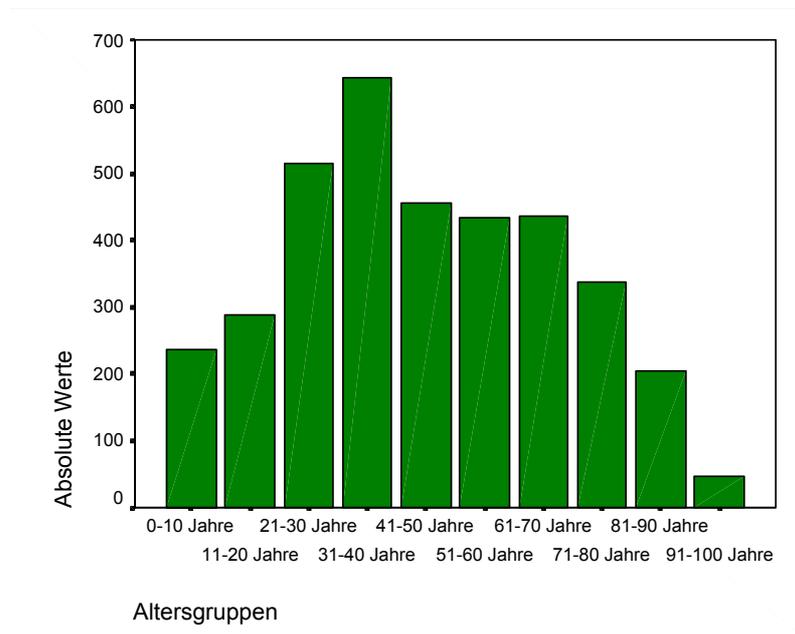


Abb.5.1a: Graphische Darstellung der Altersgruppen der untersuchten Patienten

#### Altersgruppen

	Häufigkeit	Prozent	Gültige	Kumulierte
			Prozente	Prozente
0-10 Jahre	237	6,6	6,6	6,6
11-20 Jahre	288	8,0	8,0	14,6
21-30 Jahre	514	14,3	14,3	28,9
31-40 Jahre	643	17,9	17,9	46,7
41-50 Jahre	456	12,7	12,7	59,4
51-60 Jahre	434	12,1	12,1	71,5

61-70 Jahre	436	12,1	12,1	83,6
71-80 Jahre	338	9,4	9,4	93,0
81-90 Jahre	205	5,7	5,7	98,7
91-100 Jahre	47	1,3	1,3	100,0
Gesamt	3598	100,0	100,0	

Tab.5.1a: Die Häufigkeitsverteilung der untersuchten Patienten nach Altersgruppen

Von diesen 3598 untersuchten Patienten sind 1740 (48,4 %) männlichen und 1858 (51,6 %) weiblichen Geschlechts.

Bei den 11-20 –jährigen, den 31-40 –jährigen und den 41-50 –jährigen überwiegt das männliche, bei allen anderen Altersgruppen das weibliche Geschlecht. (Abb. 5.1b, Tab. 5.1b)

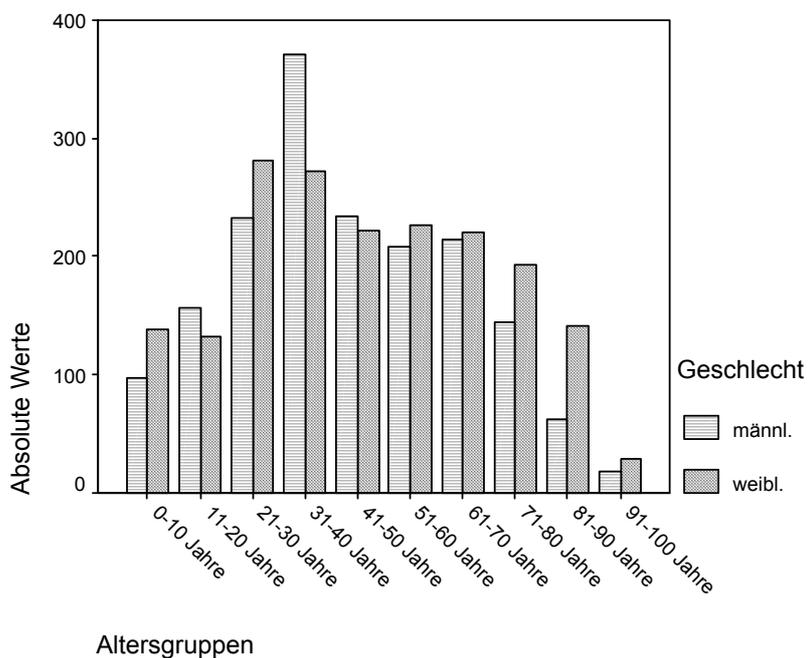


Abb.5.1b: Graphische Darstellung der Altersgruppen der weiblichen und männlichen untersuchten Patienten

Altersgruppen		Geschlecht		Gesamt
		männl.	weibl.	
	0-10 Jahre	98	139	237
	11-20 Jahre	156	132	288
	21-30 Jahre	232	282	514
	31-40 Jahre	371	272	643
	41-50 Jahre	234	222	456
	51-60 Jahre	208	226	434
	61-70 Jahre	215	221	436
	71-80 Jahre	145	193	338
	81-90 Jahre	63	142	205
	91-100 Jahre	18	29	47
	Gesamt	1740	1858	3598

Tab.5.1b: Häufigkeitsverteilung der weiblichen und männlichen untersuchten Patienten nach Altersgruppen

## **5.2. Häufigkeit genetisch bedingter und genetisch mitbedingter Erkrankungen im Krankengut dieser Allgemeinarztpraxis**

### **5.2.1. Gesamthäufigkeit**

Bei 1474 (40,97 %) der untersuchten Patienten konnte mindestens 1 der im ersten Teil dieser Arbeit vorgestellten genetisch bedingten oder mitbedingeten Erkrankungen gefunden werden. (Abb. 5.2a, Tab. 5.2a )

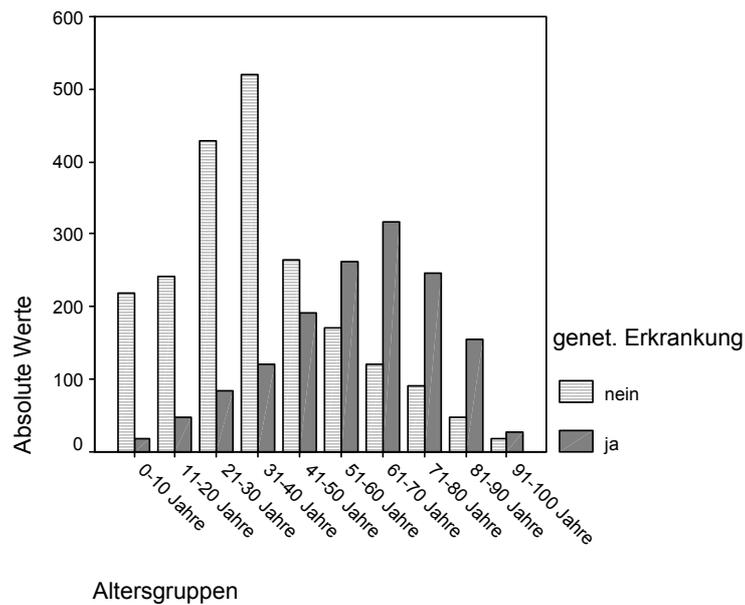


Abb. 5.2a: Graphische Darstellung der Altersgruppen der Patienten mit oder ohne genetisch bedingten oder mitbedingten Erkrankungen

Altersgruppen	Genet. Erkrankung		Gesamt
	nein	ja	
0-10 Jahre	218	19(8,0%)	237
11-20 Jahre	241	47(16,3%)	288
21-30 Jahre	429	85(16,5%)	514
31-40 Jahre	521	122(19,0%)	643
41-50 Jahre	264	192(42,1%)	456
51-60 Jahre	171	263(60,6%)	434
61-70 Jahre	120	316(72,5%)	436
71-80 Jahre	92	246(72,8%)	338
81-90 Jahre	49	156(76,1%)	205
91-100 Jahre	19	28(59,6%)	47
Gesamt	2124	1474(41,0%)	3598

Tab. 5.2a.: Häufigkeitsverteilung der untersuchten Patienten nach Altersgruppen mit oder ohne genetisch bedingten oder mitbedingten Erkrankungen

Ab der Altersgruppe der 51-60 –jährigen überwiegt die Anzahl der Patienten die mindestens eine der Zielerkrankungen zeigen.

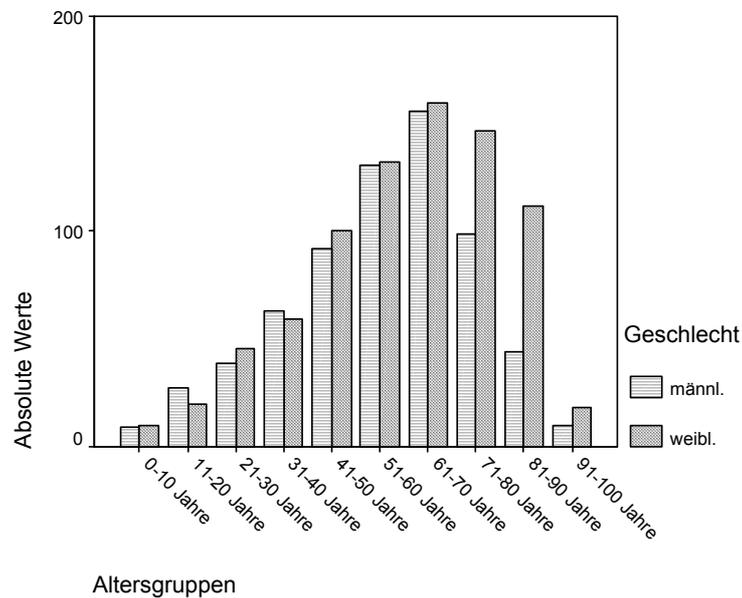


Abb. 5.2b: Graphische Darstellung der Altersgruppen der weiblichen und männlichen Patienten mit genetisch bedingten oder mitbedingten Erkrankungen

1474 (41%) der untersuchten Patienten weisen mindestens eine der gesuchten Krankheiten auf. 804 (43,3%) sind weiblichen, 670 (38,5%) männlichen Geschlechts. (Abb. 5.2b, Tab. 5.2b)

Altersgruppe	Geschlecht		Gesamt
	männl.	weibl.	
0-10 Jahre	9	10	19
11-20 Jahre	27	20	47
21-30 Jahre	39	46	85
31-40 Jahre	63	59	122
41-50 Jahre	92	100	192
51-60 Jahre	131	132	263
61-70 Jahre	156	160	316
71-80 Jahre	99	147	246
81-90 Jahre	44	112	156

	91-100 Jahre	10	18	28
Gesamt		670	804	1474

Tab. 5.2b: Häufigkeitsverteilung der weiblichen und männlichen untersuchten Patienten nach Altersgruppen mit genetisch bedingten oder mitbedingten Erkrankungen

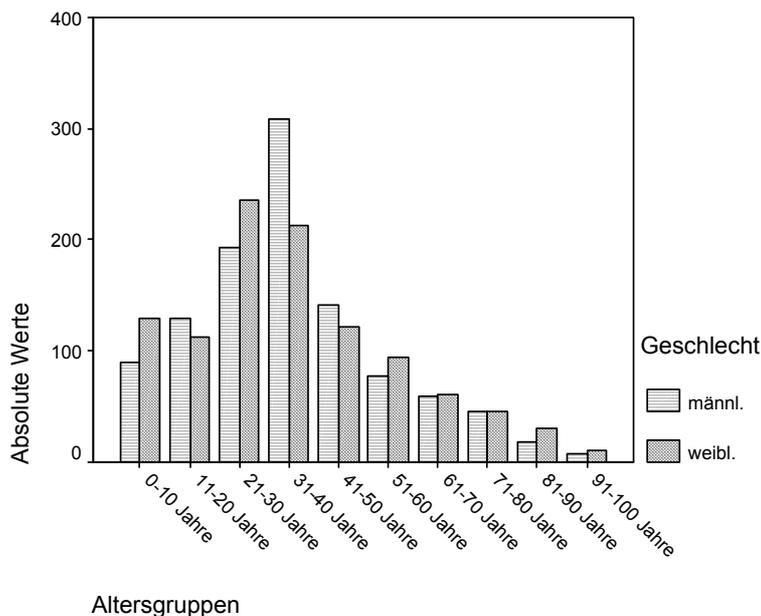


Abb. 5.2c: Graphische Darstellung der Altersgruppen der weiblichen und männlichen Patienten ohne genetisch bedingte oder mitbedingte Erkrankungen

2124 Patienten weisen keine der gesuchten Krankheiten auf. 1054 sind weiblichen, 1070 männlichen Geschlechts. (Abb. 5.2c)

## 5.2.2. Häufigkeit chromosomal bedingter Erkrankungen

### 5.2.2.1. Down-Syndrom

Im Patientengut befanden sich 3 Patienten mit Down-Syndrom:

- weibl. 2 Jahre
- männl. 21 Jahre, 33 Jahre

#### **5.2.2.2. Ullrich-Turner-Syndrom**

Es wurden 2 Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom behandelt:

- weibl. 23 Jahre
- weibl. 30 Jahre

#### **5.2.2.3. Klinefelter-Syndrom**

Mit Klinefelter-Syndrom wurde 1 Patient im Krankengut gefunden:

