

# Der genetische Mosaicismus beim Menschen<sup>1</sup>

Werner Schmid, Zürich

## Zusammenfassung

Verschiedene Arten von genetischem Mosaicismus sind nicht nur biologisch betrachtet interessant, sondern haben auch eine klinische Bedeutung in der medizinischen Genetik. Dies gilt besonders für Neumutationen im frühen Embryo, für die mutative Entstehung von Krebszellen und für den Mosaicismus bei Patienten mit Chromosomenaberrationen. Die Zufallsereignisse bei der Inaktivierung des einen X-Chromosoms in den Zellkernen der Frau führen dazu, dass Konduktorinnen<sup>2</sup> auftreten, die klinisch manifest an Hämophilie oder Muskeldystrophie vom Typ Duchenne leiden. Mosaicismus ist auch verbreitet bei den neuentdeckten Triplet-Repeat<sup>3</sup>-Krankheiten, zu denen die Chorea Huntington und die myotone Dystrophie zählen. Ihre Triplet-Expansionen sind nicht nur meiotisch, sondern auch mitotisch instabil. Durch Mutationen oder Chromosomenstückausfall im mitochondrialen Chromosom<sup>4</sup> bedingte Krankheiten sind überhaupt nur im Mosaikzustand mit dem Leben vereinbar.

## Genetic mosaicism in man

*Various kinds of genetic mosaicism are not only scientifically interesting phenomena but are of clinical relevance as well. This is particularly so for mutations occurring in the early embryo, for the mutations leading to cancerous cells, and for mosaicism in patients with chromosome aberrations. Random events in conjunction with the inactivation of one or the other X chromosome in female cells give rise to the occasional heterozygous woman who is clinically manifest for hemophilia or muscular dystrophy. Mosaicism is widespread among the newly discovered triplet repeat diseases, among them Huntington's chorea and myotonic dystrophy. Their triplet expansions are unstable not only meiotically but mitotically as well. Diseases caused by mutations or deletions in the mitochondrial chromosome can be compatible with life only in mosaic condition.*

## 1 EINLEITUNG

Die Ontogenese macht aus jedem von uns ein Mosaik, zusammengesetzt aus Zellen, die sich nach vorgegebenen Bauplänen differenziert haben. Im Genom (Erbgut) dieser Zellen hat sich jedoch – grosso modo – nichts geändert; sie haben die gleiche Chromosomenzahl, und ihre Ausstattung mit Genen ist die gleiche wie in der befruchteten Eizelle, von der sie abstammen. Von dieser Art des Mosaicismus – einer Domäne der Entwicklungsbiologen – soll hier aber nicht die

Rede sein, sondern von einer Reihe ganz anderer Mosaicismen, die klinisch zum Teil recht relevant sind.

## 2 BEISPIELE

### 2.1 Dominante Neumutationen

Die Abb. 1 zeigt einen jungen Mann, dessen Körperbehaarung auf der einen Seite ganz auffällig viel stärker ausgeprägt ist als auf der Gegenseite. Ferner ist das eine Bein kürzer als

<sup>1</sup> Abschiedsvorlesung vom 9. Februar 1995 an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich.

<sup>2</sup> Konduktorinnen sind selber gesunde Frauen, die heterozygot (nur auf einem der beiden X-Chromosomen) einen rezessiv-geschlechtsgebundenen Erbfaktor tragen. 50% der männlichen Nachkommen werden ein solches X-Chromosom erben, den rezessiven Erbfaktor somit hemizygot tragen, was zur Manifestierung der Krankheit führt. Bekannte Beispiele sind die *Hämophilie* (Bluterkrankheit) und die *Rot-grün-Blindheit* von Knaben und Männern, weniger bekannt ist eine bestimmte Form der *Muskeldystrophie* (Muskelschwund).

<sup>3</sup> Siehe 2.5 mit Tabelle 2.

