

Ataxien

Genetik

Klinik

Therapie



Eine Informationsbroschüre der
Deutschen Heredo-Ataxie-Gesellschaft
Bundesverband e.V.

Impressum

Herausgeber: Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft (DHAG) Bundesverband e. V.
Hofener Str. 76, 70372 Stuttgart
Telefon: (0711) 5504644 • Telefax: (0711) 8496628 • E-Mail: dhag@ataxie.de • Internet: www.ataxie.de

Registergericht: Amtsgericht Stuttgart • Registernummer: VR 4333

Vertretungsberechtigter Vorstand: Marion Nadke

Wissenschaftlicher Redakteur: Dr. med. Dipl.-Med. Friedmar R. Kreuz, M.A.

Stand: April 2021

Schlussredaktion und Lektorat: Marlies Rother

Layout: Sonja Stein • www.grafik-stein.de

Druck: Texdat-Service gGmbH • joachim.brehmer@texdat.de • Mierendorffstr. 47, 69469 Weinheim

Unsere Selbsthilfeorganisation wird gefördert durch die DAK-Gesundheit. Für die Inhalte dieser Veröffentlichung ist die Selbsthilfeorganisation verantwortlich. Etwaige Leistungsansprüche gegenüber der Krankenkassen sind hieraus nicht ableitbar.

Inhaltsverzeichnis

1	Geleitwort	6
2	Vorwort	7
3	Einteilung der Ataxie-Krankheiten (T. Ratzlaff und H.-P. Vogel)	9
4	Genetische Grundlagen und Untersuchungen	10
4.1	Chromosomen, Gene und Mutationen (F. Kreuz)	10
4.2	Die Erbgänge (F. Kreuz)	17
4.2.1	Der autosomal-dominante Erbgang	18
4.2.2	Der autosomal-rezessive Erbgang	19
4.2.3	Der geschlechtsgebundene Erbgang	21
4.2.4	Die mitochondriale Vererbung	22
4.3	Molekulargenetische Untersuchungen (C. Zühlke)	24
4.3.1	Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	24
4.3.2	Sequenzanalyse	25
4.3.3	MLPA	26
4.3.4	Next Generation Sequencing (NGS)	26
4.4	Anwendungen molekulargenetischer Untersuchungen (F. Kreuz)	27
4.4.1	Genetische Beratung	27
4.4.2	Anwendung molekulargenetischer Untersuchungen	29
4.4.2.1	Differentialdiagnostik	29
4.4.2.2	Prädiktive genetische Diagnostik	29
4.4.2.3	Pränatale genetische Diagnostik	30
4.4.2.4	Präimplantationsdiagnostik (PID)	31
4.4.2.5	Polkörperdiagnostik (PKD)	31
4.4.2.6	Bevölkerungsscreening	32
4.4.3	Genetische Beratung und Stellung der DHAG zur molekulargen. Diagnostik	32
4.4.3.1	Durchführung und Ablauf der Genetischen Beratung und Diagnostik	32
4.4.3.2	Richtlinie und Stellungnahme der DHAG zur genetischen Diagnostik	34
5	Das zentrale und periphere Nervensystem	36
5.1	Anatomie (Tim Ratzlaff)	36
5.1.1	Zentrales Nervensystem (ZNS)	36
5.1.2	Peripheres Nervensystem (PNS)	38
5.2	Physiologie des Nervensystems (H.-P. Vogel)	39
5.3	Diagnostische Möglichkeiten (H.-P. Vogel)	39
5.3.1	Klinische Untersuchung	39
5.3.2	Elektrophysiologie	41
5.3.3	Laboruntersuchungen	42
5.3.4	Bildgebende Verfahren	43