- männl. 41 Jahre

#### **5.2.2.4. Prader-Willi-Syndrom**

Im Patientengut befand sich 1 Patient mit Prader-Willi-Syndrom:

- weibl. 5 Jahre

### **5.2.3. Häufigkeit von Erkrankungen, von denen monogen bedingte Formen bekannt sind**

#### **5.2.3.1. Neurofibromatose Typ 1**

Im Patientengut befand sich 1 Patient mit Neurofibromatose Typ 1:

- weibl. 17 Jahre

#### **5.2.3.2. Peutz-Jeghers-Syndrom**

Mit Peutz-Jeghers-Syndrom wurde 1 Patient im Krankengut gefunden:

- männl. 42 Jahre

### 5.2.3.3. Hypercholesterinämie

Insgesamt konnte ich 468 Patienten mit Hypercholesterinämie im gesamten Krankengut finden. Bei 3598 Untersuchten entspricht dies 13,0 % des Patientengutes. Hinweise über die Anteile der (seltenen) monogenen gegenüber den (häufigen) multifaktoriellen Formen der Hypercholesterinämie lassen sich aus den Krankenunterlagen nicht ableiten. 73,1 % der Patienten mit Hypercholesterinämie sind zwischen 51 und 80 Jahre alt. (Abb. 5.2.3.3a, Tab. 5.2.3.3a)

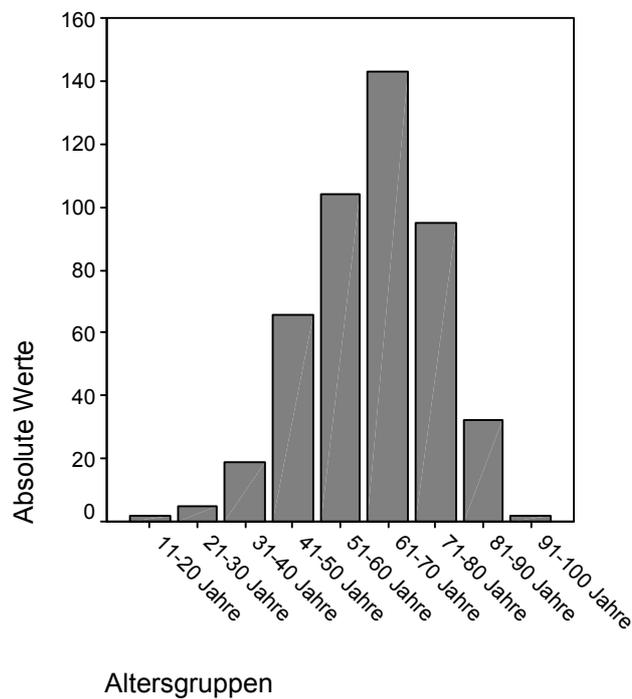


Abb. 5.2.3.3a: Graphische Darstellung der Altersgruppen der Patienten mit Hypercholesterinämie

Altersgruppen	Häufigkeit	Prozent	Gültige Kumulierte	
			Prozente	Prozente
11-20 Jahre	2	0,4	0,4	0,4
21-30 Jahre	5	1,1	1,1	1,5
31-40 Jahre	19	4,1	4,1	5,6
41-50 Jahre	66	14,1	14,1	19,7
51-60 Jahre	104	22,2	22,2	41,9

61-70 Jahre	143	30,6	30,6	72,4
71-80 Jahre	95	20,3	20,3	92,7
81-90 Jahre	32	6,8	6,8	99,6
91-100 Jahre	2	0,4	0,4	100,0
Gesamt	468	100,0	100,0	

Tab. 5.2.3.3a: Die Häufigkeitsverteilung der Patienten mit Hypercholesterinämie nach Altersgruppen

Von diesen 352 Patienten mit Hypercholesterinämie sind 254 (54,3%) männlichen und 214 (45,7%) weiblichen Geschlechts. (Abb. 5.2.3.3b, Tab. 5.2.3.3b)

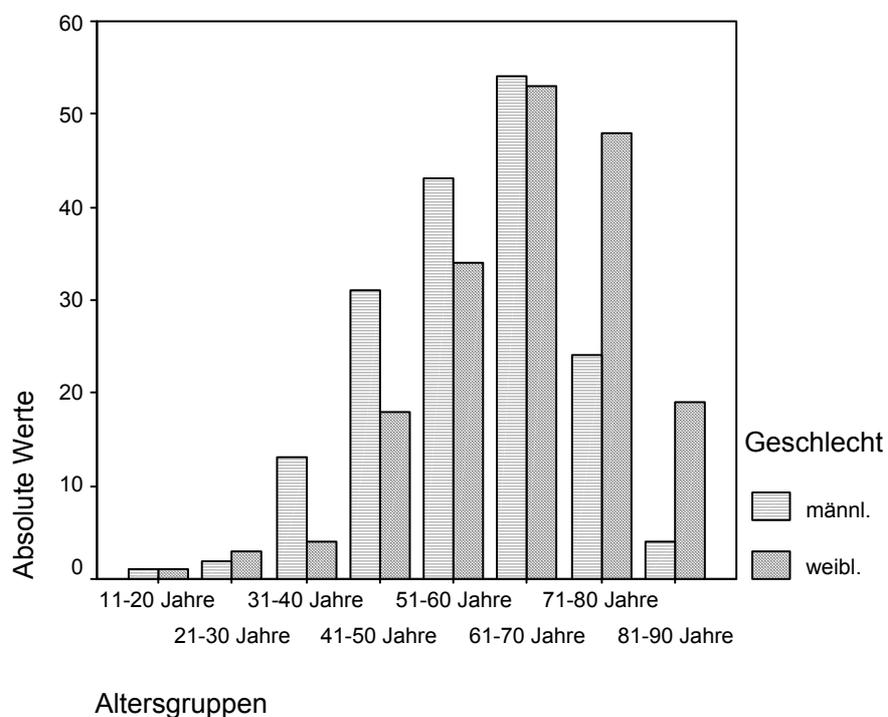


Abb. 5.2.3.3b: Graphische Darstellung der Altersgruppen der weiblichen und männlichen Patienten mit Hypercholesterinämie

Altersgruppen	Geschlecht		Gesamt
	männl.	weibl.	
11-20 Jahre	1	1	2

21-30 Jahre	2	3	5
31-40 Jahre	15	4	19
41-50 Jahre	47	19	66
51-60 Jahre	66	38	104
61-70 Jahre	79	64	143
71-80 Jahre	37	58	95
81-90 Jahre	7	25	32
91-100 Jahre		2	2
Gesamt	254	214	468

Tab. 5.2.3.3b: Häufigkeitsverteilung der weiblichen und männlichen Patienten mit Hypercholesterinämie nach Altersgruppen

#### 5.2.3.4. Morbus Alzheimer

Alter	Geschlecht		Gesamt
	männl.	weibl.	
70	1		1
73	1		1
74		1	1
76	2		2
77	1		1
78	2		2
80	1		1
82	1		1
84		1	1
87	1		1
90	2		2
Gesamt	12	2	14

Tab. 5.2.3.4: Häufigkeitsverteilung der weiblichen und männlichen Patienten mit Morbus Alzheimer

Das deutliche Überwiegen des männlichen Geschlechts in diesem Krankengut ist bemerkenswert. Es stellt sich die Frage, ob bei den männlichen Betroffenen auch Patienten mit Multiinfarkt-Demenz unter der Alzheimer Gruppe subsumiert werden. Diese Frage lässt sich an Hand der Unterlagen jedoch nicht eindeutig beantworten.

Insgesamt 14 Patienten (2 weibl., 12 männl.) wurden im genannten Zeitraum behandelt. (Tab. 5.2.3.4)

### 5.2.3.5. Morbus Parkinson

	Alter	Geschlecht		Gesamt
		männl.	weibl.	
	65		1	1
	68		1	1
	71	1		1
	75	1		1
	76	1		1
	79	1		1
	81	1		1
	82		1	1
	83		1	1
	84	1		1
	86		1	1
	88	2		2
	89		3	3
	92		2	2
	95	1		1
Gesamt		9	10	19

Tab. 5.2.3.5: Häufigkeitsverteilung der weiblichen und männlichen Patienten mit Morbus Parkinson

Es wurden insgesamt 19 Patienten (10 weibl., 9 männl.) im genannten Zeitraum behandelt. (Tab. 5.2.3.5)

### 5.2.3.6. Karzinome

In dem von mir untersuchten Krankengut befanden sich 68 Patienten mit mindestens einem der ausgesuchten 7 Karzinomen. Dies entspricht 1,89 % des gesamten Patientengutes. 79,4 % der Patienten mit diesen Karzinomen sind zwischen 51 und 80 Jahre alt. (Abb. 5.2.3.6a, Tab. 5.2.3.6a )

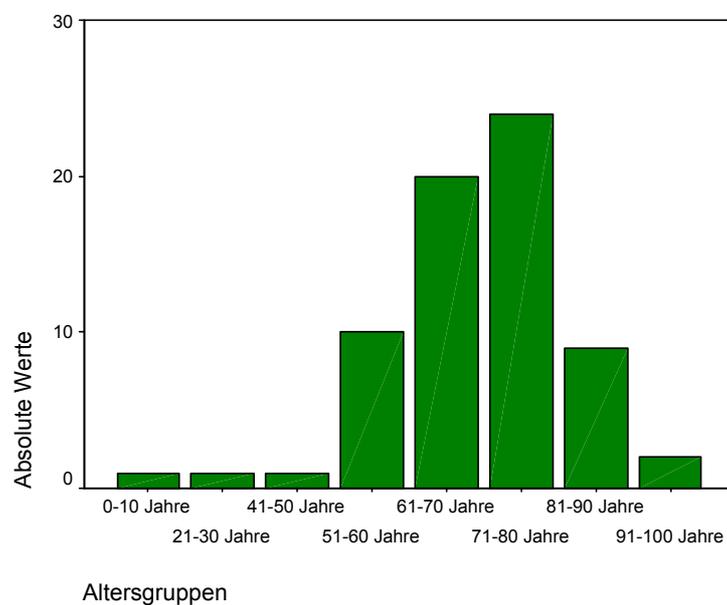


Abb. 5.2.3.6a: Graphische Darstellung der Altersgruppen der Patienten mit mindestens einem der 7 ausgewählten Karzinomen

Altersgruppen	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte
			Prozente
0-10 Jahre	1	1,5	1,5
21-30 Jahre	1	1,5	2,9
41-50 Jahre	1	1,5	4,4

51-60 Jahre	10	14,7	19,1
61-70 Jahre	20	29,4	48,5
71-80 Jahre	24	35,3	83,8
81-90 Jahre	9	13,2	97,1
91-100 Jahre	2	2,9	100,0
Gesamt	68	100,0	

Tab. 5.2.3.6a: Die Häufigkeitsverteilung der Patienten mit mindestens einem der 7 ausgewählten Karzinome nach Altersgruppen

25 (36,8 %) Patienten mit einem dieser Karzinome sind männlichen und 43 (63,2 %) weiblichen Geschlechts. (Abb. 5.2.3.6b, Tab. 5.2.3.6b)

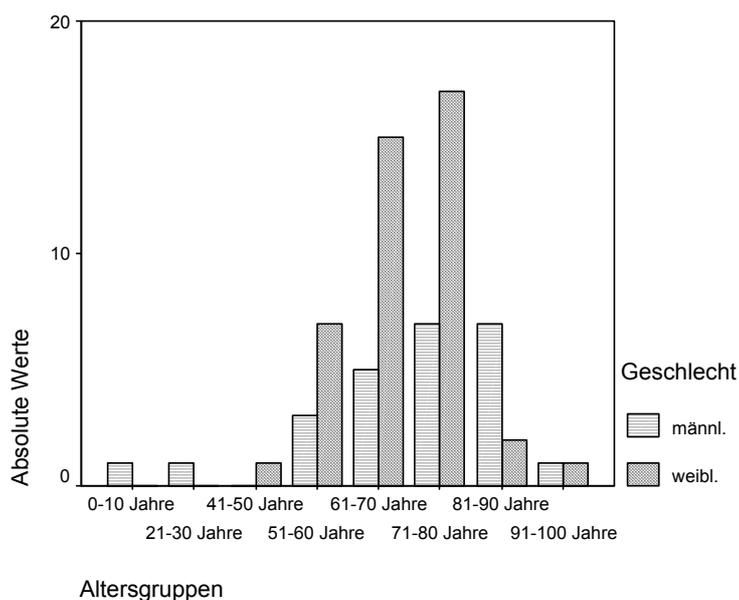


Abb. 5.2.3.6b: Graphische Darstellung der Altersgruppen der weiblichen und männlichen Patienten mit mindestens einem der ausgesuchten 7 Karzinomen nach Altersgruppen

Altersgruppen	Geschlecht		Gesamt
	männl.	weibl.	
0-10 Jahre	1	0	1

21-30 Jahre	1	0	1
41-50 Jahre	0	1	1
51-60 Jahre	3	7	10
61-70 Jahre	5	15	20
71-80 Jahre	7	17	24
81-90 Jahre	7	2	9
91-100 Jahre	1	1	2
Gesamt	25	43	68

Tab. 5.2.3.6b: Häufigkeitsverteilung der weiblichen und männlichen Patienten mit mindestens einem der ausgewählten 7 Karzinomen nach Altersgruppen

Untersucht wurde das Patientengut auf das Vorkommen von Ovarial-, Colon-, Mamma-, Pankreas-, Prostatakarzinom und dem Wilms-Tumor als solide Tumoren, bei denen eine familiäre Vererbung aufgrund von Mutationen in Tumorsuppressor-Genen bekannt ist. Als 7. Malignom wurde die Chronische Myeloische Leukämie (CML) aufgenommen, deren Entstehung eine (somatische) Chromosomentranslokation zugrunde liegt. (Tab. 5.2.3.6c)

