

# Skript

## Praktikum Humangenetik

### WS 2005/2006

#### 1. Kurstag Genetische Beratung



#### **Kursbetreuung**

Leitung:	Prof. Dr. Thomas Haaf, FA für Humangenetik
Zytogenetik:	Vera Beyer, Fachhumangenetikerin, Dipl.-Biol. Gabriele Frey-Mahn, Fachhumangenetikerin, Dipl.-Biol.
Genetische Beratung	PD Dr. Oliver Bartsch, FA für Humangenetik und Kinderheilkunde Dr. Nicolai Kohlschmidt, FA für Humangenetik und Kinderheilkunde Dr. Brigitte Schneider-Rätzke, FÄ für Humangenetik Dr. Brigitte Wellek, FÄ für Humangenetik
Molekulargenetik	Dr. Ulrich Zechner, Dipl. Biol. Dr. Bärbel Grossmann, Dipl.-Biol. Dr. Danuta Galetzka, Dipl.-Biol.

<b>1. Kurstag „Genetische Beratung“</b>	<b>3</b>
<b>1.1. Organisatorisches</b>	<b>3</b>
Lehrbücher	4
Handbücher	4
1.1.2. Stammbaumanalyse	4
1.1.3. Beurteilung von multifaktoriellen Erkrankungen	5
1.1.4. Das Internet als Informationsquelle für humangenetische Fragestellungen	6
<b>1.2. Einführung in die klinische Genetik</b>	<b>6</b>
1.2.1. Wichtige Stammbaumsymbole	7
1.2.2. Definition wichtiger Begriffe	8
<b>1.3. Monogene (Mendel'sche) Erbgänge</b>	<b>9</b>
1.3.1. Autosomal-dominanter (AD) Erbgang	9
1.3.2. Autosomal-rezessive (AR) Vererbung	10
1.3.3. X-chromosomal-rezessiver Erbgang	14
1.3.4. X-chromosomal-dominanter Erbgang	15
1.3.5. Mitochondriale Vererbung	15
<b>1.4. Polygene und multifaktorielle Vererbung</b>	<b>16</b>
<b>1.5. Pränatale Diagnostik</b>	<b>20</b>
<b>1.6. Risikoberechnung</b>	<b>24</b>
1.6.1. Klinisch-genetische Aspekte der Blutsverwandtschaft	24
1.6.2. Das Hardy-Weinberg-Gesetz	25
<b>1.7. Embryo- und Fetopathien</b>	<b>25</b>
1.7.1. Teratogene Medikamente	26
1.7.2. Embryo-fetales Alkoholsyndrom	27
1.7.3. Strahlenbelastung	27
1.7.4. Rötelnembryopathie.	28
<b>1.8. Kurzdarstellung einiger wichtiger Krankheitsbilder:</b>	<b>29</b>
1.8.1. HNPCC (Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer)	29
1.8.2. Phenylketonurie (PKU)	30
1.8.3. Neurofibromatose 1 (NF 1, von-Recklinghausen-Krankheit, neurofibromatosis)	31
1.8.4. Muskeldystrophie Duchenne (DMD, muscular dystrophy)	31
1.8.5. Spina bifida	32
1.8.6. Chorea Huntington (Huntingtonkrankheit, Huntington disease)	33
1.8.7. Hämophilie A	33
1.8.3. Spinale Muskelatrophie Werdnig-Hoffmann	34
<b>1.9. Fallbeispiel</b>	<b>35</b>

# 1. Kurstag „Genetische Beratung“

## 1.1. Organisatorisches

Treffpunkt für den ersten Kurstag ist die Genetische Beratungsstelle des Instituts für Humangenetik (Bau 601, 4. Etage).

Hier erfolgt eine Aufteilung in mehrere Kleingruppen, sodass praxisnah klinisch-genetische Techniken vermittelt werden können. Da die klinische Genetik in fast allen Teilbereichen der Medizin eine Rolle spielt, werden Sie das Erarbeitete auch in anderen Fächern häufig anwenden können. Wir besprechen zunächst Grundsätze der genetischen Beratung, dann wird ein Beratungsgespräch simuliert. Die Rolle des Beraters/der Beraterin wird von den DozentInnen übernommen, die Rolle eines Ratsuchenden von einem der StudentInnen. Es ist erforderlich, dass jeder Kursteilnehmer sich auf die Rolle des Ratsuchenden vorbereitet. Fallbeispiel ist die Kasuistik „Spinale Muskelatrophie“ (letzte Seite dieses Kapitels zum ersten Kurstag). Überlegen Sie sich, welche Fragen Sie an den Berater/die Beraterin haben. Bereiten Sie sich auch auf die Rolle des Beraters/der Beraterin vor. Wie eröffnen Sie das Gespräch? Welche Fragen haben Sie? Wie können Sie das Krankheitsbild und den Erbgang verständlich erklären? Wie berechnen Sie die Heterozygotenhäufigkeit und das Wiederholungsrisiko?