6 Ataxie-Krankheiten	45	6.2.2.2 Paraneoplastische Kleinhirndegeneration (PKD) (T. Klockgether)	87
6.1 Heredo-Ataxie-Krankheiten	45	6.2.2.3 Ataxie als wichtiges Symptom bei genetisch definierten Syndromen (F. Kreuz)	88
6.1.1 Autosomal-rezessive Ataxie-Krankheiten (M. Synofzik und L. Schöls)	45	6.2.2.4 Ataxie bei Muskelkrankheiten und Erkrankungen des peripheren Nervensystems (F. Kreuz)	90
6.1.1.1 Hintergrund: Was sind autosomal-rezessive Ataxien?	45	6.2.2.5 Ataxie bei Schwermetallvergiftungen (H.-P. Vogel)	92
6.1.1.2 Diagnostik: Wann und wie sollte eine Diagnostik auf ARCAs durchgeführt werden?	45	7 Therapien von Ataxie-Krankheiten	92
6.1.1.3 Die häufigsten ARCAs	47	7.1 Allgemeine Bemerkungen (F. Kreuz, F. Ostermann und D. Brötz)	92
6.1.1.4 Friedreich-Ataxie (FA) (Friedreich-Krankheit; Morbus Friedreich)	47	7.2 Übungstherapie und Rehabilitation	94
6.1.1.5 RFC1-Ataxie	48	7.2.1 Physiotherapie, Ergotherapie und Sprachtherapie (F. Kreuz, F. Ostermann und D. Brötz)	94
6.1.1.6 Ataxia Teleangiectasia oder Telangiectatica (AT)	49	7.2.2 Rehabilitation und Hilfsmittel (U. Jobst und D. Brötz)	95
6.1.1.7 Autosomal-Rezessive Spastische Ataxie Charlevoix-Saguenay	53	7.3 Medikamentöse Therapie (L. Schöls und M. Synofzik)	95
6.1.1.8 SPG7-Ataxie	53	7.4 Lebensweise, soziale Einbindung, Wellness und Prävention (F. Ostermann und M. Stüber)	99
6.1.1.9 Polymerase-gamma assoziierte Ataxie (POLG)	54	7.5 Weitere Therapien (F. Kreuz)	100
6.1.1.10 SYNE1-Ataxie	55	7.5.1 Genterapeutische Ansätze	100
6.1.1.11 Ausblick	55	7.5.2 Stammzelltherapie	102
6.1.2 Autosomal-dominante Ataxien (M. Minnerop und D. Timmann)	55	8 Sozialrechtliche Hinweise (M. Nadke)	105
6.1.2.1 Einleitung	55	9 Anhang	111
6.1.2.2 Spinocerebelläre Ataxie Typ 1 (SCA1)	57	9.1 Begriffserklärungen (F. Kreuz)	111
6.1.2.3 Spinocerebelläre Ataxie Typ 2 (SCA2)	59	Autorenverzeichnis	130
6.1.2.4 Spinocerebelläre Ataxie Typ 3 (SCA3)	62	Antrag auf Vereinsmitgliedschaft	131
6.1.2.5 Spinocerebelläre Ataxie Typ 6 (SCA6)	64	Antrag für Förderer	132
6.1.2.6 Spinocerebelläre Ataxie Typ 7 (SCA7)	66		
6.1.2.7 Spinocerebelläre Ataxie Typ 8 (SCA8)	69		
6.1.2.8 Spinocerebelläre Ataxie Typ 17 (SCA17)	71		
6.1.2.9 Spinocerebelläre Ataxie Typ 14 (SCA14)	73		
6.1.2.10 Episodische Ataxie Typ 1 (EA1)	75		
6.1.2.11 Episodische Ataxie Typ 2 (EA2)	77		
6.1.3. Geschlechtsgebundene (X-linked) Ataxien (F. Kreuz)	79		
6.1.3.1. Fragiles X-Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS)	79		
6.1.4 Ataxie bei mitochondrialen Krankheiten (F. Kreuz)	81		
6.1.4.1 Neuropathie, Ataxie, Retinopathia pigmentosa (NARP)	82		
6.1.4.2 Mitochondriale Enzephalopathie, Laktazidose und Schlaganfall-ähnliche Episoden (MELAS)	82		
6.1.4.3 Chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO)	82		
6.1.4.4 Syndrom der myoklonischen Epilepsie mit ragged red fibres (MERRF)	82		
6.2. Nicht genetisch bedingte Ataxie-Krankheiten	82		
6.2.1. Sporadische, degenerative Ataxien (T. Klockgether)	82		
6.2.1.1 Multisystematrophie (MSA)	82		
6.2.1.2 Sporadische Ataxie unbekannter Ursache (SAOA)	85		
6.2.2. Erworbene und symptomatische Ataxie-Krankheiten	86		
6.2.2.1 Alkoholbedingte Kleinhirndegeneration (AKD) (T. Klockgether)	86		