Tumorart	Geschlecht und Alter (in Jahren)		Gesamtanzahl
	männlich	weiblich	
<b>Pankreas-Carzinom</b>		74	2
		76	
<b>Ovarial-Carzinom</b>		65	2
		58	
<b>Colon-Carzinom</b>	58	68	
	67	70	
	69	71	
	70	72	

	87	73	
		80	11
<b>Mamma-Carzinom</b>	59	41	
	72	53	
		55	
		57	
		59	
		2x 60	
		2x 61	
		3x 62	
		63	
		65	
		66	
		67	
		2x 68	
		69	
		2x 73	
		74	
		2x 76	
		77	
		78	
		3x 79	
		81	
		88	33
<b>Prostata-Carzinom</b>	60		
	69		
	70		
	73		
	2x 75		

	77		
	2x 79		
	3x 83		
	85		
	2x 86		
	91		
	97		17
<b>Wilms-Tumor</b>	8		1
<b>CML</b>	29	74	2

Tab. 5.2.3.6c: Häufigkeitsverteilung der weiblichen und männlichen Patienten mit den ausgewählten Karzinomen nach Altersgruppen

#### 5.2.3.7. Mukoviszidose

Es befand sich 1 Patient mit Mukoviszidose im Patientengut:

- weibl. 15 Jahre

#### 5.2.3.8. Hämochromatose

Hämochromatose wurde zweimal diagnostiziert:

- männl. 60 und 72 Jahre

#### 5.2.3.9. Morbus Meulengracht

Im Patientengut befanden sich 7 Personen mit Morbus Meulengracht:

- männl. 2x31, 36, 42, 45 und 56 Jahre
- weibl. 47 Jahre

### **5.2.3.10. Spinale Muskelatrophie**

Mit Spinaler Muskelatrophie wurde 1 Patient im Krankengut gefunden:

- männl. 36 Jahre

### **5.2.3.11. Amyotrophe Lateralsklerose**

Im Patientengut befand sich 1 Patient mit Amyotropher Lateralsklerose:

- männl. 84 Jahre

### **5.2.3.12. Hämophilie**

Es befand sich 1 Patient mit Hämophilie B im Patientengut:

- männl. 16 Jahre

### **5.2.3.13. Muskeldystrophie**

Es befanden sich 5 Personen mit Muskeldystrophie im Krankengut:

- weibl. 54 Jahre
- männl. 37, 49, 54 und 61 Jahre

## **5.2.4. Häufigkeit multifaktoriell bedingter Erkrankungen**

### **5.2.4.1. Hypertonie**

Insgesamt sind 591 Hypertoniker im gesamten Krankengut festgestellt worden. Bei 3598 Untersuchten entspricht dies 16,4 % des Patientengutes.

70,8 % der Hypertoniker sind zwischen 61 und 90 Jahre alt. (Abb. 5.2.4.1a, Tab. 5.2.4.1a)

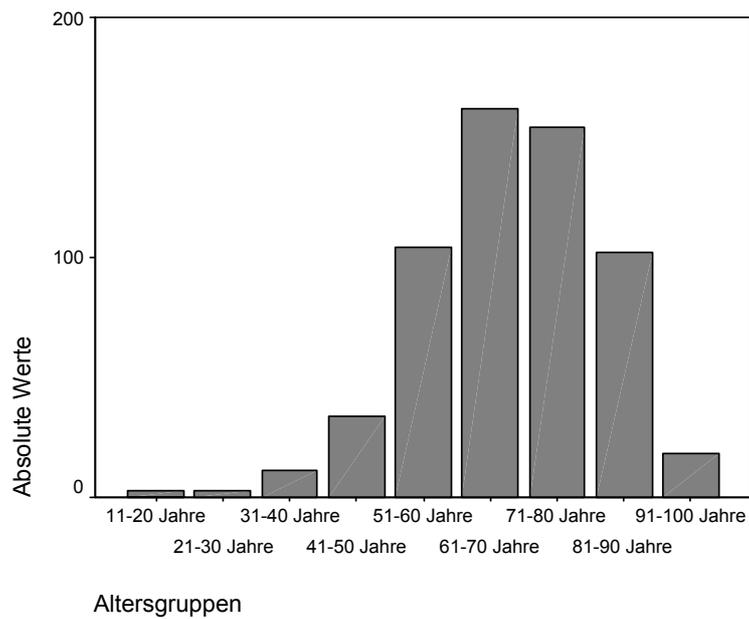


Abb. 5.2.4.1a: Graphische Darstellung der Altersgruppen der Patienten mit Hypertonie

Altersgruppen	Häufigkeit	Prozent	Gültige	
			Prozente	Kumulierte Prozente
11-20 Jahre	3	0,5	0,5	0,5
21-30 Jahre	3	0,5	0,5	1,0
31-40 Jahre	11	1,9	1,9	2,9
41-50 Jahre	34	5,8	5,8	8,6
51-60 Jahre	104	17,6	17,6	26,2
61-70 Jahre	162	27,4	27,4	53,6
71-80 Jahre	154	26,1	26,1	79,7
81-90 Jahre	102	17,3	17,3	97,0
91-100 Jahre	18	3,0	3,0	100,0
Gesamt	591	100,0	100,0	

Tab. 5.2.4.1a: Die Häufigkeitsverteilung der Patienten mit Hypertonie nach Altersgruppen

Von diesen 591 Patienten mit Hypertonie sind 252 (42,6 %) männlichen und 339 (57,4 %) weiblichen Geschlechts. (Abb. 5.2.4.1b, Tab. 5.2.4.1b)

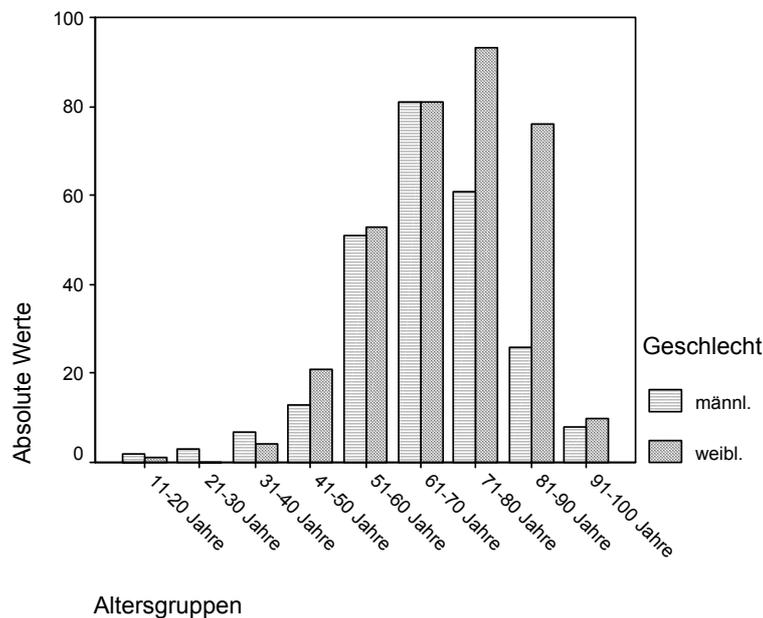


Abb. 5.2.4.1b: Graphische Darstellung der Altersgruppen der weiblichen und männlichen Patienten mit Hypertonie

Altersgruppen	Geschlecht		Gesamt
	männl.	weibl.	
11-20 Jahre	2	1	3
21-30 Jahre	3	0	3
31-40 Jahre	7	4	11
41-50 Jahre	13	21	34
51-60 Jahre	51	53	104
61-70 Jahre	81	81	162
71-80 Jahre	61	93	154
81-90 Jahre	26	76	102
91-100 Jahre	8	10	18
Gesamt	252	339	591

Tab. 5.2.4.1b: Häufigkeitsverteilung der weiblichen und männlichen Patienten mit Hypertonie nach Altersgruppen

### 5.2.4.2. Diabetes mellitus

In dem untersuchten Krankengut fanden sich 279 Patienten mit Diabetes mellitus. Dies entspricht 7,75 % des gesamten Patientengutes. 75 % der Diabetiker sind zwischen 61 und 90 Jahre alt. (Abb. 5.2.4.2a , Tab. 5.2.4.2a)

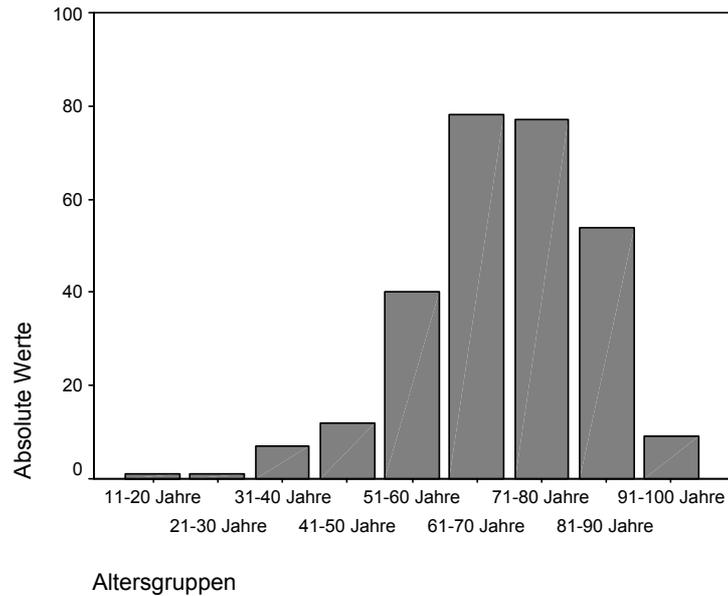


Abb. 5.2.4.2a: Graphische Darstellung der Altersgruppen der Patienten mit Diabetes mellitus

Altersgruppen	Häufigkeit	Prozent	Gültige	
			Prozente	Kumulierte Prozente
11-20 Jahre	1	0,4	0,4	0,4
21-30 Jahre	1	0,4	0,4	0,7
31-40 Jahre	7	2,5	2,5	3,2
41-50 Jahre	12	4,3	4,3	7,5
51-60 Jahre	40	14,3	14,3	21,9
61-70 Jahre	78	28,0	28,0	49,8
71-80 Jahre	77	27,6	27,6	77,4
81-90 Jahre	54	19,4	19,4	96,8

91-100 Jahre	9	3,2	3,2	100,0
Gesamt	279	100,0	100,0	

Tab. 5.2.4.2a: Die Häufigkeitsverteilung der Patienten mit Diabetes mellitus nach Altersgruppen

Von diesen 279 Patienten mit Diabetes mellitus sind 135 (48,4 %) männlichen und 144 (51,6 %) weiblichen Geschlechts. (Abb. 5.2.4.2b, Tab. 5.2.4.2b)

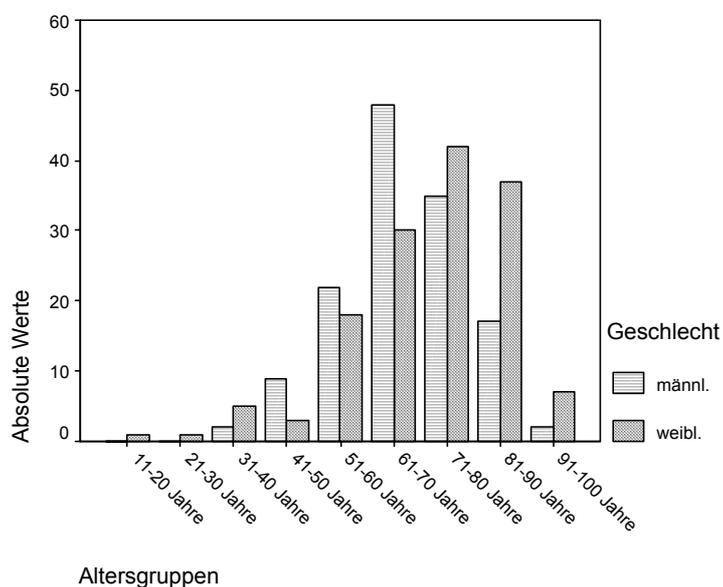


Abb. 5.2.4.2b: Graphische Darstellung der Altersgruppen der weiblichen und männlichen Patienten mit Diabetes mellitus

Altersgruppen	Geschlecht		Gesamt
	männl.	weibl.	
11-20 Jahre	0	1	1
21-30 Jahre	0	1	1
31-40 Jahre	2	5	7
41-50 Jahre	9	3	12
51-60 Jahre	22	18	40
61-70 Jahre	48	30	78

71-80 Jahre	35	42	77
81-90 Jahre	17	37	54
91-100 Jahre	2	7	9
Gesamt	135	144	279

Tab. 5.2.4.2b: Häufigkeitsverteilung der weiblichen und männlichen Patienten mit Diabetes mellitus nach Altersgruppen

### 5.2.4.3. Adipositas

Es waren 121 Patienten mit dem Krankheitsbild Adipositas in dem angegebenen Zeitraum in der Allgemeinarztpraxis in Behandlung. Dies entspricht 3,36 % des gesamten Patientengutes.

