

Inhalt

Vorwort	v	4	Wirt-Vektor-Systeme zur Protein-	
Abkürzungsverzeichnis	xv		Herstellung	81
1 Die bio(techno)logische		4.1	Rekombinante Expressionseinheiten	81
Revolution	1	4.1.1	Informationen über Gene und Proteine:	
1.1 Von der klassischen Genetik zur			Wissenschaftliche Datenbanken	81
Gentechnik	1	4.1.2	Isolierung genetischer Information	82
1.2 Gentechnik und Biotechnik	6	4.1.3	Auswahl geeigneter Produktionszellen	84
2 DNA-Rekombinationstechnologie	9	4.2	Proteinherstellung in Bakterien	89
2.1 Die DNA	9	4.2.1	Steuerung der Transkription von	
2.1.1 Aufbau der DNA	9		Transgenen	89
2.1.2 Denaturierung von DNA	11	4.2.2	Optimierung der Translation von	
2.1.3 Größe und Topologie der DNA	12		Transgenen	93
2.1.4 DNA-Analytik	14	4.2.3	Sekretion und N-Glycosylierung von	
2.2 Chemische DNA-Synthese	18		Proteinen durch Bakterien	94
2.3 Enzymatische DNA-Synthese	20	4.2.4	Fusionssysteme zur effizienten	
2.3.1 DNA-Polymerasen	20		Produktreinigung	94
2.3.2 Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	20	4.2.5	Plasmidstabilisierung in Produk-	
2.3.3 DNA-Sequenzierung	28		tionsstämmen	96
2.4 Prinzipien der Gentechnik	37	4.3	Proteinherstellung in Hefen	98
2.4.1 Restriktionsendonukleasen	38	4.3.1	Vektorsysteme für die Proteinherstellung in	
2.4.2 Transformationsmethoden für Bakterien	41		Hefen	99
2.4.3 Vektoren für die Transformation von		4.3.2	Transformation von Hefezellen	101
Bakterien	41	4.3.3	Heterologe Expression von Proteinen in	
2.4.4 Rekombinieren von DNA-Fragmenten	46		Hefen	102
3 Grundsätze der Proteinexpression ...	51	4.4	Proteinherstellung in Insekten-	
3.1 Umsetzung genetischer Information in			Zellkulturen	105
Proteine	51	4.4.1	Baculovirus als Gentransfer-System	106
3.2 Genexpression in Prokaryonten	53	4.4.2	Transfektion von Insekten-Zellkultur-	
3.2.1 Transkription	53		zellen	108
3.2.2 Translation	55	4.5	Transgene Pflanzen	108
3.3 Genexpression in Eukaryonten	62	4.5.1	Transformationsmethoden	109
3.4 Posttranslationale Modifikationen an		4.5.2	Selektionsmarker zur Etablierung	
Proteinen	65		transgener Pflanzen	113
3.4.1 Proteolytische Prozessierung von		4.5.3	Regeneration transgener Pflanzen	114
Proteinen	65	4.5.4	Verhinderung der Ausbreitung transgener	
3.4.2 Glycosylierung von Proteinen	68		Pflanzen	114
3.4.3 Glycoengineering	73	4.5.5	Manipulation von Sekundärstoffmustern in	
			Medizinalpflanzen	117
		4.5.6	Produktion von Naturstoffen in Pflanzen-	
			Zellkulturen	117
		4.5.7	Proteinexpression in transgenen Pflanzen-	
			Zellkulturen	118
		4.5.8	Proteinexpression in transgenen	
			Pflanzen	119

4.6	Proteinherstellung in Säugetier-Zellkulturen	121	6.3	Produkt-Aufarbeitung	178
4.6.1	Transiente versus stabile Expression	121	6.3.1	Zellernte	179
4.6.2	Methoden zum Einführen von DNA in Säugetierzellen	122	6.3.2	Zellaufschluss	180
4.6.3	Selektionsmarker zur Identifizierung transfizierter Säugetierzellen	128	6.3.3	Produkt-Reinigung	181
4.6.4	Regulation heterologer Genexpression in Säugetierzellen	128	7	Vom biotechnologischen Wirkstoff zum Arzneimittel	192