<sup>4</sup> Mitochondrien sind für Atmung, Energieversorgung und andere Funktionen der Zelle notwendige Organellen, die ein eigenes ringförmiges Chromosom haben und sich durch Teilung vermehren, siehe 2.6.

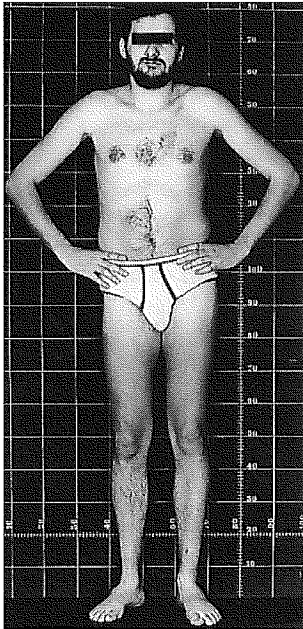


Abb. 1. Ungefähr halbseitige Mutation bei einem Mann. Die rechte Körperseite ist stärker behaart als die linke. Das eine Bein ist kürzer als das andere, das Gesicht ist leicht asymmetrisch, und das eine Auge ist blind infolge einer komplexen Augenmissbildung. Wahrscheinlich erfolgte eine dominante Neumutation in einer der ersten Blastomeren.

Fig. 1. A mosaic *de novo* mutation in a man. There is a difference in the growth of hair on his left and right side; one leg is longer than the other, the face is asymmetrical and one eye is blind due to a complex malformation. A fresh dominant mutation probably occurred in one of the first blastomeres.

das andere; das Gesicht ist etwas asymmetrisch, und das eine Auge ist blind zufolge einer komplexen einseitigen, angeborenen Missbildung. Geistig ist der Mann völlig normal. Er ist offensichtlich ein Mosaik für eine Neumutation, wobei sich das Mutationsereignis wahrscheinlich in einer der ersten Zellen in der Embryogenese abspielte.

Dies braucht aber nicht unbedingt so zu sein, wie eine Illustration aus meiner Dissertation (SCHMID, 1958) zeigt und die wiedergegeben ist in der Abb. 2. Eine *Drosophila*-fliege hat auf der einen Seite einen normalen, gerundeten Flügel, auf der anderen Seite aber einen verlängerten, schlanken und schmälern Flügel (Abb. 2a). Die Hälfte der Nachkommen dieser Fliege wies die neue Flügelform beidseitig auf (Abb. 2b), wie man es bei autosomal dominanter Vererbung erwartet. Das besondere liegt nun aber darin, dass der Vater der Mosaikfliege sieben Tage vor der Kopulation mit einer

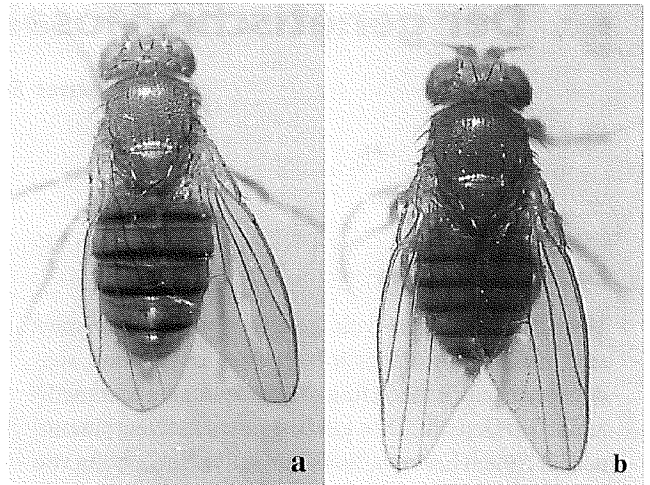


Abb. 2. (a) Eine weibliche *Drosophila melanogaster* mit einer Halbseitenmutation («Partial»). Der rechte Flügel hat eine neue Form. (b) Die Hälfte der Nachkommen hat doppelseitig die neue Flügelform. Unreife Spermien des Vaters von (a) wurden bestrahlt, wobei offensichtlich eine «Prämutation» entstand, die sich erst nach einem weiteren Zellzyklus stabilisierte (Schmid, 1958).