68,6 % der Patienten sind zwischen 51 und 80 Jahre alt. (Abb. 5.2.4.3a , Tab. 5.2.4.3a)

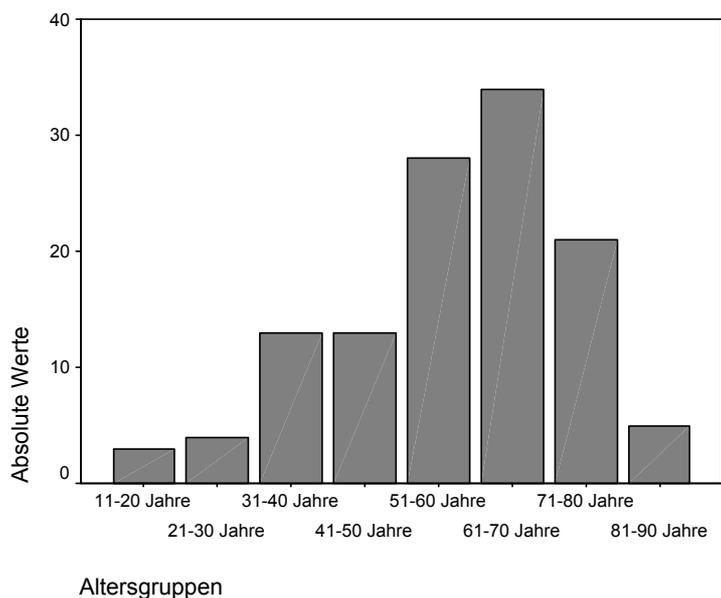


Abb. 5.2.4.3a: Graphische Darstellung der Altersgruppen der Patienten mit Adipositas

Altersgruppen	Häufigkeit	Prozent	Gültige	
			Prozente	Kumulierte Prozente
11-20 Jahre	3	2,5	2,5	2,5

21-30 Jahre	4	3,3	3,3	5,8
31-40 Jahre	13	10,7	10,7	16,5
41-50 Jahre	13	10,7	10,7	27,3
51-60 Jahre	28	23,1	23,1	50,4
61-70 Jahre	34	28,1	28,1	78,5
71-80 Jahre	21	17,4	17,4	95,9
81-90 Jahre	5	4,1	4,1	100,0
Gesamt	121	100,0	100,0	

Tab. 5.2.4.3a: Die Häufigkeitsverteilung der Patienten mit Adipositas nach Altersgruppen

Von diesen 121 Patienten mit Adipositas sind 58 (47,9 %) männlichen und 63 (52,1 %) weiblichen Geschlechts. (Abb. 5.2.4.3b, Tab. 5.2.4.3b)

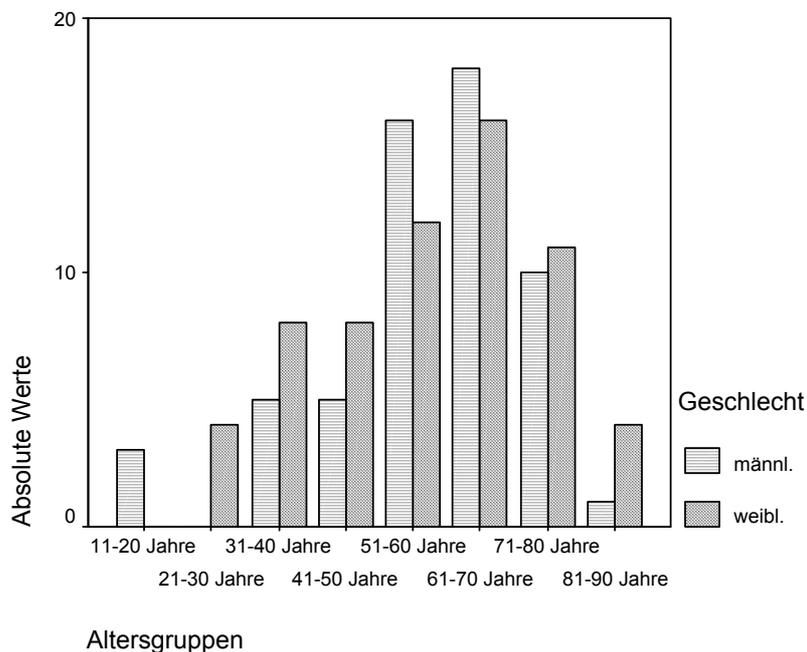


Abb. 5.2.4.3b: Graphische Darstellung der Altersgruppen der weiblichen und männlichen Patienten mit Adipositas

Altersgruppen	Geschlecht		Gesamt
	männl.	weibl.	
11-20 Jahre	3	0	3
21-30 Jahre	0	4	4
31-40 Jahre	5	8	13
41-50 Jahre	5	8	13
51-60 Jahre	16	12	28
61-70 Jahre	18	16	34
71-80 Jahre	10	11	21
81-90 Jahre	1	4	5
Gesamt	58	63	121

Tab. 5.2.4.3b: Häufigkeitsverteilung der weiblichen und männlichen Patienten mit Adipositas nach Altersgruppen

#### 5.2.4.4. Colitis Ulcerosa

Mit Colitis Ulcerosa waren 6 Patienten in Behandlung:

- männl. 42, 45, 50 und 53 Jahre
- weibl. 39 und 63 Jahre

#### 5.2.4.5. Morbus Crohn

Es wurden 6 Patienten mit Morbus Crohn behandelt:

- männl. 31, 34 und 42 Jahre
- weibl. 27, 45 und 58 Jahre

#### 5.2.4.6. Atopien

In dem untersuchten Krankengut fanden sich 337 Patienten mit Atopien. Dies entspricht 9,37 % des gesamten Patientengutes. (Abb. 5.2.4.6a, Tab. 5.2.4.6a)

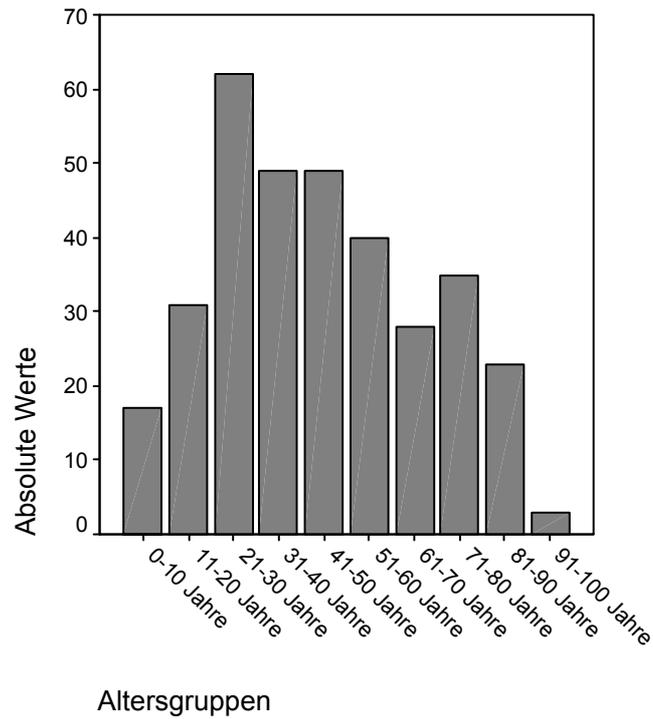


Abb. 5.2.4.6a: Graphische Darstellung der Altersgruppen der Patienten mit Atopien

Altersgruppen	Häufigkeit		Gültige		Kumulierte	
	Prozent	Prozente	Prozente	Prozente	Prozente	Prozente
0-10 Jahre	17	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
11-20 Jahre	31	9,2	9,2	9,2	14,2	14,2
21-30 Jahre	62	18,4	18,4	18,4	32,6	32,6
31-40 Jahre	49	14,5	14,5	14,5	47,2	47,2
41-50 Jahre	49	14,5	14,5	14,5	61,7	61,7
51-60 Jahre	40	11,9	11,9	11,9	73,6	73,6
61-70 Jahre	28	8,3	8,3	8,3	81,9	81,9
71-80 Jahre	35	10,4	10,4	10,4	92,3	92,3
81-90 Jahre	23	6,8	6,8	6,8	99,1	99,1
91-100 Jahre	3	,9	,9	,9	100,0	100,0
Gesamt	337	100,0	100,0	100,0		

Tab. 5.2.4.6a: Die Häufigkeitsverteilung der Patienten mit Atopien nach Altersgruppen  
 Von diesen 337 Patienten mit Atopien sind 148 (43,9 %) männlichen und 189 (56,1 %) weiblichen Geschlechts. (Abb. 5.2.4.6b, Tab. 5.2.4.6b)

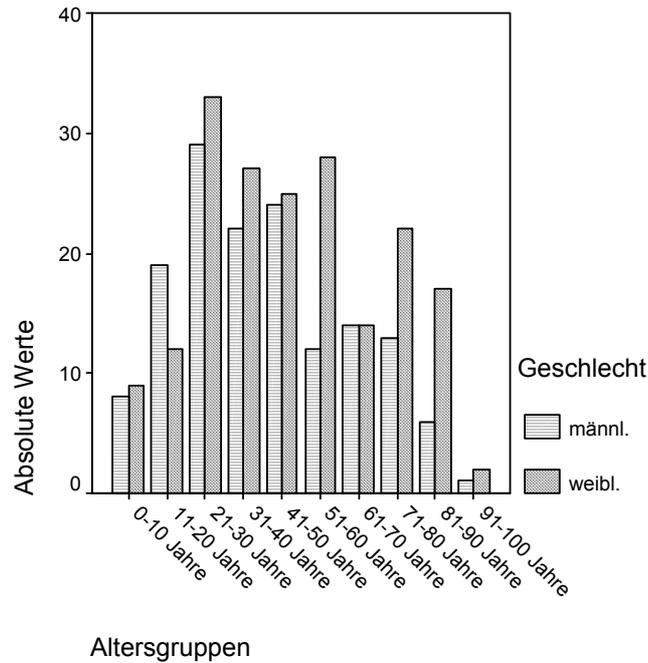


Abb. 5.2.4.6b: Graphische Darstellung der Altersgruppen der weiblichen und männlichen Patienten mit Atopien

Altersgruppen	Geschlecht		Gesamt
	männl.	weibl.	
0-10 Jahre	8	9	17
11-20 Jahre	19	12	31
21-30 Jahre	29	33	62
31-40 Jahre	22	27	49
41-50 Jahre	24	25	49
51-60 Jahre	12	28	40
61-70 Jahre	14	14	28
71-80 Jahre	13	22	35
81-90 Jahre	6	17	23

91-100 Jahre	1	2	3
Gesamt	148	189	337

Tab. 5.2.4.6b: Häufigkeitsverteilung der weiblichen und männlichen Patienten mit Atopien nach Altersgruppen

### 5.2.4.6.1. Pollinose

Im vorliegendem Krankengut fanden sich 120 Patienten mit Pollinose. Dies entspricht 3,33 % des gesamten Patientengutes. 69,1 % der Patienten mit Pollinose sind zwischen 21 und 50 Jahre alt. (Abb. 5.2.4.6.1a, Tab. 5.2.4.6.1a)

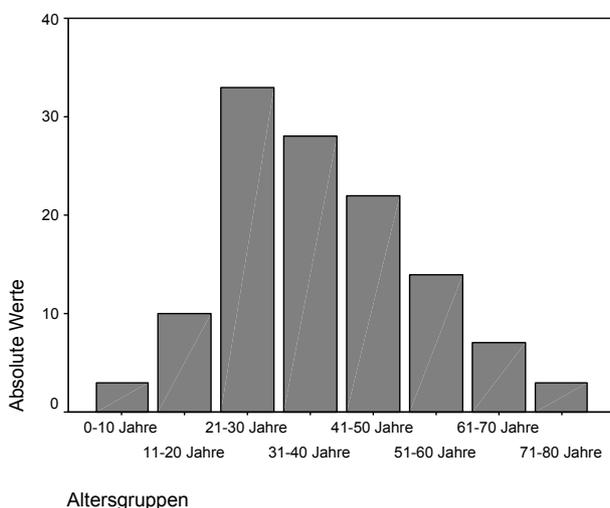


Abb. 5.2.4.6.1a: Graphische Darstellung der Altersgruppen der Patienten mit Pollinose

Altersgruppen	Häufigkeit	Prozent	Gültige Kumulierte	
			Prozente	Prozente
0-10Jahre	3	2,5	2,5	2,5
11-20 Jahre	10	8,3	8,3	10,8
21-30 Jahre	33	27,5	27,5	38,3
31-40 Jahre	28	23,3	23,3	61,7
41-50 Jahre	22	18,3	18,3	80,0

51-60 Jahre	14	11,7	11,7	91,7
61-70 Jahre	7	5,8	5,8	97,5
71-80 Jahre	3	2,5	2,5	100,0
Gesamt	120	100,0	100,0	

Tab. 5.2.4.6.1a: Die Häufigkeitsverteilung der Patienten mit Pollinose nach Altersgruppen

Von diesen 120 Patienten mit Pollinose sind 63 (52,5 %) männlichen und 57 (47,5 %) weiblichen Geschlechts. (Abb. 5.2.4.6.1b, Tab. 5.2.4.6.1b)