Die Vermittlung von Gesprächstechniken ist nicht Bestandteil des Praktikums, wir empfehlen aber Interessierten, sich über Grundsätze des ärztlichen Gespräches zu informieren, z.B. bei

- Hermann S. Fießl, Martin Middeke  
**Anamnese und klinische Untersuchung**, Hippokrates-Verlag (Duale Reihe), 1998, S. 15 ff.
- [www.linus-geisler.de](http://www.linus-geisler.de) –Link Monografien, online-Version der 3. Aufl. von : **Arzt und Patient – Begegnung im Gespräch**

Danach werden Sie in Vierergruppen Kasuistiken bearbeiten, wobei Sie abwechselnd die Rolle des Beraters und der Ratsuchenden einnehmen. Die Kenntnis des Skriptteils „Genetische Beratung“ einschließlich der Kurzbeschreibung der Krankheitsbilder ist erforderlich. Ausführlichere Informationen finden Sie in Lehrbüchern bzw. im Internet (s.u.). Stammbaumzeichnen und einfache Risikoberechnungen (Errechnung der Heterozygotenhäufigkeit, Wiederholungsrisiken bei Mendelschen Erbgängen und multifaktorieller Vererbung) werden geübt. Belesen Sie sich zu pränataler und prädiktiver Diagnostik, zu Prävention und/oder Möglichkeiten der Behandlung der angegebenen Krankheitsbilder.

**Zum Schluss des Praktikumstages erfolgt eine schriftliche Leistungsüberprüfung, die mit 5 Punkten (1/6 der Note) bewertet wird!**

### **Lehrbücher**

Eberhard Passarge, Jürgen Wirth  
Taschenatlas der Genetik, Thieme, 2003

Gholamali Tariverdian, Werner Buselmaier  
Humangenetik, Springer-Verlag, 2004

Robert L. Nussbaum, Roderick R. McInnes  
Thompson & Thompson Genetics in Medicine, W. B. Saunders, 2004

### **Handbücher**

Hans-Rudolf Wiedemann, Jürgen Kunze, Jürgen Spranger  
Atlas der Klinischen Syndrome, Schattauer-Verlag, 2001

Leiber: Die klinischen Syndrome ( in 2 Bdn)  
Verlag Urban und Fischer, 1996

### **Im Internet**

**OMIM** (Online Mendelian Inheritance in Man):  
ausführliche Angaben zu genetischen Krankheitsbildern, Zusammenfassung unter  
„clinical synopsis“: [www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM)  
(einfacher: bei Google OMIM eingeben); Link: Gene reviews

### **Gentests**

In Deutschland, Österreich und Schweiz: [www.bvmedgen.de](http://www.bvmedgen.de)  
Europa: [www.eddnal.com](http://www.eddnal.com)  
USA: Link „GeneTests“ auf der jeweiligen OMIM-Seite

#### **1.1.2. Stammbaumanalyse**

Bei der Darstellung eines Familienstammbaumes werden bestimmte Symbole (Abb. 1.1) verwendet, die von besonderen Merkmalen betroffene und nicht betroffene Personen kennzeichnen und einen guten Überblick über das Vorkommen von genetischen Erkrankungen in den verschiedenen Generationen und in bezug auf das Geschlecht ermöglichen. Es ist oftmals möglich, daraus Rückschlüsse auf den vorliegenden Erbgang zu

ziehen. Die monogenen Erbgänge werden kurz besprochen und besondere Phänomene wie Expressivität, Penetranz, Heterozygotie, Compound Heterozygotie, Heterogenie, Allelfrequenz, Genfrequenz und Keimzellmosaik erläutert (1.2.2). Die Wiederholungswahrscheinlichkeiten für Merkmale bzw. Erkrankungen, die in einer Familie vorkommen, lassen sich bei monogenen Erbgängen nach den Mendel'schen Regeln errechnen. Dabei nimmt das Risiko mit der Entfernung des Verwandtschaftsgrades zu den betroffenen Personen ab. Blutsverwandtschaft zwischen Partnern kann die Erkrankungswahrscheinlichkeit für die Nachkommen erhöhen.