Da die Bedeutung der Mitochondrien gerade bei neurodegenerativen Krankheiten immer mehr erkannt wird, wird auch dieser Krankheitsgruppe eine besondere Klassifikation zuteil. Aber auch nicht-genetisch, zumindest nicht direkt genetisch, bedingte Ataxie-Krankheiten finden ihre Aufnahme in die Broschüre.

Ganz neu überarbeitet wurde das Kapitel der therapeutischen Möglichkeiten. Neben der Physiotherapie (auch hier gibt es neue Erkenntnisse) finden auch Gen- und Stammzelltherapie Erwähnung. Hier werden jedoch nur allgemeine Ausführungen gemacht, da Besonderheiten der Therapie unter dem jeweiligen Krankheitsbild abgehandelt werden. Neu aufgenommen wurde das Kapitel „Sozialrechtliche Hinweise“, in dem auf die wesentlichen Rechte, und wie sie zu erlangen sind, hingewiesen wird.

Liebe Mitglieder, liebe Leserin, lieber Leser, Sie merken, es ist an der Zeit. Es ist aber auch unmöglich, sämtliche Aspekte der Heredoataxien in einer Broschüre auf wenigen Seiten zusammenzupressen. Anliegen dieser Broschüre ist es, neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten und ihren Angehörigen Informationen in die Hand zu geben, die über die bis dato sicherlich total unbekannt Krankheit informieren, Verständnis über die Ursache und Vererbung vermitteln und Möglichkeiten des weiteren Vorgehens aufzeigen. Detaillierte Informationen erfahren Sie von Ihrem behandelnden Nervenarzt, in der Genetischen Beratung, in den meist universitären Zentren für seltene Krankheiten und nicht zuletzt über das soziale Netzwerk der DHAG mit den Regionalgruppen, in dem Sie die wirklichen Experten für Ihre Ataxie-Krankheit finden. Es ist an der Zeit!



Lohmen, im April 2021

Dr. med. Dipl.-Med. Friedmar R. Kreuz, M. A.
Sprecher des Medizinischen Beirates
der DHAG

3 Einteilung der Ataxie-Krankheiten

(T. Ratzlaff und H.-P. Vogel)

Das Wort Ataxie stammt aus dem Griechischen (Αταξία) und bedeutet Unordnung oder Unregelmäßigkeit. Gemeint ist damit in der medizinischen Nomenklatur eine mangelhafte Koordination von Bewegungen, die an einer Ungeschicklichkeit der Hände, gestörten Zielbewegungen von Armen und Beinen, mangelhafter Koordination der Augenbewegungen sowie Störungen der Standfestigkeit und des Ganges erkennbar ist. Dabei ist diese Ungeschicklichkeit der Bewegungen nicht durch eine Schwäche der Muskulatur bedingt. Allerdings kann eine Ataxie durch eine zusätzliche Muskelschwäche kompliziert werden. Von wesentlicher Bedeutung für koordinierte Bewegungen ist das Kleinhirn, das Informationen aus dem Großhirn, dem Hirnstamm, dem Gleichgewichtsorgan im Innenohr sowie aus der Körperperipherie, d. h. aus Sensoren in Muskeln, Sehnen und Gelenken, bekommt. Die peripheren Nerven und die Strangsysteme im Rückenmark leiten die Informationen aus der Körperperipherie zum Kleinhirn. Zu einer Ataxie kann es somit kommen, wenn das Kleinhirn nicht richtig funktioniert oder wenn es die notwendigen Informationen nicht erhält. Es gibt Erkrankungen, die nur das Kleinhirn betreffen, oder solche, die nur Verbindungen zum Kleinhirn betreffen. Bei den Heredo-Ataxien liegen meist Schädigungen vor, die sowohl das Kleinhirn als auch seine Verbindungen betreffen, wenn auch in unterschiedlichen Relationen zueinander. Wenn allein oder schwerpunktmäßig die Informationen aus Armen und Beinen nicht normal geleitet werden, spricht man von einer sen-

sorischen Ataxie. Dann sind auch deutliche Störungen der Sensibilität, insbesondere des Lagesinns, nachweisbar. Die Symptomatik verschlechtert sich besonders, wenn die optische Kontrolle (zum Beispiel durch Augenschluss) wegfällt.