4.6.5	Produktions-Zelllinien	131	7.1	Anforderungen der Arzneibücher an sterile Arzneimittel mit biotechnologischen Wirkstoffen	192
4.7	Genetisch veränderte Säugetiere	134	7.2	Instabilitätsreaktionen und Formulierung biotechnologischer Arzneistoffe	193
4.7.1	Transgene Tiere	135	7.2.1	Instabilitätsreaktionen	193
4.7.2	Knockout-Mäuse	136	7.2.2	Formulierung und Darreichungsform	195
4.7.3	Wirkstoffproduktion in transgenen Säugetieren	141	7.2.3	Produktstabilität	196
5	Monoklonale Antikörper	144	7.3	Besonderheiten biotechnologischer Wirkstoffe bei Herstellung, Transport, Lagerung und Anwendung	198
5.1	Struktur von Antikörpern	144	7.3.1	Herstellung steriler Fertigprodukte von Biopharmazeutika	198
5.2	Hybridoma-Technologie	147	7.3.2	Transport	202
5.2.1	Immunisierung von Mäusen	147	7.3.3	Lagerung	203
5.2.2	Fusion von Milzzellen mit Myelomzellen	148	7.3.4	Anwendung	203
5.2.3	Selektion der fusionierten Hybridomzellen	148	7.4	Analytische Untersuchungen am Fertigprodukt	205
5.2.4	Etablierung der antikörperproduzierenden Hybridomzellen	151	7.4.1	Analytische Methoden	205
5.3	Humanisierte Antikörper	153	7.4.2	Laufzeit, Lagerbedingungen, Lagerhinweise	207
5.4	Vollständig humane Antikörper	154	7.5	Die Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs an gentechnisch hergestellte Produkte	207
5.4.1	Phage-Display-Technologie	155	7.5.1	Definition	207
5.4.2	HuCal [®] -System	157	7.5.2	Herstellung	207
5.4.3	Transgene Mäuse zur Herstellung humaner Antikörper	160	7.5.3	Wirt-Vektor-System	208
5.5	Antikörper-Fragmente	162	7.5.4	Zellbanksysteme: Validierung und Kontrolle	209
5.6	Bispezifische Antikörper	163	7.5.5	Validierung des Herstellungsprozesses	210
5.7	Namensgebung bei Antikörper-Wirkstoffen	165	7.5.6	Identitätsprüfung	211
5.8	Fusionsproteine mit Fc-Teilen von Antikörpern	167	7.5.7	Reinheitsprüfung	211
6	Biotechnische Produktion von Proteinwirkstoffen	170	7.5.8	Gehalt und Wirksamkeit	212
6.1	Bioreaktoren	170	7.5.9	Biologische Wirksamkeit	212
6.2	Fermentation	173	7.5.10	Struktur	212
6.2.1	Zellkulturmedien	173	7.5.11	Weitere Methoden	213
6.2.2	Wachstumskinetik und Produktbildung	174			
6.2.3	Fermentationsverfahren	177			

7.6	Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA)	213	10	Genomik, Genfunktionsanalyse und stratifizierte Pharmakotherapie	258
7.6.1	Aufgabe	213	10.1	Genomik	258
7.6.2	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht	213	10.1.1	Durchführung von Genomprojekten	259
7.6.3	Der Orphan-Drug-Status	214	10.1.2	Erkenntnisse aus Genomprojekten	261
8	Biosimilars	216	10.1.3	Das Genom des Menschen	263
8.1	Einführung	216	10.1.4	Das individuelle menschliche Genom.....	265
8.2	Definition	216	10.2	Gendiagnostische Methoden	267
8.3	Zulassung eines Biosimilars	217	10.2.1	Zytogenetische Diagnostik genomweiter Aberrationen.....	268
8.4	Die EMA als zentrales Kompetenzzentrum für Biopharmazeutika	218	10.2.2	Molekulargenetische Diagnostik von Genmutationen	271
8.5	Der Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit	219	10.3	Identifizierung krankheitsrelevanter Gene	278