Als prädiktive Diagnostik bezeichnet man die Untersuchung (noch) gesunder Personen mit erhöhtem Risiko für eine in der Familie vorkommende Erbkrankheit mit später Manifestation (z.B. Chorea Huntington) oder für das Auftreten eines Tumorleidens bei familiärer Belastung (z.B. Brustkrebs und Darmkrebs). Solche Analysen können die Bereitschaft zur Krebsvorsorge verstärken oder sogar prophylaktische Operationen ermöglichen; sie können aber auch eine schwere psychische Belastung verursachen. Prädiktive Diagnostik ist an bestimmte Grundsätze gebunden: Freiwilligkeit, informed consent, Volljährigkeit, Recht auf Nichtwissen. Eine Ausnahme sind Erkrankungen, bei denen sich eine Konsequenz der Behandlung bereits im Jugendalter ergibt (z. familiäre polypöse Adenomatose oder FAP). Hier kann eine prädiktive Diagnostik auch bei nicht Volljährigen erfolgen.

Eine prädiktive Diagnostik setzt eine ausführliche entsprechende Beratung voraus, auch über eventuelle Konsequenzen für die Einzelperson und ihre Familie.

### **1.1.3. Beurteilung von multifaktoriellen Erkrankungen**

Viele häufige Krankheiten (auch die sog. Volkskrankheiten) werden nicht monogen vererbt, sondern entstehen multifaktoriell, d.h. durch das Zusammenwirken von mehreren Genen und Umweltfaktoren. Hierbei lassen sich Wiederholungswahrscheinlichkeiten nur als empirische Risikoziffern aus großen Familienstatistiken bestimmen. Sie lassen sich nicht berechnen, sondern werden in der einschlägigen Literatur nachgeschaut. Faustregel: Für erstgradig Verwandte liegen sie etwa 3% über der allgemeinen Häufigkeit. Ausnahme: z.B. Diabetes mellitus Typ II. Sie sind deutlich geringer als die Risiken bei monogenen Störungen und liegen für erstgradige Verwandte (z.B. Kinder und Geschwister) häufig in der gleichen Größenordnung. Multifaktoriell vererbte Krankheitsbilder können mit Fehlbildungen einhergehen (z.B. Spina bifida), es gibt aber auch solche ohne Fehlbildungen (z.B. Diabetes mellitus, Atopien, Schizophrenie und bestimmte Formen der Epilepsie). Nicht selten beobachtet man in dieser Krankheitsgruppe eine Geschlechtsbevorzugung (Carter-Effekt),

z.B. bei angeborener Hüftgelenksdysplasie (Mädchen häufiger betroffen) oder Pylorusstenose (Knaben häufiger betroffen).

#### **1.1.4. Das Internet als Informationsquelle für humangenetische Fragestellungen**

Der Arzt wird in der genetischen Beratung häufig mit seltenen Krankheitsbildern konfrontiert, die er nicht in allen Aspekten kennt oder die ihm teilweise sogar unbekannt sind. Erschwert wird die Situation dadurch, dass gerade bei seltenen Störungen oft zahlreiche Synonyme verwendet werden. Bisher sind nur für einen Teil der monogenen Erkrankungen die zugrundeliegenden Gene bekannt. Aber selbst wenn das Gen bereits identifiziert ist, kann wegen dessen Größe oder Struktur nicht immer eine molekulargenetische Diagnostik angeboten werden. Wegen des fast täglichen Wissenszuwachses und der großen Anzahl (>10.000) sehr seltener Erkrankungen ist zur Vorbereitung einer Beratung die Recherche in verschiedenen Datenbanken ein sehr wichtiges Hilfsmittel. In der Datenbank OMIM ([www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM); siehe auch Kapitel 1.3, Paragraph 1) sind praktisch alle Erkrankungen mit genetischen Zusammenhängen aufgenommen. Regelmäßige Aktualisierungen der Artikel (in englischer Sprache) geben einen guten Überblick über Klinik, Häufigkeit, Genort und evtl. Genprodukt. Es gibt zahlreiche „Links“ zu relevanter Literatur (in medizinischen/ naturwissenschaftlichen Fachzeitschriften) und anderen Datenbanken, z.B. GeneMap, in denen sich weitere Einzelheiten zu Größe und Struktur eines Gens und seines Proteins finden lassen. Weitere Datenbanken, z.B. des Berufsverbandes der (deutschsprachigen) Humangenetiker ([www.bvmedgen.de/](http://www.bvmedgen.de/)) listen auf, welche Laboratorien eine Gendiagnostik durchführen.