Die Heredo-Ataxien kann man unter verschiedenen Gesichtspunkten einteilen, nämlich nach dem Vererbungsmodus, dem Manifestationsalter, der Geschwindigkeit des Fortschreitens und nach besonderen Charakteristika der Symptomatik, wie zum Beispiel einem nur episodischen Auftreten. Ataxien mit frühem Beginn (im Allgemeinen vor dem 25. Lebensjahr) folgen oft dem autosomal-rezessiven, Ataxien mit späterem Beginn bevorzugt dem autosomal-dominanten Erbgang. Da einigen dieser Erkrankungen oft ein besonderer Mechanismus (von Generation zu Generation zunehmende Verlängerung einer bestimmten Sequenz im Gen, z. B. eines CAG-Repeats) zugrunde liegt, führt das dazu, dass in der vorausgegangenen Generation die Symptomatik geringer ausgeprägt gewesen ist oder sich auch erst später manifestiert hat. Beim Erheben der Familienanamnese kann man somit gelegentlich nicht mehr feststellen, ob einer der Eltern tatsächlich betroffen war. Dadurch kann der Eindruck entstehen, dass es sich nicht um eine genetisch bedingte, sondern um eine sporadisch aufgetretene Erkrankung handelt.

Von den Heredo-Ataxien zu unterscheiden sind andere Schädigungen des Kleinhirns, insbesondere die durch Alkohol oder andere

Giftstoffe bedingte Kleinhirndegenerationen. Schwere Fehlernährung oder auch Resorptionsstörungen im Darm können über einen dadurch bedingten Vitaminmangel auch zu Kleinhirnschäden führen. Entzündungen oder Durchblutungsstörungen des Kleinhirns sind durch einen akuten oder zumindest sehr raschen Verlauf gekennzeichnet und lassen sich somit von Heredo-Ataxien relativ leicht abgrenzen.

4 Genetische Grundlagen und Untersuchungen

4.1 Chromosomen, Gene und Mutationen

(F. Kreuz)

Der menschliche Körper besteht aus einer großen Anzahl struktureller und funktioneller Einheiten, die meist mit dem bloßen Auge nicht mehr erkennbar sind: den Zellen. Die Zellen schließen sich, je nach ihrer Aufgabe, zu Zellverbänden zusammen und bilden ein Gewebe, z.B. das Bindegewebe oder das Nervengewebe. Verschiedene Gewebe sind am Aufbau eines Organs beteiligt, dem wiederum spezielle Aufgaben zukommen, z.B. ist es eine Aufgabe der Lunge, den Sauerstoff aufzunehmen; eine Aufgabe des Kleinhirns, die Bewegungen zu koordinieren. Verschiedene Organe wirken gemeinsam in einem Organsystem, z.B. im Atmungssystem, Verdauungssystem oder im Nervensystem. Die Gesamtheit der Organsysteme macht den vollständigen Organismus aus, der nur so gut funktionieren kann wie seine einzelnen Elemente.

Ein wichtiger Zellbestandteil sind die Eiweiße, die Proteine. Proteine bestehen aus

Heredo-Ataxien sind insgesamt sehr seltene Erkrankungen. Die Häufigkeit der Friedreich-Krankheit oder -Ataxie als der häufigsten autosomal-rezessiven Heredo-Ataxie liegt in der Größenordnung von 1:50.000, die Häufigkeit der autosomal-dominanten Ataxien liegt in der Größenordnung von 1:100.000.