Fig. 2. (a) A female *Drosophila melanogaster* with a *de novo* mutation of the right wing («partial»). This wing has a new form. (b) Half of the offspring exhibited the new wing bilaterally. Spermatis of the father of (a) had been irradiated whereby obviously a «premutation» had arisen which stabilized only a cell cycle later (Schmid, 1958).

hohen Strahlendosis behandelt und in der Zwischenzeit mit mehreren virginen Weibchen verpaart wurde. Mutagenisiert wurde somit die DNA unreifer Spermien. Dabei entstand offensichtlich eine «noch nicht ganz fertige» Mutation, die zu ihrer Vollendung mindestens einen weiteren Zellzyklus benötigte. Heute, fast 40 Jahre später, kennt man *Prämutationen* auch beim Menschen.

Im Falle des gezeigten Mosaikmannes hat das Paar von einer heterologen Insemination Gebrauch gemacht, ein sehr vernünftiger Ausweg, über den heute aber die Nase gerümpft wird. Blindheit, infolge einer doppelseitigen Augenmissbildung, wäre ein zu hohes Risiko gewesen.

Ein Fall aus der Literatur der neueren Zeit zeigt ein Mosaik für eine *Psoriasis arthropatica* (Schuppenflechte mit Gelenkaffektion), entdeckt anhand eines Ganzkörperszintigrammes<sup>5</sup> und anschließender Gelenksbiopsie. Ein Hauptgen für diese multifaktoriell vererbte Krankheit scheint in diesem Falle somatisch mutiert zu sein (HOLZMANN et al., 1994).

<sup>5</sup> Messung der stoffwechselabhängigen Verteilung eines verabreichten kurzlebigen Radionuklids (Gammastrahler) im Körper mit Hilfe von Szintillationsgeräten.

**2.2 Krebskrankheiten**

Krebs ist ein Paradebeispiel für somatischen genetischen Mosaicismus. Ein Krebs, der invasiv wächst und metastasiert, stammt von einer Zelle ab, die die nötige Kombination somatischer Mutationen angesammelt hat, ohne dabei selber zugrunde zu gehen. Gewöhnlich dauert dies lange, normalerweise Jahrzehnte. Rascher geht es, wenn das Gewebe chronisch mutagenisiert wird, z. B. durch Tabakrauch. Noch rascher geht es, wenn man eine der notwendigen Mutationen schon in die Zygote mitbekommen hat, wie etwa beim doppelseitigen Retinoblastom (Geschwulst) oder bei familiären Formen von Brust- oder Dickdarmkrebs (siehe nachfolgenden Artikel in diesem Heft). Dass es sich beim Krebs um richtige somatische Mutationen und nicht etwa nur um reversible Funktionsstörungen handelt, lässt sich teils molekulargenetisch, teils zytogenetisch nachweisen.

**2.3 Mosaicismus durch Inaktivierung des einen X-Chromosoms bei der Frau**

Frühembryonal wird bei der Frau (und allen weiblichen Säugetieren) in jeder Zelle das eine der beiden X-Chromosomen durch Methylierung genetisch inaktiviert und zu einem X-Chromatinkörperchen aufspiralisiert (Abb. 3). Rein zufällig trifft dies in den einen Zellen das mütterliche oder das väterliche X-Chromosom. Die Inaktivierung ist definitiv und bleibt in allen Abkömmlingen einer Zelle erhalten. Zufallsereignisse scheinen dafür verantwortlich zu sein, was für ein Mosaikmuster beim erwachsenen weiblichen Individuum innerlich wie äusserlich resultiert (Abb. 4). Zellen mit dem aktiven väterlichen X können etwa gleich häufig sein wie solche mit dem aktiven mütterlichen X. Die Verteilung ist aber nicht selten völlig einseitig zugunsten des einen oder