8.6	Eindeutige Identifizierung des Arzneimittels	220	10.3.1	Vererbungsregeln	278
8.7	Extrapolation der Indikationen	220	10.3.2	Positionsunabhängige Klonierung von Kandidatengenen.....	280
8.8	Derzeit in der EU zugelassene Biosimilars	221	10.3.3	Positionelle Klonierung von Kandidatengenen.....	286
8.9	Austausch von Biosimilars (Switching)	222	10.3.4	Genomweite Assoziationsstudien.....	294
9	Gentransfer-Arzneimittel und Stammzelltherapie	224	10.4	Methoden zur Genfunktionsanalyse	295
9.1	Gentherapie	224	10.4.1	Genetische Komplementation	295
9.1.1	Einführung	224	10.4.2	Genexpressionsanalyse	296
9.1.2	Nichtvirale Gentransfer-Arzneimittel	228	10.4.3	Proteomik	304
9.1.3	Virale Gentransfer-Arzneimittel	229	10.4.4	Reportergene	306
9.2	Genreparatur	241	10.4.5	Modellorganismen.....	312
9.2.1	Zelluläre Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen	241	10.4.6	Mausmodelle	313
9.2.2	Zinkfinger-Nukleasen und TALENs	243	10.5	Stratifizierte Pharmakotherapie	314
9.2.3	CRISPR-Cas9-System	245	10.5.1	Arzneistoffmetabolisierende Enzyme	315
9.2.4	Anwendungen der Genom-Editierung mit CRISPR-Cas9	246	10.5.2	Phänotypisierung	316
9.3	Stammzelltherapie	250	10.5.3	Genotypisierung	318
9.3.1	Adulte humane Stammzellen.....	251	10.5.4	Beispiele für pharmakogenetische Interaktionen	319
9.3.2	Humane embryonale Stammzellen	252	11	Anämie und Blutgerinnungsstörungen	325
9.3.3	Somatischer Kerntransfer zum Klonen adulter Zellen	253	11.1	Therapie der Anämie	325
9.3.4	Induzierte pluripotente Stammzellen.....	256	11.1.1	Erythropoetin	325
			11.1.2	Struktur des menschlichen Erythropoetins.....	327
			11.1.3	Erythropoetin-Rezeptor	328
			11.1.4	Erythropoetin-Arzneimittel	329
			11.2	Therapie und Prophylaxe von Blutgerinnungsstörungen	334
			11.2.1	Blutgerinnungskaskade	334
			11.2.2	Blutgerinnungsfaktor VIII	338

11.2.3	Arzneimittel zur Substitution von FVIII	341	13.4	Therapie der neurotrophen Keratitis	395
11.2.4	Blutgerinnungsfaktor IX	350	13.4.1	Nervenwachstumsfaktor	395
11.2.5	Arzneimittel zur Substitution von FIX	351	13.4.2	Therapeutische Verwendung von NGF	396
11.2.6	Blutgerinnungsfaktor VII	355	14	Autoimmunerkrankungen	398
11.2.7	FVII-Arzneimittel	356	14.1	Therapie von rheumatischen	
11.2.8	Blutgerinnungsfaktor XIII	356		Erkrankungen und Kollagenosen	398
11.2.9	Arzneimittel zur Substitution von FXIII	358	14.1.1	Rheumatoide Arthritis	398
11.3	Therapie und Prophylaxe von		14.1.2	Juvenile idiopathische Arthritis	400
	Thrombosen	358	14.1.3	Ankylosierende Spondylitis	400
11.3.1	Regulation der Thrombozyten-		14.1.4	Psoriasis-Arthritis	401
	aggregation	360	14.1.5	Systemischer Lupus erythematodes	401
11.3.2	GPIIb/IIIa-Rezeptor	361	14.1.6	Tumornekrosefaktor alpha	401
11.3.3	Thrombozytenaggregationshemmer	362	14.1.7	Neutralisierung von TNF- α	403
11.3.4	Hemmung der plasmatischen Blut-		14.1.8	Interleukin-1 β	414
	gerinnung	363	14.1.9	Neutralisierung von IL-1 β	414
11.3.5	Antithrombin	363	14.1.10	Interleukin-6	416
11.3.6	Hirudin	364	14.1.11	Neutralisierung von IL-6	416