Aminosäuren. Es gibt 20 Aminosäuren, die am Aufbau der Proteine beteiligt sind; ihre Reihenfolge im Proteinmolekül bestimmt dessen Funktion und Aktivität. Festgelegt ist diese Reihenfolge der Aminosäuren im Protein (Aminosäuresequenz) durch das Gen. Im Gen ist diese Sequenz verschlüsselt (codiert). Die Gene als „Rezepte für das Leben“ finden sich im „Rezeptbuch des Lebens“, der Desoxyribonukleinsäure, kurz DNS genannt. Nach dem englischen Sprachgebrauch steht für Säure = acid; daher wird auch häufig von der DNA gesprochen. Die DNS befindet sich in der Bibliothek der Zelle, dem Zellkern (= Nucleus), und enthält den Bauplan für die Proteine.

Die DNS selbst besteht aus dem Zucker Desoxyribose, Phosphorsäureresten und den Kern- oder Nukleotid-Basen. Die Nukleotidbasen sind die Purinbasen Adenin (A) und Guanin (G) und die Pyrimidinbasen Thymin (T) und Cytosin (C).

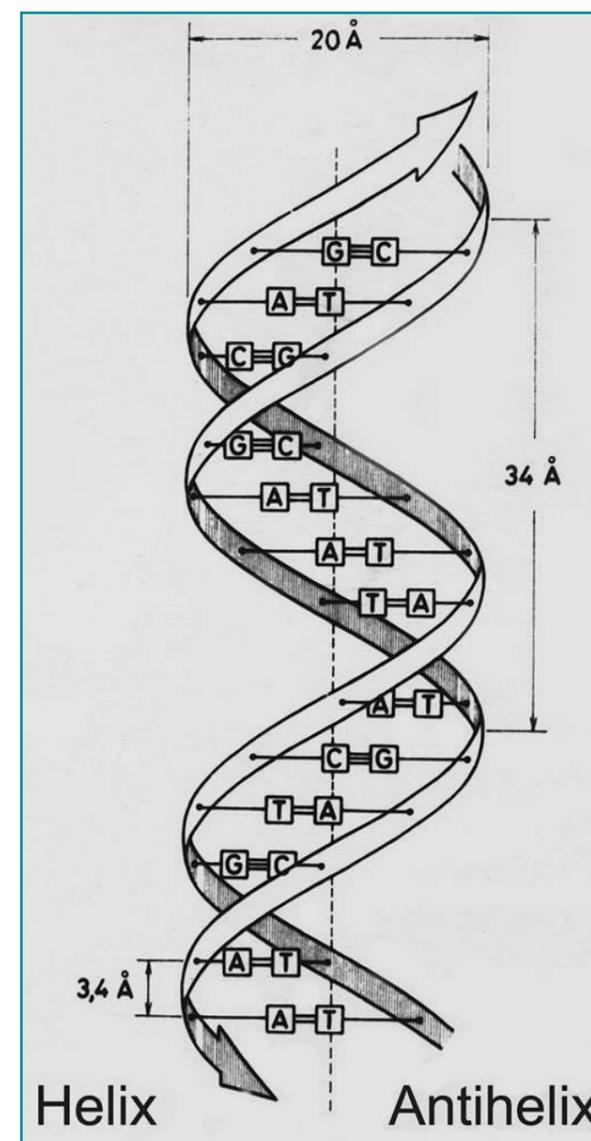


Abb. 1: DNS-Doppelhelix. Zwischen den Purinbasen (A = Adenin, G = Guanin) und den Pyrimidinbasen (T = Thymin, C = Cytosin) bestehen Wasserstoffdoppelbindungen (A=T) bzw. Wasserstoffdreifachbindungen (G=C).

Das eigentliche Rückgrat des sehr großen Moleküls DNS wird durch die Verbindung der Zuckermoleküle über die Phosphatreste miteinander gebildet; sie stellen den konstanten Teil der DNS dar. Variabel ist hingegen die Abfolge der vier Nucleotid-Basen A, T, C und G, die jeweils an einem Desoxyribosemolekül binden. Die chemische Struktur der Nucleotid-Basen bedingt ihre definierte räumliche Beziehung. Einer Purinbase (A

oder G) liegt stets eine Pyrimidinbase (T oder C) gegenüber; dazwischen werden Wasserstoffbrücken derart ausgebildet, dass nur A und T bzw. G und C gegenüberliegen können (komplementäre Basenpaarungen A-T und G-C). Die DNS bildet so einen in sich gewundenen Doppelstrang, in dem die Nucleotid-Basen mit ihren Wasserstoffbrückenbindungen innen liegen. Schematisch erinnert der Aufbau der DNS an eine in sich gewundene Strickleiter; man spricht von der Doppelhelix (Abb. 1 und Abb. 2).