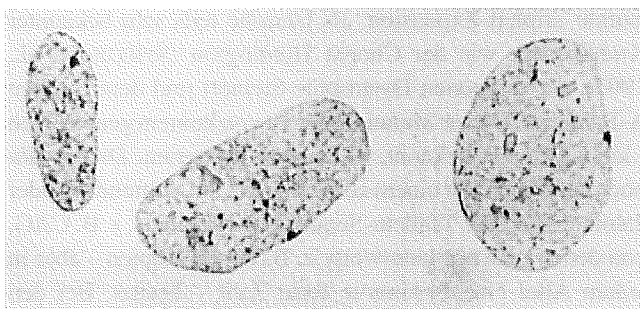


Abb. 3. Das X-Chromatin in Fibroblastenkernen einer Frau.  
Fig. 3. The X chromatin in the nuclei of fibroblasts derived from a woman.

anderen X-Chromosoms, symbolisch dargestellt im zweiten und dritten Quadrat in der Abb. 4.

Interessanterweise ist aber auch das Muster der Mosaik sehr variabel; es kann gross- oder kleinflächig sein. All dies lässt sich wunderschön beobachten am Fell von dreifarbigen Katzen (Calicot- und Schildpatt-Hauskatzen). Dreifarbige Katzen sind stets weiblich. Die Erbanlagen für schwarze und für rote Fellfarbe sind bei der Katze Allele auf dem X-Chromosom. Kater, die normalerweise nur ein X besitzen, können nicht gleichzeitig rote und schwarze Flecke aufweisen. (Die Faktoren für Weissfleckung und Tigerung haben mit dieser Art des Mosaicismus nichts zu tun.)

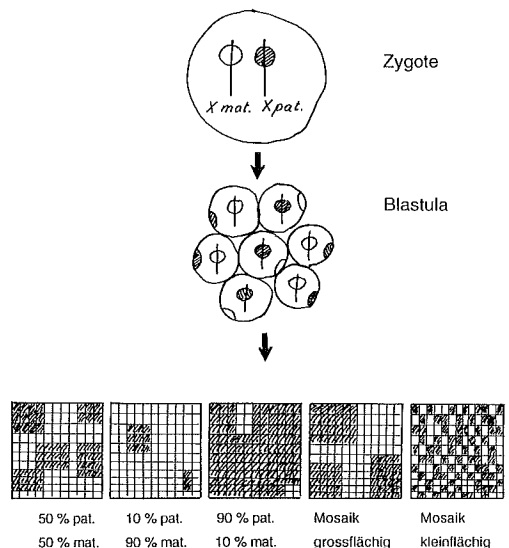


Abb. 4. Die X-Inaktivierung in den Zellkernen der Frau. Die Zygote enthält ein X von der Mutter (X mat.) und ein X vom Vater (X pat.). Frühembryonal wird in jeder Zelle das eine oder andere X dauernd inaktiviert. Die zwei Zelltypen werden zufällig, nach ganz unterschiedlichen Mustern im Körper des weiblichen Embryos, verteilt.

Fig. 4. The X inactivation in the nuclei of the woman. The zygote receives one X from the mother (X mat.) and one X from the father (X pat.). In an early embryonic stage in each nucleus one or the other X is genetically inactivated. The two cell types are distributed in the embryo according to random patterns.

Bei der Frau ist der Mosaicismus bei gewissen X-chromosomal vererbten Krankheiten ebenfalls direkt morphologisch nachweisbar, z. B. bei der anhidrotischen ektodermalen Dysplasie<sup>6</sup> oder bei der chronischen Granulomatose (Bildung zahlreicher herdförmig auftretender Granulationsgeschwüre).

<sup>6</sup> Anhidrosis: fehlende Schweissabsonderung infolge unvollständiger Anlage der Schweissdrüsen.