11.3.7	Rekombinante Antikoagulanzen	365	14.1.10	Neutralisierung von IL-17A	419
11.3.8	Regulation der Fibrinolyse	367	14.1.13	Reduktion der T-Zell-Aktivierung	419
11.3.9	Gewebe-Plasminogenaktivator	369	14.1.14	Depletion von B-Zellen	422
11.3.10	Rekombinante Fibrinolytika	371	14.1.15	B-Zell-aktivierender Faktor (Blys)	424
11.3.11	Antidote oraler Antikoagulanzen	374	14.1.16	Neutralisierung von Blys	424
12	Allergische Entzündungs-		14.2	Therapie der Plaque-Psoriasis	425
	reaktionen	377	14.2.1	Neutralisierung von TNF- α	425
12.1	Therapie des allergischen Asthmas	377	14.2.2	Interleukine IL-12 und IL-23	426
12.1.1	Asthma bronchiale	377	14.2.3	Neutralisierung von IL-12 und IL-23	427
12.1.2	Allergisches Asthma	378	14.2.4	Interleukin-17	429
12.1.3	Senkung des IgE-Spiegels	380	14.2.5	Neutralisierung von IL-17A	430
12.1.4	Eosinophiles Asthma	381	14.3	Therapie entzündlicher Darm-	
12.1.5	Senkung des IL-5-Spiegels	382		erkrankungen	433
12.2	Therapie der atopischen Dermatitis	384	14.3.1	Neutralisierung von TNF- α	433
12.2.1	Atopische Dermatitis	384	14.3.2	Neutralisierung von IL-12 und IL-23	434
12.2.2	Neutralisierung von IL-4 und IL-13	384	14.3.3	Blockade von $\alpha_4\beta_7$ -Integrin	434
13	Augenkrankheiten	386	14.4	Therapie der Multiplen Sklerose	436
13.1	Therapie der Altersabhängigen		14.4.1	Klinik	436
	Makuladegeneration	386	14.4.2	Immunopathogenese	439
13.1.1	Altersabhängige feuchte Makula-		14.4.3	Therapeutische Konzepte	440
	degeneration	386	14.4.4	Interferon beta	440
13.1.2	Neutralisierung von VEGF	386	14.4.5	Glatirameracetat	445
13.2	Therapie der vitreomakulären Traktion	392	14.4.6	Elimination aktivierter T-Zellen	447
13.2.1	Vitreomakuläre Traktion	392	14.4.7	Elimination von B- und T-Zellen	448
13.2.2	Therapieoptionen	392	14.4.8	Blockade von α_4 -Integrinen	450
13.3	Therapie der Limbusstammzellen-		14.4.9	Depletion von B-Zellen	453
	insuffizienz	393	14.5	Therapie der Immunthrombozytopenie	453
13.3.1	Limbares Stammzellreservoir	393	14.5.1	Pathophysiologie	454
13.3.2	Therapie mit Limbusstammzellen	394	14.5.2	Thrombopoetin	454

15	Erbkrankheiten	457	15.9.2	Therapeutische Korrektur der SMN-Expression	493
15.1	Therapie der Mukoviszidose	457	15.10	Therapie der chronischen Granulomatose	494
15.1.1	Krankheitsbild	457	15.10.1	Genetische Ursachen	494
15.1.2	Chloridkanal CFTR	458	15.10.2	Interferon gamma	494
15.1.3	Desoxyribonuklease I	459	15.11	Therapie der malignen Osteopetrose	496
15.2	Therapie lysosomaler Speicherkrankheiten	460	15.11.1	Genetische Ursachen	496
15.2.1	Das lysosomale Kompartiment	461	16	Fertilisationsstörungen	497
15.2.2	Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren	461	16.1	Regulation des ovariellen Zyklus	497
15.2.3	β -Glucocerebrosidase	464	16.1.1	Gonadotropin-Releasing-Hormon	499
15.2.4	α -Galactosidase A	467	16.1.2	Follikelstimulierendes Hormon	499
15.2.5	α -L-Iduronidase	469	16.1.3	Luteinisierendes Hormon	500
15.2.6	Iduronat-2-Sulfatase	471	16.1.4	Choriongonadotropin	501
15.2.7	N-Acetylgalactosamin-4-Sulfatase	472	16.2	Assistierte Reproduktion	502