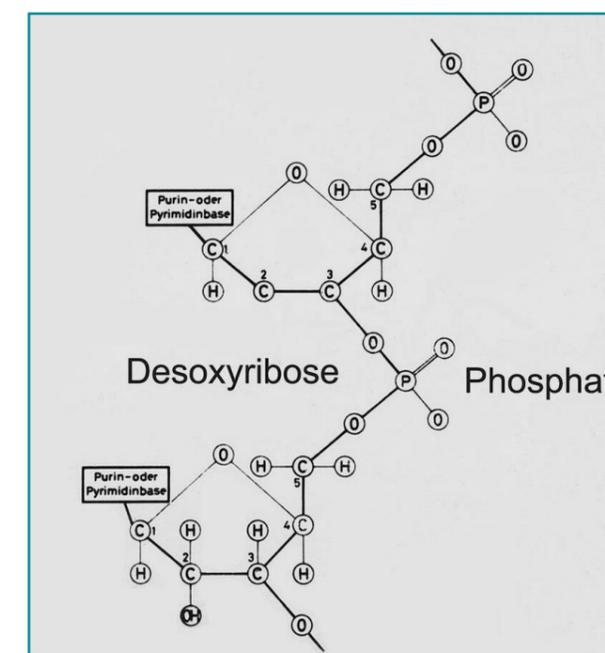


Abb. 2: Molekulare Struktur der DNS mit dem „Rückgrat“, das aus Molekülbindungen zwischen einem Phosphorsäurerest (Phosphat) und einem Molekül des Zuckers Desoxyribose besteht.

Anhand nur eines Stranges dieses sich ergänzenden DNS-Doppelstranges, der als Kopiervorlage verwendet wird, ist es möglich, die DNS identisch zu kopieren. Die vorgegebene Reihenfolge (Sequenz) der Nucleotid-Basen bleibt dabei erhalten. Die genetische Information zum Aufbau eines Proteins ist in der Reihenfolge der Nucleotid-Basen verschlüsselt; dabei enthält ein Gen

die Daten zum Aufbau eines Proteins. Diese Daten werden an der DNS abgeschrieben, außerhalb des Zellkerns entschlüsselt und je nach der genetischen Information werden verschiedene Aminosäuren zu einem Protein zusammengesetzt.

Ein Gen besteht also aus der Abfolge der Nukleotidbasen; dabei bilden immer drei Nukleotide eine Kodierungseinheit (Codon) für eine Aminosäure und werden als Tripletts bezeichnet. So stellt z.B. das Tripletts CAG das Codon für die Aminosäure Glutamin (Gln) und das Tripletts GAA das Codon für die Aminosäure Glutaminsäure (Glu) dar. Es gibt auch Start- und Stopp-Codons, die Beginn und Ende einer codierenden Region anzeigen. Die Länge eines Gens ist sehr unterschiedlich und kann von 15.165 Basen im PRNP-Gen (153 Aminosäuren im Prionprotein beim Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom) bis zu 326.391 Basen im SYNE1-Gen (8797 Aminosäuren bei der SCRA8) betragen. Insgesamt ergibt sich durch den Tripletts-Code eine Codierungsmöglichkeit von $4^3=64$. Das bedeutet, dass bei 20 Aminosäuren eine Aminosäure durch verschiedene Tripletts codiert werden kann.

Nicht alle Tripletts eines Gens werden zum Aufbau eines Proteins verwendet. Es gibt Bereiche im Gen, die zwar abgelesen, aber nicht in die Aminosäurebausteine der Proteine übersetzt werden und als „Füllstoffe des Gens“, sog. Introns, bezeichnet werden. Exons hingegen sind die Bereiche des Gens, die den eigentlichen Bauplan für die Proteine enthalten. So kommt es, dass ein Protein nicht so viele Aminosäuren enthält, wie es Codons im Gen gibt. Die nicht benötigten Introns werden noch im Zellkern nach dem

Ablesen durch die Boten-RNS (Ribonukleinsäure) herausgeschnitten (sogenanntes „splicing“). Jedes Gen besitzt seine eigene, charakteristische Exon/Intron-Struktur.