Bei bekannteren geschlechtsgebundenen Erb-leiden findet man Konduktorinnen (siehe Fussnote 2), die zufolge einer mehrheitlichen Inaktivierung des X mit dem Normalallel fast so stark krank sein können wie die hemizygot betroffenen Männer. Man sieht dies bei der Hämophilie A und B und bei der progressiven Muskeldystrophie des Typs Duchenne.

Eine andere, wenig bekannte Konsequenz der Zufallsergebnisse bei der Inaktivierung des einen X-Chromosoms besteht darin, dass eineiige weibliche Zwillinge notgedrungen nicht ganz gleich sein können, weil jeder Paarling sein eigenes Mosaikmuster bezüglich seiner X-chromosomalen Gene hat (ABBADI et al., 1994). Monozygote männliche Zwillinge sind hingegen von den genetischen Voraussetzungen her gleich. Es ist deshalb kein Zufall, wenn bei den Ähnlichkeitswettbewerben die männlichen Zwillingspaare siegen.

**2.4 Mosaicismus bezüglich Chromosomenanomalien**

Mosaicismus bei den Geschlechts-Chromosomenanomalien, am häufigsten beim Turner-Syndrom<sup>7</sup> (45, X0) und bei der Trisomie 21 (21. Chromosom dreifach vorhanden; führt zu Mongolismus), ist schon seit den frühen 60er Jahren bekannt. Zu einem etwas schwierigen Problem wurden die Mosaikbefunde bei der vorgeburtlichen Diagnostik, d. h. bei den Karyotyp-Untersuchungen am Material von Chorionbiopsien und Amniozentesen (Entnahme von Fruchtwasser), und zwar, weil es schwer oder unmöglich sein kann vorherzusagen, wie stark das geborene Kind betroffen wäre. Gelegentlich helfen Ultraschallbefunde weiter; z. B. bei einem 45, X0/46, XY-Mosaik hilft der Doppler-Ultraschall, welcher Strömungen erkennt, herauszufinden, ob die Harnröhre an der richtigen Stelle mündet oder ob eine schwere Hypospadie vorliegt (Mündung der Harnröhre an der Basis des Penis bzw. im Scheidenvorhof), was ein Anzeichen einer unvollständigen männlichen Geschlechtsdifferenzierung ist.

Es ist bemerkenswert, welche mannigfaltigen Phänotypen durch den somatischen Gewinn oder Verlust eines X- oder Y-Chromosoms entstehen können, wie dies in der Tab. 1 angegeben ist. Sehr selten, aber nicht ganz vernachlässigbar, ist bei «exotischen» Trisomien die Entstehung einer uniparentalen Disomie mit klinischen Folgen durch den somatischen Verlust eines überzähligen Chromosoms unter Hinterlassung zweier homologer Chromosomen vom gleichen Elternteil. Auf die Spur solcher Ereignisse, die z. B. beim

Chromosom 15 mit der Geburt eines Kindes mit Prader-Willi-Syndrom oder Angelman-Syndrom enden können, kommt man nur durch die Untersuchung des Karyotyps an einer Chorionbiopsie und anschließende Amniozentese und Genanalyse bei den Eltern und dem Feten.

Tab. 1. Mosaicismus bei Patienten mit Geschlechtschromosomenanomalien.

Tab. 1. *Mosaicism in patients with sex chromosome anomalies.*

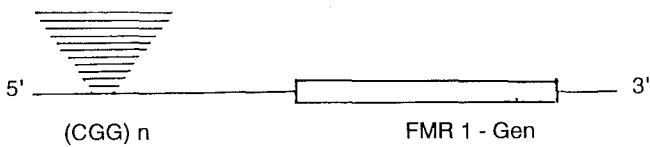
<b>a) Zygote normal, männlich, 46, XY</b>	
Durch somatische Fehlverteilungen und Chromosomenverluste sind folgende Konsequenzen möglich:	
<b>Vorherrschender Karyotyp:</b>	<b>Phänotyp:</b>
45, X 47, XXY 47, XYY 45, X + 46, XY 46, XY	Turner-S. Klinefelter-S. Doppel-Y-S. Intersex normal männlich
<b>b) Zygote normal, weiblich, 46, XX</b>	
Durch somatische Fehlverteilungen und Chromosomenverluste sind folgende Konsequenzen möglich:	
<b>Vorherrschender Karyotyp:</b>	<b>Phänotyp:</b>
45, X 47, XXX 46, XX (+ 45, X oder 47, XXX)	Turner-S. Triplo-X-S. normal weiblich