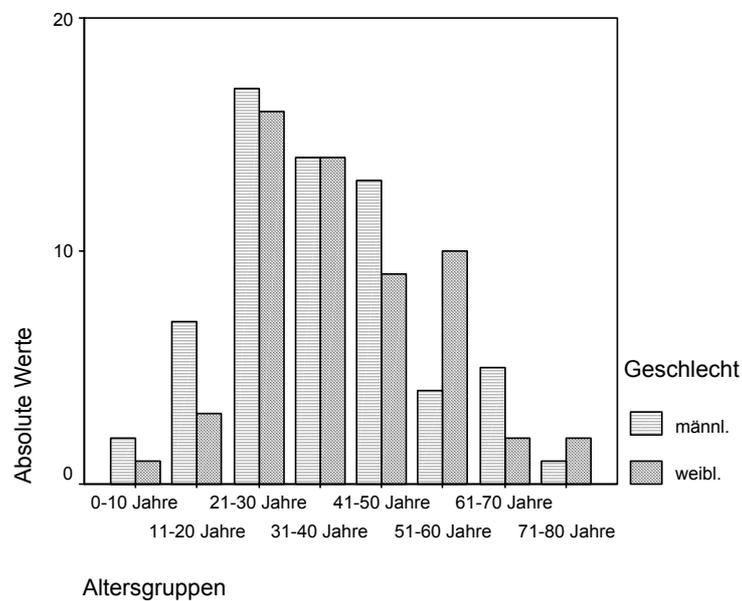


Abb. 5.2.4.6.1b: Graphische Darstellung der Altersgruppen der weiblichen und männlichen Patienten mit Pollinose

Altersgruppen	Geschlecht		Gesamt
	männl.	weibl.	
0-10 Jahre	2	1	3
11-20 Jahre	7	3	10
21-30 Jahre	17	16	33
31-40 Jahre	14	14	28
41-50 Jahre	13	9	22

51-60 Jahre	4	10	14
61-70 Jahre	5	2	7
71-80 Jahre	1	2	3
Gesamt	63	57	120

Tab. 5.2.4.6.1b: Häufigkeitsverteilung der weiblichen und männlichen Patienten mit Pollinose nach Altersgruppen

#### 5.2.4.6.2. Asthma bronchiale

Insgesamt konnte ich 45 Patienten mit Asthma bronchiale im gesamten Krankengut finden. Bei 3598 Untersuchten entspricht dies 1,25 % des Patientengutes. (Tab. 5.2.4.6.2a)

Altersgruppen	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0-10 Jahre	1	2,2	2,2	2,2
11-20 Jahre	1	2,2	2,2	4,4
21-30 Jahre	3	6,7	6,7	11,1
31-40 Jahre	7	15,6	15,6	26,7
41-50 Jahre	6	13,3	13,3	40,0
51-60 Jahre	5	11,1	11,1	51,1
61-70 Jahre	2	4,4	4,4	55,6
71-80 Jahre	12	26,7	26,7	82,2
81-90 Jahre	6	13,3	13,3	95,6
91-100 Jahre	2	4,4	4,4	100,0
Gesamt	45	100,0	100,0	

Tab. 5.2.4.6.2a: Die Häufigkeitsverteilung der Patienten mit Asthma nach Altersgruppen

Von diesen 45 Patienten mit Neurodermitis sind 18 (40,0 %) männlichen und 27 (60,0 %) weiblichen Geschlechts. (Tab. 5.2.4.6.2b)

Altersgruppen		Geschlecht		Gesamt
		männl.	weibl.	
	0-10 Jahre	0	1	1
	11-20 Jahre	1		1
	21-30 Jahre	2	1	3
	31-40 Jahre	4	3	7
	41-50 Jahre	3	3	6
	51-60 Jahre	1	4	5
	61-70 Jahre	1	1	2
	71-80 Jahre	3	9	12
	81-90 Jahre	3	3	6
	91-100 Jahre	0	2	2
	<b>Gesamt</b>	<b>18</b>	<b>27</b>	<b>45</b>

Tab. 5.2.4.6.2b: Häufigkeitsverteilung der weiblichen und männlichen Patienten mit Asthma nach Altersgruppen

### 5.2.4.6.3. Neurodermitis

Es waren 172 Patienten mit Neurodermitis in dem angegebenen Zeitraum in der Allgemeinarztpraxis in Behandlung. Dies entspricht 4,78 % des gesamten Patientengutes. (Abb. 5.2.4.6.3a, Tab. 5.2.4.6.3a)

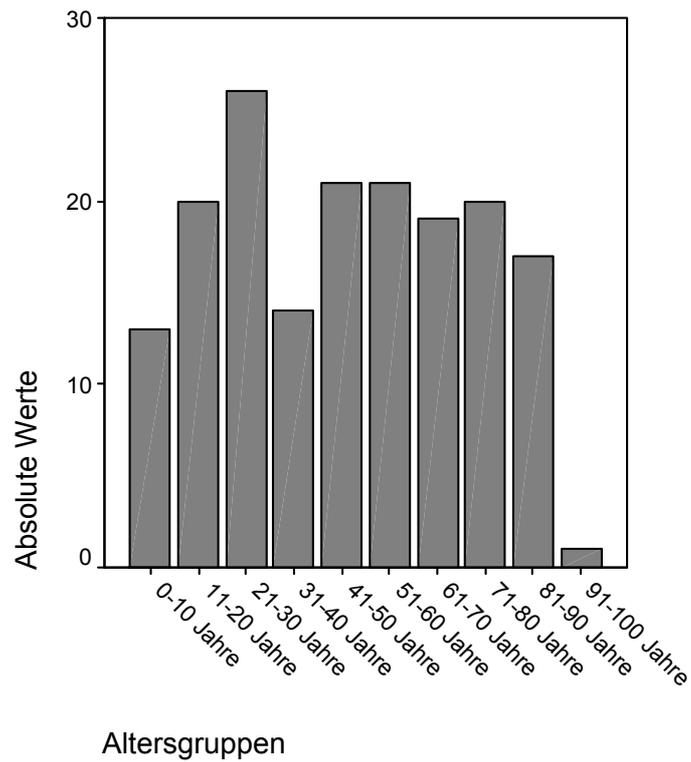


Abb. 5.2.4.6.3a: Graphische Darstellung der Altersgruppen der Patienten mit Neurodermitis

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Altersgruppen	0-10 Jahre	13	7,6	7,6	7,6
	11-20 Jahre	20	11,6	11,6	19,2
	21-30 Jahre	26	15,1	15,1	34,3
	31-40 Jahre	14	8,1	8,1	42,4
	41-50 Jahre	21	12,2	12,2	54,7
	51-60 Jahre	21	12,2	12,2	66,9
	61-70 Jahre	19	11,0	11,0	77,9
	71-80 Jahre	20	11,6	11,6	89,5
	81-90 Jahre	17	9,9	9,9	99,4
	91-100 Jahre	1	0,6	0,6	100,0

91-100 Jahre	1	0,6	0,6	100,0
Gesamt	172	100,0	100,0	

Tab. 5.2.4.6.3a: Die Häufigkeitsverteilung der Patienten mit Neurodermitis nach Altersgruppen

Von diesen 172 Patienten mit Neurodermitis sind 67 (38,9 %) männlichen und 105 (61,1 %) weiblichen Geschlechts. (Abb. 5.2.4.6.3b, Tab. 5.2.4.6.3b)

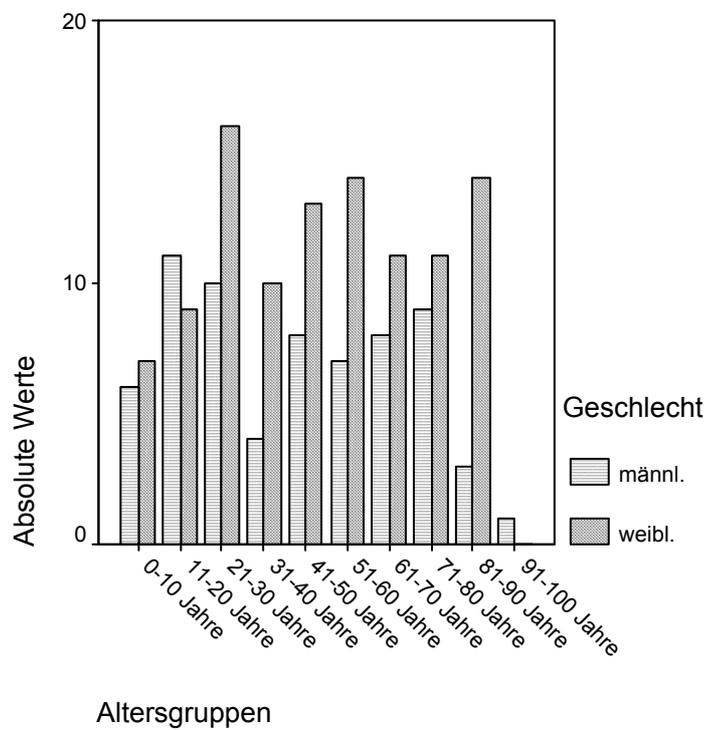


Abb. 5.2.4.6.3b: Graphische Darstellung der Altersgruppen der weiblichen und männlichen Patienten mit Neurodermitis

Altersgruppen	Geschlecht		Gesamt
	männl.	weibl.	
0-10 Jahre	6	7	13
11-20 Jahre	11	9	20
21-30 Jahre	10	16	26

31-40 Jahre	4	10	14
41-50 Jahre	8	13	21
51-60 Jahre	7	14	21
61-70 Jahre	8	11	19
71-80 Jahre	9	11	20
81-90 Jahre	3	14	17
91-100 Jahre	1	0	1
Gesamt	67	105	172

Tab. 5.2.4.6.3b: Häufigkeitsverteilung der weiblichen und männlichen Patienten mit Neurodermitis nach Altersgruppen

#### **5.2.4.7. Morbus Bechterew**

Es wurden 7 Patienten mit Morbus Bechterew behandelt:

- männl. 44, 50, 60 und 66 Jahre
- weibl. 45, 52 und 67 Jahre

#### **5.2.4.8. Hyperurikämie**

Es waren 205 Patienten mit dem Krankheitsbild Hyperurikämie in dem angegebenen Zeitraum in der Allgemeinarztpraxis in Behandlung. Dies entspricht 5,70 % des gesamten Patientengutes.

74,1 % der Patienten sind zwischen 51 und 80 Jahre alt. (Abb. 5.2.4.8a, Tab. 5.2.4.8a)

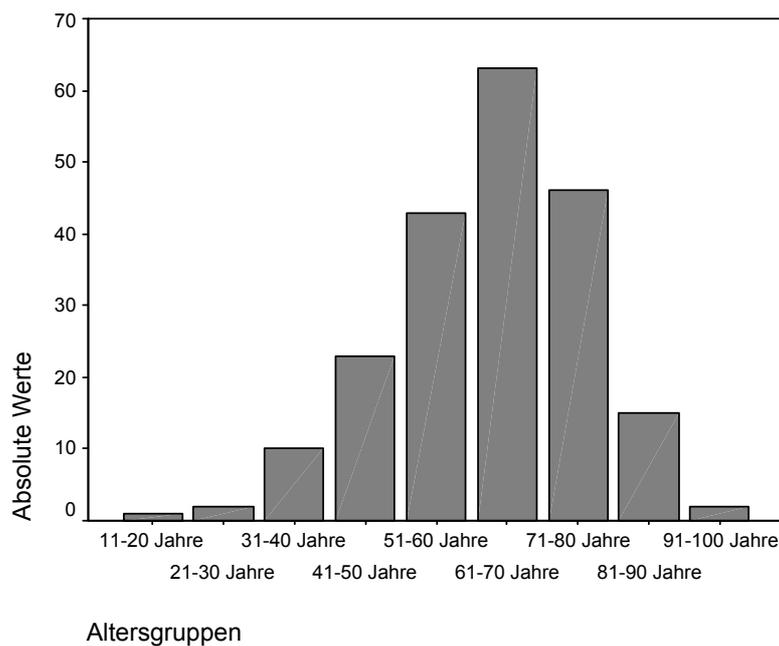


Abb. 5.2.4.8a: Graphische Darstellung der Altersgruppen der Patienten mit Hyperurikämie

Altersgruppen	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
11-20 Jahre	1	0,5	0,5	0,5
21-30 Jahre	2	1,0	1,0	1,5
31-40 Jahre	10	4,9	4,9	6,3
41-50 Jahre	23	11,2	11,2	17,6
51-60 Jahre	43	21,0	21,0	38,5
61-70 Jahre	63	30,7	30,7	69,3
71-80 Jahre	46	22,4	22,4	91,7
81-90 Jahre	15	7,3	7,3	99,0
91-100 Jahre	2	1,0	1,0	100,0
Gesamt	205	100,0	100,0	

Tab. 5.2.4.8a: Die Häufigkeitsverteilung der Patienten mit Hyperurikämie nach Altersgruppen

Von diesen 205 Patienten mit Hyperurikämie sind 164 (80,0 %) männlichen und 41 (20,0 %) weiblichen Geschlechts. (Abb. 5.2.4.8b, Tab. 5.2.4.8b)

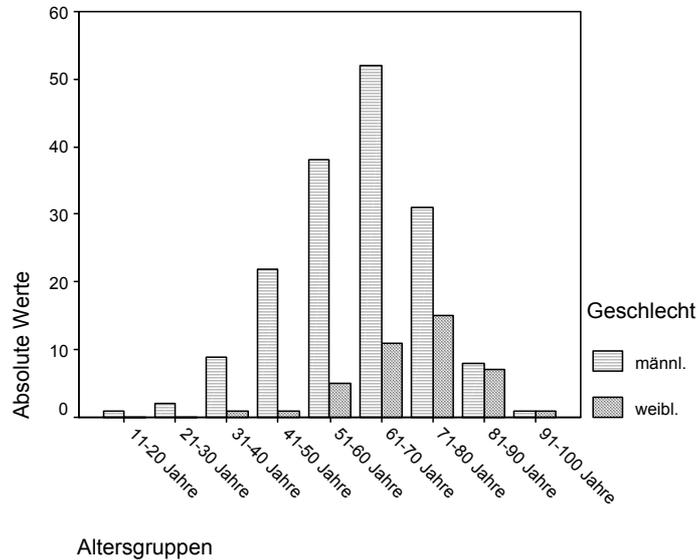


Abb. 5.2.4.8b: Graphische Darstellung der Altersgruppen der weiblichen und männlichen Patienten mit Hyperurikämie