15.2.8	N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase	474	16.2.1	Rekombinante Wirkstoffe für die hormonelle Hyperstimulation	504
15.2.9	Saure α -Glucosidase	474	17	Infektionskrankheiten	510
15.2.10	Saure Lipase A	475	17.1	Prophylaxe und Therapie von Virus-Hepatitis	511
15.2.11	Tripeptidyl-Peptidase 1	476	17.1.1	Hepatitis-A-Virus	511
15.3	Therapie Cryopyrin-assoziiertes periodischer Syndrome (CAPS)	478	17.1.2	Hepatitis-B-Virus	512
15.3.1	Familiäres kälteinduziertes auto-inflammatorisches Syndrom (FCAS)	478	17.1.3	Hepatitis-C-Virus	514
15.3.2	Muckle-Wells-Syndrom (MWS)	479	17.1.4	Impfstoffe gegen Hepatitis-B-Viren	515
15.3.3	Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID)	479	17.1.5	Interferone	523
15.3.4	Bedeutung von IL-1 bei CAPS	479	17.1.6	Interferon-Rezeptoren	523
15.4	Therapie der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie	481	17.1.7	Wirkungen von Interferonen	525
15.4.1	Krankheitsbild	481	17.1.8	Alpha-Interferon	527
15.4.2	Komplementkaskade	482	17.1.9	Interferon-alfa-2-Arzneimittel	527
15.4.3	Blockade des Komplementsystems	484	17.2	Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs	532
15.5	Therapie des hereditären Angioödems	485	17.2.1	Humane Papillomviren	532
15.5.1	C1-Inhibitor	485	17.2.2	Impfstoffe gegen humane Papillomviren ...	533
15.5.2	Substitution des C1-Inhibitors	486	17.3	Impfung gegen Influenza	537
15.6	Therapie der Hypophosphatasie	487	17.3.1	Influenza-Viren	537
15.6.1	Alkalische Phosphatase	487	17.3.2	Impfstoffe gegen Influenza-Viren	538
15.6.2	Substitution der Alkalischen Phosphatase ..	487	17.4	Impfung gegen Respiratorisches Synzytial-Virus	540
15.7	Therapie der X-chromosomalen Hypophosphatämie	488	17.4.1	Respiratorisches Synzytial-Virus	540
15.8	Therapie der schweren kombinierten Immundefizienz	489	17.4.2	Antiinfektiva gegen RSV	542
15.8.1	Genetische Ursachen	489	17.5	Impfung gegen Pneumokokken	542
15.8.2	Therapieoptionen	490	17.5.1	Streptococcus pneumoniae	542
15.9	Therapie der spinalen Muskelatrophie	490	17.5.2	Impfstoffe gegen Pneumokokken	543
15.9.1	Molekularbiologische Grundlagen der SMA	491	17.6	Impfung gegen Meningokokken	545
			17.6.1	Neisseria meningitidis	545
			17.6.2	Impfstoffe gegen Meningokokken	546

17.7	Impfung gegen Cholera	547	19.4.2	Osteoporose	597
17.7.1	Vibrio cholerae	547	19.4.3	Parathormon	597
17.7.2	Cholera-Toxin	548	19.4.4	Calcitonin	600
17.7.3	Impfstoffe gegen Cholera-Bakterien	548	19.4.5	RANK-Ligand	601
17.8	Impfung gegen Clostridium-difficile-Infektionen	549	19.5	Knochenwachstumsfaktoren	602
17.8.1	Clostridium difficile	549	19.5.1	Bone morphogenetic proteins (BMPs)	602
17.8.2	Clostridium-difficile-Antitoxin	550	19.5.2	Rezeptoren und Aktivierung	603
18	Organtransplantation	552	19.6	Hypoparathyreoidismus	605
18.1	Ursache von Gewebe-Unverträglichkeit ...	552	19.6.1	Parathormon	605
18.2	T-Zellen und Abstoßungsreaktion	554	20	Tumorerkrankungen	607
18.3	Reduktion der Aktivität von T-Zellen	556	20.1	Tumorentstehung	607
18.3.1	Depletion aktivierter T-Zellen	556	20.1.1	Onkogene	609