**2.5 Mosaicismus bei den Triplet-Repeat-Krankheiten**

Seit 1991 kennt man einen neuen Mutationstyp, die sogenannte Triplet-Expansion, als Ursache teils sehr bekannter Krankheiten, wie der Chorea Huntington (SPIEGEL et al., 1993), der myotonen Dystrophie Steinert und dem fragilen X-Syndrom. Dieser Mutationstyp ist von keinem genetischen Lieblingsobjekt bekannt, weder von Bakterien, *Drosophila* noch der Maus. Vor einem codierenden Gen, mittendrin, oder dahinter sitzt eine Tandem-Sequenz von Triplets, z. B. CAG, von denen man normalerweise z. B. 10–20 Kopien – aber in jedem Allel eine bestimmte feste Zahl – besitzt. Bei den Patienten findet man nun in einem Allel überraschenderweise z. B. 50 Kopien, was eine pathologische Genwirkung zur

<sup>7</sup> Monosomie der Geschlechts-Chromosomen; es fehlt generell eines der Geschlechts-Chromosomen (X oder Y): Phänotyp weiblich, minderwüchsig, meist ohne Pubertätsentwicklung und unfruchtbar. Mosaikbildung: 45, X0/46, XX.

Folge hat. Schematisch dargestellt ist eine solche Situation in der Abb. 5 für das Syndrom des fragilen X-Chromosoms. Bei dieser Krankheit, die mit einer schweren geistigen Behinderung einhergeht, gibt es nicht nur das volle Krankheitsbild, mit einer Expansion des Abschnittes über 200 Kopien, sondern auch eine symptomlose Prämutation mit 50 bis 100 Kopien. In der Tab. 2 sind die wichtigsten Triplet-Repeat-Krankheiten aufgeführt, deren Triplets sowie der normale und expandierte Kopienbereich. Die Abb. 6 illustriert den Mosaicismus bei diesen Krankheiten. Die Expansionen sind nämlich sowohl meiotisch – von Generation zu Generation – als auch mitotisch instabil, im Gegensatz zu den Normalallelen. Ein Patient hat also ein Gemisch von Zellen mit ungleich langen Expansionen.



n = 10 - 50	normal
n = 50 - 100	Prämutation
n = > 200	Volle Mutation → Methylierung der Promotor-Region

Abb. 5. Die Triplet-Repeat-Expansion im Gen, welches für das fragile-X-Syndrom verantwortlich ist. Im mutierten Allel ist in der 5'-Region ein (CGG)n-Abschnitt expandiert. Übersteigt die Kopienzahl ca. 200, so wird die Promotorregion methyliert, und der codierende Abschnitt im *FMR1*-Gen wird stillgelegt. Das Fehlen des Genproduktes verursacht eine cerebrale Störung beim Patienten.

Fig. 5. The triplet repeat expansion responsible for the fragile X syndrome. The 5' region of the mated allele contains an expanded (CGG)*n* DNA segment. If the copy number exceeds 200 the promoter region is methylized and the coding region of the *FMR1* gene becomes muted, thereby causing a cerebral defect in the patient.

### 2.6 Mosaicismus bei den mitochondrialen Erbkrankheiten

Das mitochondriale Chromosom ist heutzutage besser bekannt als alle 24 Kern-Chromosomen. Der Code ist bis auf das letzte Basenpaar bekannt, und die genauen Mutationen für zahlreiche mitochondrialen Krankheiten sind gut erforscht (SHOFFNER & WALLACE, 1992). Jede Zelle besitzt einige hundert Mitochondrien, alles kleine Kraftwerke zur Energieerzeugung. Zelltypen, die besonders hohe Leistungen erbringen müssen, sind vollgestopft mit Mitochondrien.