Altersgruppen	Geschlecht		Gesamt
	männl.	weibl.	
11-20 Jahre	1	0	1
21-30 Jahre	2	0	2
31-40 Jahre	9	1	10
41-50 Jahre	22	1	23
51-60 Jahre	38	5	43
61-70 Jahre	52	11	63
71-80 Jahre	31	15	46
81-90 Jahre	8	7	15
91-100 Jahre	1	1	2
<b>Gesamt</b>	<b>164</b>	<b>41</b>	<b>205</b>

Tab. 5.2.4.8b: Häufigkeitsverteilung der weiblichen und männlichen Patienten mit Hyperurikämie nach Altersgruppen

### 5.2.4.9. Varikose

Insgesamt wurde bei 260 Patienten in dem genannten Zeitraum Varikose diagnostiziert. Dies entspricht 7,2 % des Patientengutes. 70,8 % dieser Patienten sind zwischen 51 und 80 Jahre alt. (Abb. 5.2.4.9a, Tab. 5.2.4.9a)

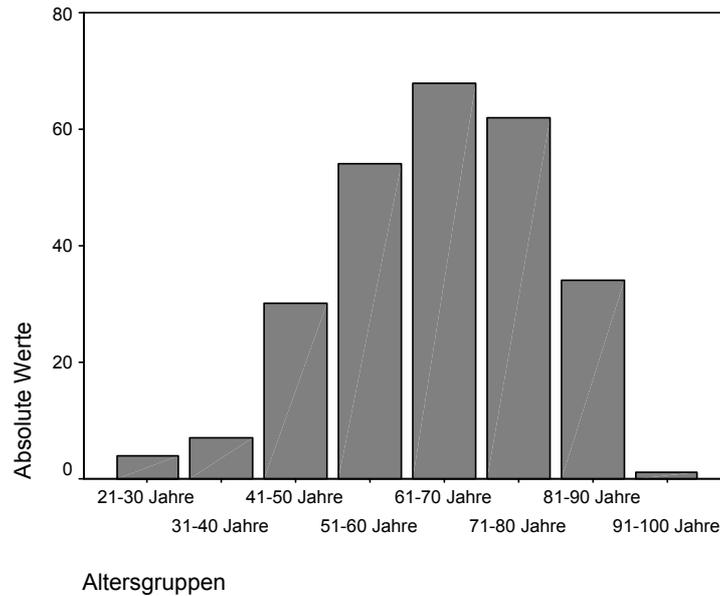


Abb. 5.2.4.9a: Graphische Darstellung der Altersgruppen der Patienten mit Varikose

Altersgruppen	Häufigkeit	Prozent	Gültige	Kumulierte
			Prozente	Prozente
21-30 Jahre	4	1,5	1,5	1,5
31-40 Jahre	7	2,7	2,7	4,2
41-50 Jahre	30	11,5	11,5	15,8
51-60 Jahre	54	20,8	20,8	36,5
61-70 Jahre	68	26,2	26,2	62,7
71-80 Jahre	62	23,8	23,8	86,5
81-90 Jahre	34	13,1	13,1	99,6
91-100 Jahre	1	0,4	0,4	100,0

Gesamt 260 100,0 100,0

Tab. 5.2.4.9a: Die Häufigkeitsverteilung der Patienten mit Varikose nach Altersgruppen

63 (24,2 %) Patienten mit Varikose sind männlichen und 197 (75,8 %) weiblichen Geschlechts. (Abb. 5.2.4.9b, Tab. 5.2.4.9b)

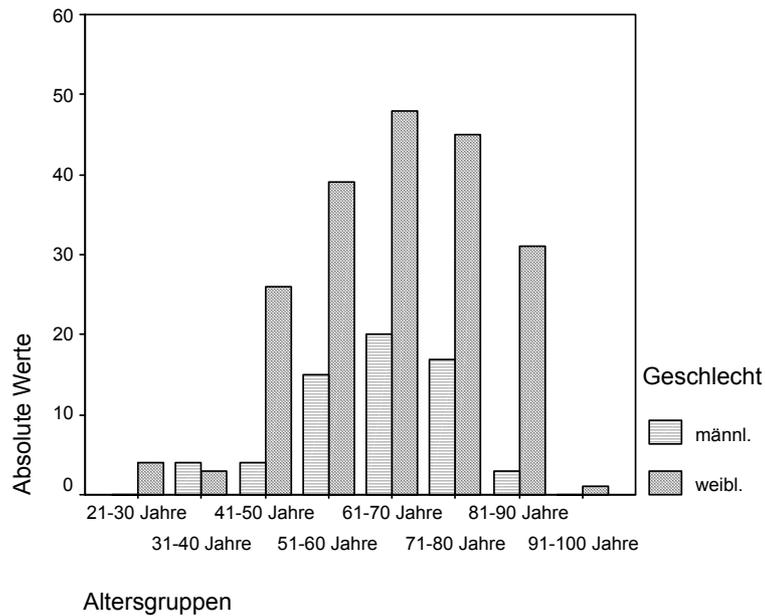


Abb. 5.2.4.9b: Graphische Darstellung der Altersgruppen der weiblichen und männlichen Patienten mit Varikose

Altersgruppen	Geschlecht		Gesamt
	männl.	weibl.	
21-30 Jahre	0	4	4
31-40 Jahre	4	3	7
41-50 Jahre	4	26	30
51-60 Jahre	15	39	54
61-70 Jahre	20	48	68
71-80 Jahre	17	45	62
81-90 Jahre	3	31	34

	91-100 Jahre	0	1	1
Gesamt		63	197	260

Tab. 5.2.4.9b: Häufigkeitsverteilung der weiblichen und männlichen Patienten mit Varikose nach Altersgruppen

#### 5.2.4.10. Cholelithiasis

Es befanden sich 102 Patienten mit Cholelithiasis im Krankengut. Dies entspricht 2,83 % des gesamten Patientengutes. (Tab. 5.2.4.10a)

Altersgruppen		Häufigkeit	Prozent	Gültige	Kumulierte
				Prozente	Prozente
	21-30 Jahre	2	2,0	2,0	2,0
	31-40 Jahre	6	5,9	5,9	7,8
	41-50 Jahre	12	11,8	11,8	19,6
	51-60 Jahre	14	13,7	13,7	33,3
	61-70 Jahre	26	25,5	25,5	58,8
	71-80 Jahre	26	25,5	25,5	84,3
	81-90 Jahre	10	9,8	9,8	94,1
	91-100 Jahre	6	5,9	5,9	100,0
	Gesamt	102	100,0	100,0	

Tab. 5.2.4.10a: Die Häufigkeitsverteilung der Patienten mit Cholelithiasis nach Altersgruppen

Davon sind 26 (25,5 %) Patienten männlichen und 76 (74,5 %) weiblichen Geschlechts. (Tab. 5.2.4.10b)

Altersgruppen		Geschlecht		Gesamt
		männl.	weibl.	
	21-30 Jahre	0	2	2
	31-40 Jahre	1	5	6
	41-50 Jahre	1	11	12
	51-60 Jahre	5	9	14
	61-70 Jahre	9	17	26
	71-80 Jahre	7	19	26
	81-90 Jahre	3	7	10
	91-100 Jahre		6	6
	Gesamt	26	76	102

Tab. 5.2.4.10b: Häufigkeitsverteilung der weiblichen und männlichen Patienten mit Cholelithiasis nach Altersgruppen

#### 5.2.4.11. Endogene Psychosen

Es waren 81 Patienten mit Endogenen Psychosen in dem angegebenen Zeitraum in der Allgemeinarztpraxis in Behandlung. Dies entspricht 2,25% des gesamten Patientengutes. (Tab. 5.2.4.11a)

Altersgruppen		Häufigkeit	Prozent	Gültige	Kumulierte
				Prozente	Prozente
	11-20 Jahre	1	1,2	1,2	1,2
	21-30 Jahre	2	2,5	2,5	3,7
	31-40 Jahre	9	11,1	11,1	14,8
	41-50 Jahre	8	9,9	9,9	24,7
	51-60 Jahre	9	11,1	11,1	35,8
	61-70 Jahre	22	27,2	27,2	63,0
	71-80 Jahre	14	17,3	17,3	80,2
	81-90 Jahre	14	17,3	17,3	97,5

91-100 Jahre	2	2,5	2,5	100,0
Gesamt	81	100,0	100,0	

Tab. 5.2.4.11a: Die Häufigkeitsverteilung der Patienten mit Endogenen Psychosen nach Altersgruppen

18 (22,2 %) Patienten mit Endogenen Psychosen sind männlichen und 63 (77,8 %) weiblichen Geschlechts. (Tab. 5.2.4.11b)

Altersgruppen		Geschlecht		Gesamt
		männl.	weibl.	
11-20 Jahre		0	1	1
21-30 Jahre		1	1	2
31-40 Jahre		4	5	9
41-50 Jahre		1	7	8
51-60 Jahre		2	7	9
61-70 Jahre		7	15	22
71-80 Jahre		2	12	14
81-90 Jahre		1	13	14
91-100 Jahre			2	2
Gesamt		18	63	81

Tab. 5.2.4.11b: Häufigkeitsverteilung der weiblichen und männlichen Patienten mit Endogenen Psychosen nach Altersgruppen

#### 5.2.4.12. Rheumatoide Arthritis

Mit Rheumatoider Arthritis wurden 7 Patienten im Krankengut gefunden:

- weibl. 35, 62, 73, 79 und 87 Jahre
- männl. 60 und 78 Jahre

#### 5.2.4.13. Psoriasis

In dem von mir untersuchten Krankengut fanden sich 51 Patienten mit Psoriasis. Von diesen 51 Patienten sind 31 (60,8%) männlichen und 20 (39,2%) weiblichen Geschlechts. (Tab. 5.2.4.13)

Altersgruppen	Geschlecht		Gesamt
	männl.	weibl.	
11-20 Jahre	1	2	3
21-30 Jahre	1	1	2
31-40 Jahre	7	3	10
41-50 Jahre	6	3	9
51-60 Jahre	7	5	12
61-70 Jahre	5	1	6
71-80 Jahre	3	3	6
81-90 Jahre	1	1	2
91-100 Jahre		1	1
Gesamt	31	20	51

Tab. 5.2.4.13: Häufigkeitsverteilung der weiblichen und männlichen Patienten mit Psoriasis nach Altersgruppen

#### 5.2.4.14. Migräne

Es waren 66 Patienten mit Migräne in dem angegebenen Zeitraum in der Allgemeinarztpraxis in Behandlung. Dies entspricht 1,83 % des gesamten Patientengutes.

Von diesen 66 Patienten sind 14 (21,2%) männlichen und 52 (78,8%) weiblichen Geschlechts. (Tab. 5.2.4.14)

Altersgruppen	Geschlecht		Gesamt
	männl.	weibl.	
0-10 Jahre		1	1
11-20 Jahre	2	3	5
21-30 Jahre	3	5	8
31-40 Jahre	3	13	16
41-50 Jahre	4	11	15
51-60 Jahre	2	10	12
61-70 Jahre		5	5
71-80 Jahre		3	3
81-90 Jahre		1	1
Gesamt	14	52	66

Tab. 5.2.4.14: Häufigkeitsverteilung der weiblichen und männlichen Patienten mit Migräne nach Altersgruppen

#### 5.2.4.15. Refluxösophagitis

Insgesamt konnte ich 46 Patienten mit Refluxösophagitis im gesamten Krankengut finden. Bei 3598 Untersuchten entspricht dies 1,28 % des Patientengutes.

Von diesen 172 Patienten mit Refluxösophagitis sind 26 (56,5%) männlichen und 20 (43,5%) weiblichen Geschlechts. (Tab. 5.2.4.15)

Altersgruppen	Geschlecht		Gesamt
	männl.	weibl.	
0-10 Jahre	1		1
21-30 Jahre	1	1	2
31-40 Jahre	1	1	2
41-50 Jahre	2	5	7
51-60 Jahre	4	6	10
61-70 Jahre	10	4	14

71-80 Jahre	5	1	6
81-90 Jahre	2	2	4
Gesamt	26	20	46

Tab. 5.2.4.15: Häufigkeitsverteilung der weiblichen und männlichen Patienten mit Refluxösophagitis nach Altersgruppen

## **6. Diskussion**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Diagnosen von 3598 Patienten (1740 männlich, 1858 weiblich) einer Allgemeinarztpraxis auf das Vorkommen von erblich bedingten und erblich mitbedingten Erkrankungen hin untersucht. Dabei wurden 40 Erkrankungen identifiziert, bei denen eine genetische Ursache bzw. Mitursache auf Grund entsprechender Eintragungen in der OMIM-Datenbank außer Zweifel steht. Bei insgesamt 41% der untersuchten Patienten (38,5% männlich, 43,3% weiblich) konnte mindestens eine dieser Erkrankungen festgestellt werden. Dieser unerwartet hohe Anteil an genetisch bedingten bzw. genetisch mitbedingten Erkrankungen unterstreicht die zunehmende Bedeutung der „molekularen Medizin“ in der Allgemeinmedizin.

Im ersten Teil der Arbeit werden die wesentlichen Merkmale der 40 identifizierten Erkrankungen skizziert.