Die DNS von Säugetieren enthält ca. drei Milliarden (3×10^9) Basenpaare und ist etwa 2 m lang. In der stoffwechselaktiven Phase einer Zelle wird die in den Genen verschlüsselte Information zum Aufbau der Proteine gebraucht. Die DNS liegt größtenteils als langer Faden vor, an dem die Ablesung der Erbinformation erfolgt. Man muss sie sich wie einen Faden denken und kann sich vorstellen, dass es schwierig wird, wenn dieser lange Faden noch verdoppelt werden soll und zu gleichen Teilen aufgeteilt werden muss. Ähnliches passiert jedoch im Zellkern, wenn sich eine Zelle für die Teilung bereit macht. Vor einer Zellteilung wird die DNS verdoppelt und anschließend gleichmäßig auf die beiden Tochterzellen verteilt. Damit es dabei keinen „Knoten“ im „Faden“ gibt, wird dieser zu einem „Knäuel“ aufgerollt. Es ist einsehbar, dass sich ein Knäuel besser verteilen lässt, zumindest ohne sich zu verheddern, als der Faden selbst. Auch die DNS „knäuel“ sich in der Teilungsphase der Zelle auf, sie spiralisiert sich immer mehr, wird immer kompakter und es lassen sich im Mikroskop tatsächlich „Knäuele“ entdecken: sichtbare und anfärbbare Körperchen, die Chromosomen (to chróma: griech. = die Farbe; to sóma: griech. = der Körper). Vergleichen kann man diesen Vorgang auch mit dem Zusammenrollen der Schnur eines Telefonhörers: Sie spiralisiert; bzw. dem Auseinanderziehen dieser Schnur: Sie wird entspiralisiert.

Mittels der Methoden der Zellzüchtung und besonderer Färbemethoden lassen sich

Chromosomen darstellen und werden routinemäßig im Lichtmikroskop bei 1000-facher Vergrößerung analysiert. Gewöhnlich wird ein Chromosomenbild fotografiert, die Chromosomen werden ausgeschnitten und zu einem sogenannten Karyogramm entsprechend ihrer Größe und Struktur zusammengeklebt; dies übernimmt jetzt die moderne Computertechnik. Durch spezielle Färbemethoden kann jedes Chromosom mit seiner eigenen Struktur charakterisiert und identifiziert werden. Es finden sich beim Menschen insgesamt 46 Chromosomen, die jeweils paarweise in 7 Gruppen (A-G) angeordnet sind. Ein Chromosomenpaar ist sowohl von der Struktur her als auch von der DNS und den Genen, die es enthält, identisch: Ein Chromosom stammt vom Vater, das andere von der Mutter. Damit sind auch alle Gene doppelt vorhanden. Eine Ausnahme machen lediglich die beiden Geschlechtschromoso-

men. Bei einer Frau finden sich zwei gleich große Chromosomen, als X-Chromosomen bezeichnet, beim Mann ebenfalls ein X- und ein kleineres, das Y-Chromosom. Während auch die X-Chromosomen identisch sind, sind X- und Y-Chromosom nicht identisch: Auf dem Y-Chromosom befinden sich hauptsächlich die Gene, die für die Ausprägung des männlichen Geschlechtes verantwortlich sind. X- und Y-Chromosomen werden auch Gonosomen genannt, die übrigen 22 Chromosomenpaare als Autosomen bezeichnet. Die Chromosomenformel eines weiblichen Individuums lautet 46,XX, die eines männlichen 46,XY. (Abb. 3 und Abb. 4).

Bei der Beschreibung der Struktur der Chromosomen ist man zuerst von den Chromosomenarmen ausgegangen. So wird der kurze Arm als p-Arm (von petit: franz. = klein), der lange Arm als q-Arm bezeich-



Abb. 3: Normaler weiblicher Chromosomensatz. Karyotyp 46,XX (Institut für Klinische Genetik, Uniklinik Dresden)