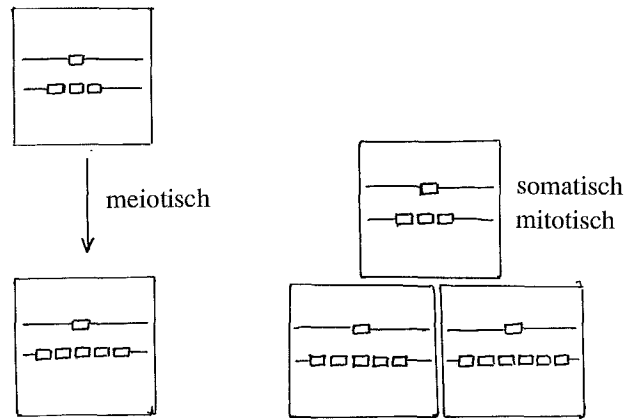


Abb. 6. Mosaicismus bei den Triplet-Repeat-Krankheiten. Die Expansionen sind sowohl meiotisch (bei der Gametenbildung) als auch somatisch mitotisch (normale Zellteilung) instabil. Patienten haben ein Gemisch von Zellen mit Repeats ungleicher Länge. Das Repeat im Normalallel ist hingegen stabil und stets gleich lang.

Fig. 6. Mosaicism in patients with triplet repeat diseases. Expansions are unstable meiotically as well as mitotically. Patients, therefore, are composed of cells containing repeats of unequal lengths. The repeat in the normal allele, however, is stable and in all cells of the same size.

Jedes Mitochondrion enthält im Schnitt 4–10 mitochondriale Chromosomen. Mitochondrien und ihre Chromosomen sind kurzlebig; sie teilen sich oft und unabhängig von der Zellteilung. Das Milieu, das die mitochondrialen Chromosomen umgibt, ist äusserst aggressiv, voller Radikale und daher sehr mutagen. Es gibt wenig Zweifel daran, dass die progressive Schädigung der Mitochondrien eine wichtige Ursache für das Altern darstellt. Spezifischer wirken gewisse Mutationen,

Tab. 2. Die häufigsten Triplet-Repeat-Krankheiten mit ihren Triplets und den Kopienzahlen im Normalbereich und im expandierten Bereich.

Tab. 2. The most important triplet repeat diseases. Indicated are the respective triplets and their copy numbers in the normal and the expanded reach.

	Triplet	Normale Zahl	Expandiert
Fragiles X-Syndrom	CGG	7–52	50–2000
Mentale Retardierung FRAXE	GCC	6–25	50–2000
Myotone Dystrophie (Curschmann-Steinert)	CTG	3–37	35–2000
Chorea Huntington	CAG	8–34	37–121
Spinobulbäre Muskelatrophie	CAG	11–33	40–62

wenn sie in bestimmten Zelltypen angehäuft sind: in Nervenzellen, Zellen der Retina, Muskelzellen, der Augenmuskulatur, Zellen des Herzens usw. Solche Krankheiten treten sporadisch in Erscheinung, oder sie können familiär gehäuft sein (SHOFFNER & WALLACE, 1992). Die Verteilung der mutierten und nicht-mutierten mitochondrialen Chromosomen auf die Tochtermitochondrien scheint dem Zufall überlassen zu sein. Mosaicismus ist damit nicht die Ausnahme, sondern die Regel. Eine Anzahl bedeutsamer Krankheiten sind in der Tab. 3 aufgeführt. In vererbten Fällen, z. B. bei der Leberschen Opticus-Neuropathie, beginnt schon die Zygote als Mosaik, denn lauter mutierte mitochondriale Chromosomen sind mit dem Leben nicht vereinbar. Also weist die Eizelle – die Vererbung ist ausschliesslich mütterlich – bereits eine sogenannte Heteroplasmie auf. Es leuchtet ein, dass die genetische Beratung bei einem Erbmodus, der so vielen Zufallsereignissen ausgesetzt ist, höchst unsicher sein muss. Die Genetik erfüllt hier mit dem molekulargenetischen Nachweis bestimmter Mutationen viel eher einen differentialdiagnostischen als einen erbprognostischen Zweck.