Der zweite Teil der Arbeit widmet sich der statistischen Auswertung der erhobenen Daten mit Schwerpunkt auf Altersverteilung und Geschlechtspräferenz. Aufgrund dieser Auswertung können vier wesentliche Schlussfolgerungen gezogen werden:

1. Im Krankengut einer Allgemeinarztpraxis zeigen genetisch bedingte bzw. genetisch mitbedingte Erkrankungen eine deutliche Altersabhängigkeit im Sinne einer prozentualen Zunahme mit zunehmendem Alter.

Deren prozentuale Anzahl der genetisch (mit-)bedingten Erkrankten steigt bis zur Altersgruppe der 81- bis 90-Jährigen. Bei den 61-70-jährigen Patienten sind es 72,5%, bei den 81-90-jährigen sogar 76,1% der Patienten. Dies bedeutet, dass sich bei wachsendem Alter der Patienten die Wahrscheinlichkeit erhöht, eine genetisch (mit-)bedingte Erkrankung zu finden.

Die Altersgruppe mit der größten absoluten Anzahl an genetisch bedingten bzw. genetisch mitbedingten Erkrankungen war die der 61-70-Jährigen (316 von 436 Patienten). Folgende Erkrankungen waren in dieser Altersgruppe besonders prävalent:

- Hypercholesterinämie
- Hypertonie
- Diabetes Mellitus
- Adipositas
- Hyperuricämie
- Varikosis
- Fettstoffwechselstörung
- Mamma-Carzinom
- Refluxösophagitis
- Depression
- Cholelithiasis

Eine Ausnahme zur überwiegenden Alterszunahme der Häufigkeiten genetisch bedingter Erkrankungen bildet die Gruppe der atopischen Erkrankungen. Diese Erkrankungen (e.g. Pollinose, Neurodermitis) treten im jungen Erwachsenenalter häufiger auf als im höheren Alter.

2. Sowohl im Gesamtkrankengut als auch bei einer Vielzahl einzelner genetischer Erkrankungen finden sich deutliche Geschlechtsunterschiede.

Bei der Gesamthäufigkeit der Erkrankungen zeigen sich Geschlechtsunterschiede erst in den höheren Altersgruppen. Während die Häufigkeiten bei beiden Geschlechtern bis zum Alter von 70 Jahren praktisch identisch sind, überwiegt das weibliche Geschlecht in den Altersgruppen über 70 Jahre. Dieser Befund steht im Einklang mit der durchschnittlich höheren Lebenserwartung von Frauen in den Industrienationen (66, S.237-58). Ein deutlicher und altersabhängiger Geschlechtsunterschied findet sich auch hinsichtlich Hypercholesterinämie, Hypertonie, und Diabetes mellitus. Bei diesen Erkrankungen liegen die maximalen Häufigkeiten im männlichen Geschlecht übereinstimmend um 10 bis 20 Jahre unterhalb der Maxima für das weibliche Geschlecht. Besonders eindrucksvoll sind sowohl das frühere Auftreten als auch die deutlich höhere Prävalenz im männlichen Geschlecht bei der klinischen Diagnose „Hyperurikämie“. Der Schutzfaktor „weibliches Geschlecht“ gegenüber diesen sehr

häufigen Erkrankungen in der Allgemeinarztpraxis ist offensichtlich. Umgekehrt bestätigt sich bei den Venenerkrankungen (Varikose) die bekannte Präferenz des weiblichen Geschlechts.

3. Die multifaktoriell/polygen bedingten Erkrankungen überwiegen ganz eindeutig im Krankengut einer Allgemeinarztpraxis. Dies ist nicht unerwartet, da die häufigen „Volkskrankheiten“ zu der Gruppe der multifaktoriellen Erkrankungen gehören.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die häufigsten 10 genetisch mitbedingten Erkrankungen im Krankengut der Allgemeinpraxis:

- Hypertonie	591	→ polygen
- Hypercholesterinämie	352	→ monogen/polygen
- Diabetes mellitus	279	→ polygen
- Varikosis	260	→ polygen
- Hyperuricämie	205	→ polygen
- Adipositas	121	→ polygen
- Pollinose	120	→ polygen
- Fettstoffwechselstörung	116	→ monogen/polygen
- Ekzem	107	→ polygen
- Cholelithiasis	102	→ polygen

Außer den seltenen monogenen Formen der Hypercholesterinämie gehen alle diese Erkrankungen auf eine Interaktion zwischen genetischer Disposition und (im einzelnen noch unbekanntem) Umweltfaktoren zurück.

4. Monogen oder chromosomal bedingte Erkrankungen sind in der Allgemeinarztpraxis nicht unbekannt, jedoch eher selten vertreten.

Dementsprechend wurden nur 9 chromosomal bedingte Krankheitsfälle im Krankengut dieser Praxis festgestellt. Es ist also deutlich zu sehen, dass die multifaktoriell bedingten Erkrankungen zahlenmäßig am stärksten vertreten sind und die

Chromosomenveränderungen, sowie die rein monogenen Störungen im Krankengut der Allgemeinarztpraxis eher selten vorkommen.

### **Rolle der Humangenetik in der Allgemeinarztpraxis**

Die humangenetische Forschung bringt für die medizinische Praxis eine Fülle neuer Erkenntnisse. Durch diese neuen Möglichkeiten erlangen wir eine genauere Kenntnis und damit ein besseres Verständnis einer Erkrankung oder Fehlentwicklung. Dies ermöglicht eine Verbesserung der Krankheitsprävention im Sinne einer Verhütung oder Verzögerung des Krankheitsausbruchs. Eine verbesserte prädiktive Diagnostik gibt betroffenen Personen bzw. Familien mit Erkrankungen oder Entwicklungsstörungen die Möglichkeit, auf der Grundlage eines Ausschlusses bzw. eines Nachweises einer Störung Entscheidungen über die Lebens- und Familienplanung zu machen. (67, S.47)

*„Prädiktive genetische Diagnostik bedeutet die Untersuchung eines gesunden Menschen auf Anlagen hin, die zu Erkrankungen im späteren Leben disponieren. Im Hinblick auf Erkrankungen, die verhinderbar oder behandelbar sind, kann diese Untersuchung im individuellen Fall eine wichtige Hilfe bei Entscheidungen über eventuelle präventive oder therapeutische Maßnahmen sein.“ (67, S.11)*

Im Rahmen der Allgemeinarztpraxis bietet sich die praktische Umsetzung dieser neuen Möglichkeiten vor allem im Bereich der Tumorerkrankungen an. Obwohl durchschnittlich nur 5-10% der häufigen Tumorerkrankungen des Menschen durch (vererbte) Mutationen in Tumorsuppressorgenen bedingt werden, kann gerade für diese Gruppe von Patienten eine prädiktive genetische Diagnostik konkrete Möglichkeiten der Krankheitsprävention eröffnen. Vielversprechende Beispiele hierfür gibt es inzwischen auf dem Gebiet des Kolonkarzinoms und des Mamma/Ovarialkarzinoms (68, S.4-9). Durch die langjährige Betreuung seiner Patienten und die profunde Kenntnis der Familienverhältnisse bietet sich für den Allgemeinarzt die Chance familiäre Krankheitsdispositionen zu erkennen und diagnostischen sowie präventiven Massnahmen zuzuführen. Um diese Chance optimal nutzen zu können, muss dem Hausarzt sehr viel mehr Zeit (d.h. auch Vergütung) für eine sorgfältige familienanamnestische Exploration seiner Patienten zugestanden werden.

Die Fortschritte in der Erkennung genetischer Zusammenhänge betreffen nicht nur das Verständnis klassischer Erkrankungen (wie Krebs, koronare Herzerkrankung, M. Alzheimer, etc.) sondern auch das Verständnis von Teilleistungsstörungen, mit deren Problemen der Allgemeinarzt als Familienarzt praktisch täglich konfrontiert wird. Dies soll anhand von zwei Beispielen illustriert werden: Während man bis vor kurzer Zeit davon ausging, dass die Lese- und Rechtschreibschwäche (Legasthenie) überwiegend durch Umweltfaktoren ausgelöst wird, weisen großangelegte Familien- und Zwillingsstudien eindeutig auf eine starke genetische Komponente hin. In der Tat findet man Familien, in denen das Merkmal „Legasthenie“ einem klassischen autosomal-dominanten Erbgang folgt. In einigen dieser Familien wurden durch genetische Kopplungsuntersuchungen Genorte auf den Chromosomen 6 und 15 identifiziert, an denen bisher unbekannte Gene lokalisiert sein müssen, deren Defekte die Teilleistungsstörung in diesen Familien auslösen (69, S.985-97).

Das zweite Beispiel bezieht sich auf das in der Allgemeinarztpraxis gut bekannte Problem der Enuresis, die Mütter entsprechend betroffener Kinder und Jugendlicher immer wieder zu Konsultationen beim Hausarzt oder Pädiater veranlasst. Auch hier wurden Familien gefunden, bei denen das Merkmal Enuresis einem klassischen autosomal-dominanten Erbgang folgt. Kopplungsstudien konnten einen Genort für den ursächlichen Gendefekt auf dem menschlichen Chromosom Nr. 13 identifizieren (70, S.354-6).

*Emery et al* (71, S.426-45) haben eine systematische Studie vorgelegt, in der 230 Veröffentlichungen zur Rolle der Genetik in der Allgemeinmedizin (“primary care”) untersucht wurden. Als Fazit dieser umfassenden Literaturübersicht kommen die Autoren zu dem Schluss, dass sich Allgemeinmediziner ihrer Schlüsselfunktion in der Erkennung und Betreuung von genetisch bedingten und genetisch mitbedingten Erkrankungen wohl bewusst sind, sich für diese Funktion jedoch unzureichend vorbereitet sehen.

Da sich auch die *Information über genetisch bedingte Krankheitsanfälligkeiten*, die durch das Human Genome Projekt und anderen Entwicklungen in der Genetik und

Technologie gewonnen werden konnte und weiterhin gewonnen wird, explosionsartig vermehrt, wird erwartet, dass Allgemeinmedizinern eine sehr viel größere Rolle im Umgang mit der genetischen Medizin zukommen wird. (72, S.618-620), (73, S. 41-47). Da die Anzahl der genetischen Fachkräfte limitiert ist und die Nachfrage nach genetischen Diensten stetig steigt, sollten die Allgemeinärzte wenigstens einige dieser Dienste übernehmen können. Dazu müssten große Bildungslücken geschlossen und die Ärzte über die Neuentwicklungen auf dem genetischen Markt weitergehend informiert werden (74, S.420-425). Genetik hat bisher nur eine untergeordnete Rolle in der Ausbildung der Mediziner gespielt. Untersuchungen in den USA und Großbritannien zeigen deutliche Wissenslücken im Bereich der genetischen Erkrankungen und dem Umgang mit diesen. (75, S.625-632), (76, S.48-49). In Deutschland dürften diese Defizite aufgrund der historisch begründeten und notwendigerweise sehr kritischen Haltung gegenüber der Humangenetik noch deutlicher sein.

Burke und Emery haben kürzlich exzellente Vorschläge für die Verbesserung der Zusammenarbeit zwischen Allgemeinmedizinern und Spezialisten auf dem Gebiet der erblichen Erkrankungen des Menschen gemacht (77, S.561-9). Es ist zu hoffen, dass diese Vorschläge auch in Deutschland Berücksichtigung finden.

Letztlich ist davon auszugehen, dass die Entdeckung von krankheitsverursachenden Genen zusammen mit der methodischen Weiterentwicklung in der Molekulargenetik auch zu neuen *Therapieansätzen* führen wird. (67, S.47)

## **7. Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 3598 Patienten einer Allgemeinarztpraxis auf das Vorkommen von 40 ausgewählten genetisch bedingten und genetisch mitbedingten Erkrankungen hin untersucht.

Dabei ergab sich, dass bei 41% der Patienten mindestens eine der gesuchten Erkrankungen gefunden wurde. Insgesamt wurden diese 2755-mal diagnostiziert.

Die prozentuale Anzahl der genetisch (mit-)bedingten Erkrankten steigt bis zur Altersgruppe der 81- bis 90-jährigen, dabei ist das Vorkommen multifaktorieller Erkrankungen am häufigsten. An zweiter Stelle stehen Erkrankungen monogener Genese und am seltensten sind chromosomal bedingte Erkrankungen vertreten. Allgemein zeigt sich, dass Frauen häufiger betroffen (804-mal) sind als Männer (620-mal).

Die Ergebnisse lassen sich also zu 4 Schlußfolgerungen zusammenfassen:

1. Im Krankengut einer Allgemeinarztpraxis zeigen genetisch bedingte bzw. genetisch mitbedingte Erkrankungen eine deutliche Altersabhängigkeit im Sinne einer prozentualen Zunahme mit zunehmendem Alter.
2. Sowohl im Gesamtkrankengut als auch bei einer Vielzahl einzelner genetischer Erkrankungen finden sich deutliche Geschlechtsunterschiede.
3. Die multifaktoriell bedingten Erkrankungen überwiegen ganz eindeutig im Krankengut einer Allgemeinarztpraxis. Dies ist nicht unerwartet, da die häufigen „Volkskrankheiten“ zu der Gruppe der multifaktoriellen Erkrankungen gehören.
4. Monogen oder chromosomal bedingte Erkrankungen sind in der Allgemeinarztpraxis nicht unbekannt, jedoch eher selten vertreten.