18.3.2	Reduktion der T-Zell-Aktivierung	559	20.1.2	Tumorsuppressor-Gene	613
19	Stoffwechselstörungen	561	20.1.3	MicroRNA-Gene	614
19.1	Therapie des Diabetes mellitus	561	20.2	Zytokine als Tumorthapeutika	615
19.1.1	Insulin	562	20.2.1	Interleukin-2	616
19.1.2	Insulinrezeptor	563	20.2.2	Tumornekrosefaktor- α	617
19.1.3	Regulation der Insulinfreisetzung	564	20.2.3	Interferon alfa-2a	618
19.1.4	Konsequenzen eines Insulinmangels	566	20.3	Anti-Zytokin-Strategien	621
19.1.5	Tierisches Insulin als Grundlage von Insulin-Arzneimitteln	566	20.3.1	Castleman-Krankheit	621
19.1.6	Biochemische „Humanisierung“ von Schweineinsulin	566	20.3.2	Neutralisierung von IL-6	621
19.1.7	Gentechnische Herstellung von Humaninsulin	567	20.4	Inhibition der Signaltransduktion	622
19.1.8	Expression von Humaninsulin in Bakterien	568	20.4.1	Zielstruktur HER1	622
19.1.9	Expression von Humaninsulin in Hefen	571	20.4.2	Zielstruktur HER2	627
19.1.10	Gentechnische Herstellung von Humaninsulin-Analoga	573	20.4.3	Zielstruktur RANK-Ligand	632
19.1.11	Schnell wirkende Insulin-Analoga	574	20.4.4	Zielstruktur PDGF-Rezeptor	632
19.1.12	Lang wirksame Humaninsulin-Analoga	577	20.5	Zellen markierende Wirkstoffe	633
19.1.13	Glucagon	580	20.5.1	Zielstruktur Tumormarker SLAMF7	633
19.1.14	Inkretine	582	20.5.2	Zielstruktur Gangliosid GD2	634
19.2	Therapie des Kurzdarmsyndroms	588	20.5.3	Zielstruktur CD20	635
19.2.1	Glucagon-like peptide-2	589	20.5.4	Zielstruktur CD22	643
19.3	Therapie von Lipidstoffwechselstörungen	590	20.5.5	Zielstruktur CD30	644
19.3.1	Hypercholesterinämie	590	20.5.6	Zielstruktur CD38	645
19.3.2	Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9	591	20.5.7	Zielstruktur CD52	645
19.3.3	Lipoproteinlipase	593	20.6	Inhibitoren der Nährstoffzufuhr	646
19.4	Therapie der Osteoporose	595	20.6.1	Prinzip der Angiogenese	646
19.4.1	Regulation der Mineralisierung des Knochens	595	20.6.2	Zielstruktur VEGF/VEGF-Rezeptor	646
			20.6.3	VEGF-Blocker	648
			20.6.4	Asparaginase	651
			20.7	Immunonkologika	653
			20.7.1	Bispezifische Antikörper	653
			20.7.2	Immun-Checkpoint-Inhibitoren	654
			20.7.3	Autologe CAR-T-Zellen	659
			20.7.4	Allogene Donor-T-Zellen	661

20.8 Virale Onkolyse	662	21.1.3 Chronische Niereninsuffizienz bei Kindern	678
20.9 Adjuvante Therapeutika	663	21.1.4 Vorgeburtliche Wachstumsverzögerung (SGA)	678
20.9.1 Erythropoetin	663	21.1.5 Primärer IGF-1-Mangel	679
20.9.2 Granulozyten-Wachstumsfaktor	664	21.1.6 Regulation der Somatotropin-Freisetzung	679
20.9.3 Urat-Oxidase	669	21.1.7 Somatotropin	680
20.10 Diagnostikum nach einer Thyreoidektomie	671	21.1.8 Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor IGF-1	688
20.10.1 Schilddrüsenkarzinom	671	21.2 Therapie der Akromegalie	689
20.10.2 Thyreotropin (TSH)	672	21.2.1 Krankheitsbild	689
21 Therapie von Wachstums- störungen	674	21.2.2 Somatotropin-Antagonisten	691
21.1 Ursachen des Minderwuchses	674	Übersicht der genannten Wirkstoffe	693
21.1.1 Ullrich-Turner-Syndrom und SHOX- Mangel	674	Sachregister	699
21.1.2 Prader-Willi-Syndrom	676	Die Autoren	725