Tab. 3. Einige Erkrankungen aufgrund von Mutationen und Deletionen in mitochondrialer DNA. Links die international gebräuchlichen Abkürzungen.

Tab. 3. *Some diseases due to point mutations and deletions in mitochondrial DNA. On the left the internationally used abbreviations.*

LHON	Lebersche Opticus-Neuropathie
MELAS	Mitochondriale Encephalomyopathie
MERRF	Myoklone Epilepsie (und Ragged Fibers)
MMC	Myopathie und Cardiomyopathie
NARP	Neurogene Muskelschwäche mit Ataxie und Retinitis pigmentosa
CEOP	Chronisch externe Ophthalmoplegie

### 3 NACHWORT: Mosaicismus durch teratogene Umwelteinflüsse?

Das amerikanische Magazin «National Geographic» brachte im Sommer 1994 einen Artikel über die ungeheuren Umweltprobleme in der einstigen Sowjetunion. Darin gibt es ein eindrückliches Foto von acht Schulkindern, denen die linke Hand oder der linke Vorderarm fehlt. Die Mutter eines dieser Patienten hat die Fälle in den Spitälern von Moskau gesammelt und dann auf einem Stadtplan nachgeschaut, wo die Mütter im Zeitraum von Konzeption und Schwangerschaft lebten: Es waren die Bezirke mit der grössten industriellen Luftverschmutzung. Wahrscheinlich handelt es sich um ein statistisches Artefakt, denn diese transversalen Defekte findet man auch anderswo. Aber so ganz wohl ist einem bei der Sache nicht. Theoretisch kommt mancherlei in Frage, was diesen eigenartigen Mosaicismus bedingen könnte, von Keimzellmutationen über somatische Mutationen bis hin zu sekundären teratogenen Wirkungen von Mutationen, an die man primär gar nicht denken würde.

### 4 LITERATUR

ABBADI, N., PHILIPPE, C., CHERY, M., GILGENKRANTZ, H., TOME, F., COLLIN, H., THEAN, D., RECAN, D., BRONX, O., FARDEAU, M., KAPLAN, J.C. & GILGENKRANTZ, S., 1994. Additional case of female monozygotic twins discordant for the clinical manifestations of Duchenne muscular dystrophy due to opposite X-chromosome inactivation. – *Am. J. Med. Gen.* 52, 198–206.

HOLZMANN, H., SCHMITT, M., HAPPEL, R., KALTWASSER, P. & HÖR, G., 1994. Osteoarthropathia psoriatica of one leg: a manifestation of somatic mosaicism? – *Clin. Genet.* 46, 193–197.

SCHMID, W., 1958. Vergleich der genetischen Wirksamkeit der 31-MeV-Betatron-Strahlung mit 180-keV-Röntgenstrahlung durch Erzeugung von sichtbaren rezessiven Mutationen und Gynandern bei *Drosophila melanogaster*. – *Oncologia* 11, 218–243.

SHOFFNER, J.M. & WALLACE, D.C., 1992. Mitochondrial genetics: principles and practice. – *Am. J. Hum. Genet.* 51, 1179–1186.

SPIEGEL, R., WEIGELL-WEBER, M., HERGERSBERG, M. & SCHMID, W., 1993. Direkte genetische Diagnose der Chorea Huntington. – *Schweiz. Med. Wochenschr.* 123, 2271–2277.

Dr. med. Werner Schmid, Honorarprofessor für Medizinische Genetik der Universität Zürich, Haldenstrasse 91, CH-8400 Winterthur.