Der Hausarzt steht an vorderster Front der medizinischen Versorgung. Ihm begegnet tagtäglich das klassische unausgelesene Krankengut und er hat eine Art Schlüsselposition in Prävention, Diagnostik und Therapie inne. Er ist eine Vertrauensperson und hat häufig Einblick in die familiäre und soziale Situation der Patienten. Daher wird gerade der Allgemeinarzt mit einem wachsenden Bedarf an

Informations- und Beratungswünschen seiner Patienten in genetischen Angelegenheiten konfrontiert.

Da in der Ausbildung der Mediziner das Fach Humangenetik bisher nur eine untergeordnete Rolle spielt, ist es nicht verwunderlich, dass in diesem Bereich bei den Hausärzten Wissenslücken, aber auch großes Interesse an Information und Aufklärung bestehen.

Die Ergebnisse zeigen, dass Allgemeinmedizin und Genetik sehr eng miteinander verknüpft sind. Der Allgemeinmediziner kommt mit einer überaus großen Anzahl an genetisch bedingten und genetisch mitbedingten Erkrankungen in Kontakt. Daher wäre es sicherlich nützlich und nötig, die Ausbildung der werdenden und schon fertigen Ärzte zu intensivieren und die Zusammenarbeit zwischen Allgemeinmedizinern und Genetikern zu fördern.

## **8. Literaturverzeichnis**

1. HOLINSKI-FEDER E.: Möglichkeiten und Methoden der molekulargenetischen Diagnostik. Innovartis - Das ärztliche Panorama 1/1999.
2. SCHROEDER-KURTH TM: Gentest ist nicht gleich Gentest. Med Genetik 12, 2000.
3. CHRISTINE SCHOLZ, WOLF G. KRONER, MÜNCHEN: Arzt und Patient im Spannungsfeld genetischer Diagnostik. Innovartis, 1/1999.
4. HOLGER HÖHN: Die Genetifizierung der Medizin und die Zukunft der Humangenetik. Medgen 9, 1997.
5. Weiterbildungsordnung für die Ärzte Bayerns in der Neufassung vom 11. Oktober 1998.
6. JOSEF SMOLLE: An vorderster Front – Der Hausarzt als Allrounder. In: Der Allgemeinarzt 10, 2000.
7. <http://www.medicine-worldwide.de>
8. MSD SHARP & DOHME GMBH, MÜNCHEN: MSD-Manual der Diagnostik und Therapie. 5. Auflage. Deutsche Bearbeitung: Prof. Dr. K. Wiemann. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1993.
9. EMERY AEH, RIMON DL: Nature and incidence of genetic disease. In: Emery AEH, Rimon DL (eds). Principles and Practice of Medical Genetics. New York: Churchill Livingstone, 1983.
10. RICHARD A. KING, JEROME I. ROTTER, ARNO G. MOTULSKY: The Genetic Basis of Common Diseases. Oxford University Press, 1992.
11. BINKERT F, MUTTER M, SCHINZEL A: Impact of prenatal diagnosis on the prevalence of live births with Down syndrome in the eastern half of Switzerland 1980-1996. Swiss Med Wkly 132, 2002.
12. BUSELMAIER W., TARIVERDIAN G.: Humangenetik, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1999, 2. Auflage.
13. SKUSE DH, James RS, Bishop DVM et al: Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. Nature 387, 1997.
14. <http://www.medgen.unizh.ch/PDF/PWS.pdf>
15. <http://www.medgen.unizh.ch/PDF/NF.pdf>

16. O.BRAUN\_FALCO, G.Plewig, H.H. Wolff, Dermatologie und Venerologie, 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Springer-Verlag 1995.
17. <http://www.tumorgen.de>
18. <http://www.deutsche-alzheimer.de/Alzheimer.htm>
19. <http://www.netdokter.at/krankheiten/Fakta/parkinsonkrankheit.htm>
20. <http://www.m-parkinson.de>
21. <http://www.krebsinformation.de>
22. <http://www.krebs-kompass.de>
23. [http://www.krebshilfe.de/neu/infoangebot/broschueren/geb%E4rmutter/03\\_0202.pdf](http://www.krebshilfe.de/neu/infoangebot/broschueren/geb%E4rmutter/03_0202.pdf)
24. <http://141.2.61.48/zim/medklinik2/hnpcc.htm>
25. <http://www.krebs-kompass.de>
26. <http://www.netdokter.at/thema/brustkrebs/brustkrebs.shtml>
27. [http://www.netdokter.at/Sex\\_Partnerschaft/MensHealth/prostata\\_und\\_harnorgan/prostatakarzinom.shtml](http://www.netdokter.at/Sex_Partnerschaft/MensHealth/prostata_und_harnorgan/prostatakarzinom.shtml)
28. <http://www.lifeline.de/cda/page/center/0,2845,16-41784,FF.html>
29. [http://www.krebsgesellschaft.de/ISTO/Standards/P%E4dia\\_Nephroblastom.PDF](http://www.krebsgesellschaft.de/ISTO/Standards/P%E4dia_Nephroblastom.PDF)
30. <http://www.leukaemie-kmt.de>
31. [http://www.netdokter.at/Krankheiten/fakta/chronisch\\_myeloische\\_leukaemie.htm](http://www.netdokter.at/Krankheiten/fakta/chronisch_myeloische_leukaemie.htm)
32. <http://www.medicine-worldwide.de>
33. <http://www.ikp.unibe.ch/lab2/Gilbert.html>
34. <http://www.netdokter.at/krankheiten/Fakta/meulengracht.htm>
35. <http://www.medgen.unizh.ch/PDF/SMA.pdf>
36. <http://www.dgm.org>
37. <http://www.baur-institut.de>
38. <http://www.netdokter.at/krankheiten/Fakta/haemophilie.htm>
39. <http://www.duchenne.de>
40. HEROLD G.: Innere Medizin – Eine vorlesungsorientierte Darstellung, Köln, 2000.
41. BELLACH BM, KNOPF H, THEFELD W (1998): Der Bundes-Gesundheitssurvey 1997/98. Gesundheitswesen 60: Sonderheft 2.

42. A.H.F. PFEIFFER (BERLIN/POTSDAM): Die Verschiedenen Formen der Zuckerkrankheit und deren Genetik. In: Helmut Schatz (Hrsg.): Diabetologie kompakt – Grundlagen und Praxis. Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin-Wien 2001.
43. BERGMANN K.E., MENZEL R., BERGMANN E., TIETZE K., STOLZENBERG H., HOFFMEISTER H. (1989): Verbreitung von Übergewicht in der erwachsenen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland. Akt. Ernähr. 14.
44. <http://www.dccv.de/crohncolitis/grundlagen/erstinfo/colitis.shtml>
45. <http://www.cu-info.de>
46. [http://www.netdokter.at/krankheiten/Fakta/morbus\\_crohn.htm](http://www.netdokter.at/krankheiten/Fakta/morbus_crohn.htm)
47. <http://www.medizinfo.de/hautundhaar/allergie/neurodermitis.htm>
48. <http://www.rund-um-asthma.de/index.php?m597t=IjMpUhcJxVw9pLIYLda9fv5BE&cnn=30&selfid=4>
49. <http://www.dermis.net/neurodermis/ueberblick/einleitung/definition.asp>
50. <http://www.dermis.net/neurodermis/ueberblick/einleitung/ursachen.asp>
51. <http://www.medizinfo.com/rheuma/bechterew.htm#ursache>
52. <http://www.medizinfo.de/rheuma/gicht.htm>
53. M.MÜLLER und Mitarbeiter, Chirurgie – für Studium und Praxis, Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach, 5.Aufl., 2000/01.
54. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/pgast006.htm>
55. [http://www.m-ww.de/krankheiten/innere\\_krankheiten/gallensteine.html](http://www.m-ww.de/krankheiten/innere_krankheiten/gallensteine.html)
56. <http://kuckuck.solution.de/kuckuck3.html>
57. <http://kuckuck.solution.de/schizo.html>
58. <http://kuckuck.solution.de/depress.html>
59. <http://www.medizinfo.com/rheuma/ra.htm>
60. <http://www.netdokter.at/krankheiten/Fakta/psoriasis.htm>
61. <http://www.psoriasis-bund.de>
62. <http://www.netdokter.at/Krankheiten/Fakta/migraene.htm>
63. <http://www.lifeline.de/special/migraene/cda/page/frame/0,3073,29-8668,00.html>
64. <http://www.bdf.org.uk/leaflets/oesoph.html>
65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/getmorbid>

66. HÖHN, H: Langlebigkeit und Altern: Gene oder Umwelt? ZVersWiss 3, 2002.
67. Berufsverband Medizinische Genetik e.V.: Richtlinien und Stellungnahmen, Verlag Medizinische Genetik - Sonderdruck, Oktober 2001, 7. Auflage.
68. STIEFELHAGEN, P: Was der Hausarzt aus den Genen lesen kann. MMW-Fortschr.Med 143, 2001.
69. SCHULTE-KÖRNE G: Annotation: Genetics of reading and spelling disorder. J Child Psychol Psychiatry 42, 2001.
70. EIBERG H, BERENDT I, MOHR J: Assignment of dominant inherited nocturnal enuresis to chromosome 13q. Nat Genet 10, 1995.
71. EMERY J, WATSON E, ROSE P, ANDERMANN A: A systematic review of the literature exploring the role of primary care in genetic services. Family Practice 16, 1999.
72. BELL J.: The new genetics: the new genetics in clinical practice. BMJ 316, 1998.
73. COLLINS F. : Genetics: an explosion of knowledge is transforming clinical practice. Geriatrics 54, 1999.
74. EILA K WATSON, Darren Shickle, Nadeen Qureshi, Jon Emery, Joan Austoker. The `new genetics´ and primary care: GP´s views on their role and their educational needs. Fam Pract 16, 1999.
75. HOFMAN K., TAMBOR E., CHASE G., GELLER G., FADEN R., HOLTZMAN N.: Physicians´ knowledge of genetics and genetic tests. Acad med 68, 1993.
76. COLLINS F., BOCHM K. : Avoiding casualties in the genetic revolution: the urgent need to educate physicians about genetics. Acad med 74, 1999.
77. BURKE W, EMERY J: Genetics education for primary-care providers. Nature Reviews Genetics 3, 2002.
78. H.U. JANKA (BREMEN): Epidemiologie des Diabetes mellitus – Häufigkeit, Lebenserwartung, Todesursachen. In: Helmut Schatz (Hrsg.): Diabetologie kompakt – Grundlagen und Praxis. Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin-Wien 2001.
79. CHALMERS J. ET AL.: WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 17, 1999.

## **9. Verzeichnis der Abbildungen**

1. Buselmaier-Humangenetik, VOGEL F, MOTULSKY AG (1996): Human genetics, problems and approaches, 3<sup>rd</sup> edn Springer, Berlin Heidelberg NewYork Tokyo, S.103.
2. Roche Lexikon Medizin, 4. Auflage; Urban & Fischer Verlag, München 1984/1987/1993/1999.

## **10. Verzeichnis der Tabellen**

1. MÜLLER RF, JOUNG ID: Emery's Elements of Medical Genetics, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1995, S. 159.
2. MURKEN J, CLEVE H: Humangenetik, Enke-Verlag Stuttgart, 4. Auflage, 1988, S. 11.
3. BELLACH BM, KNOPF H, THEFELD W (1998): Der Bundes-Gesundheitssurvey 1997/98. Gesundheitswesen 60: Sonderheft 2, S.59.
4. INC/NIH, USA 1997 aus Herold 2000 S. 234.
5. BELLACH BM, KNOPF H, THEFELD W (1998): Der Bundes-Gesundheitssurvey 1997/98. Gesundheitswesen 60: Sonderheft 2, S.59.

## **Danksagung**

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. H. Höhn, für die Überlassung und insbesondere auch für die Betreuung dieser Arbeit.

Vielen Dank meinen Eltern, die mir diesen Lebensweg in vielerlei Hinsicht ermöglichten.

Besonderer Dank gilt Katja Schuder für viele wertvolle praktische Ratschläge und die manchmal dringend nötige seelische Unterstützung.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen Kollegen und Freunden bedanken, die mich durch viele kleine und große Hilfen entlasteten und motivierten, allen voran Rosario Anna-Viktoria Santos, Dr. Robert Klinski, Julia Vinhage, Jochen Stenzel und Gabriel Schober.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Rost  
Vorname: Michael  
Geburtsdatum/-ort: 06.12.1973, Gütersloh  
Anschrift: Trauring 86, 83301 Traunreut  
Nationalität: deutsch

### Schulbildung

1980-1984 Volksschule Randersacker  
1984-1993 Wirsberg-Gymnasium Würzburg, Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

### Wehrdienst

1993-1994 Sanitätsschule der Luftwaffe

### Hochschulbildung

ab 1994 Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität, München  
1998 Ärztliche Vorprüfung  
1999 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
1998-2000 Famulaturen:  
-1998 Allgemeinärztliche Praxis, Randersacker  
-1999 Kardiologie, Kreisklinikum Traunstein  
-2000 Internistische Abteilung, Pasay City General Hospital, Philippinen  
-2000 Allgemeinchirurgie, Kreisklinikum Traunstein  
2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2001-2002 Praktisches Jahr:  
-Chirurgie, Kreisklinikum Traunstein  
-Innere Medizin (Diabetologie, Endokrinologie),  
Krankenhaus München Schwabing  
-Pädiatrie (Infektiologie, Onkologie) ,  
Dr. v. Haunersches Kinderspital, München  
2002-2003 Arzt im Praktikum, Kreisklinikum Traunstein  
-Internistische Abteilung  
-Orthopädische/Unfallchirurgische Belegabteilung  
seit 2004 Assistenzarzt, Kreisklinikum Traunstein  
-Pädiatrie

Traunreut, im Januar 2004

---

Michael Rost