## **1.2. Einführung in die klinische Genetik**

Die klinische Genetik befasst sich mit den genetischen Aspekten von Krankheiten. Grundlage ist die Zusammenstellung von Stammbäumen durch Befragung der Ratsuchenden. Dabei werden alle Verwandten über mindestens drei Generationen erfragt. Aus diesem am Phänotyp erstellten Stammbaum kann durch Kenntnis des Erbganges und molekulargenetische Untersuchungen ein Stammbaum erstellt werden, der den Genotyp betrifft. Die Stammbaumanalyse ist die Grundlage für die Berechnung von Wiederholungsrisiken.

Es ist wichtig, die ethnische, nationale und geographische Herkunft zu erfragen, da für unterschiedliche Bevölkerungsgruppen auch verschiedene Erkrankungswahrscheinlichkeiten

gelten, z.B. für cystische Fibrose, Hämoglobinopathien oder Tay-Sachs-Erkrankung. Aufgrund der Zugehörigkeit zu bestimmten Religionsgemeinschaften und hierdurch bedingter Isolierung kann es zum vermehrten Auftreten bestimmter Erkrankungen kommen. Es ist auf Konsanguinität zu achten, z. B. bei gleicher geographischer oder ethnischer Herkunft oder bei Auftreten seltener Erkrankungen in den Familien oder sich wiederholenden Nachnamen.

Das Alter der Ratsuchenden spielt eine Rolle. Chromosomale Aneuploidien nehmen in Abhängigkeit vom Alter der Mutter zu, bestimmte dominant vererbte Erkrankungen nehmen in Abhängigkeit vom Alter des Vaters zu. Wichtig ist auch die Fertilitätsanamnese. Besteht unerfüllter Kinderwunsch, kam es zu Fehlgeburten oder Totgeburten, sind Kinder bereits verstorben? Für alle neugeborenen Kinder besteht ein allgemeines **Basisrisiko** von 3-5% für das Vorliegen einer nicht-vorhersehbaren Störung oder Erkrankung bei Geburt.

Umfassen Stammbäume zu geringe Personenzahlen, treten die nach Mendel zu erwartenden Phänotypen nicht in der erwarteten Häufigkeit auf, so dass die Ableitung des Erbgangs nicht möglich ist.

Eine genetische Beratung wird von Ratsuchenden häufig aus den folgenden Gründen gewünscht: monogene Erkrankungen, multifaktorielle Erkrankungen, Chromosomenstörungen. In manchen Familien sind mehrere unabhängige Probleme vorhanden.

### 1.2.1. Wichtige Stammbaumsymbole

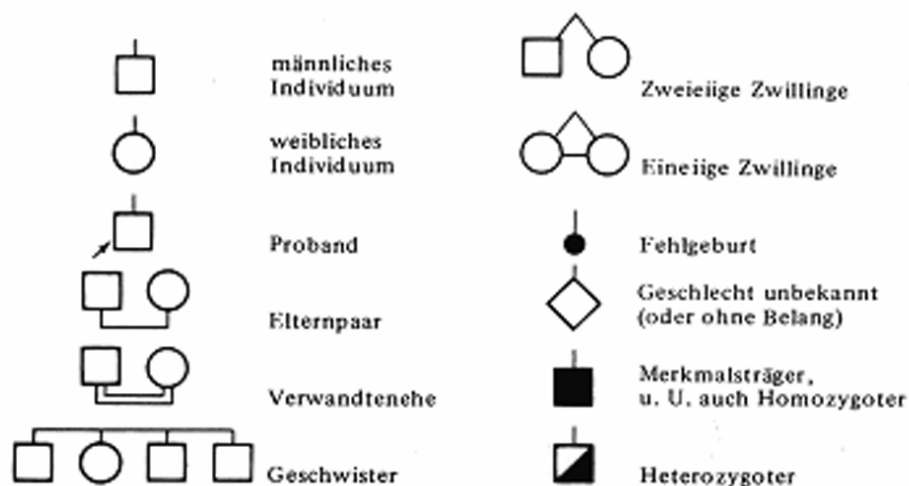


Abb. 1.1

### 1.2.2. Definition wichtiger Begriffe

Allel	eine oder mehrere alternative Formen eines Gens am selben Genort
Allelfrequenz	Häufigkeit eines bestimmten Allels in der Bevölkerung
Basisrisiko	allgemeines Risiko, dass bei Geburt eine nicht-vorhersehbare Störung oder Erkrankung vorliegt
Carter-Effekt	auffällige Geschlechterverteilung eines Merkmals unter den Nachkommen je nach betroffenem Elternteil (bei multifaktoriell vererbten Merkmalen mit Geschlechtsbevorzugung)
Compound-Heterozygotie	Nachweis von zwei verschiedenen Mutationen im gleichen Gen auf dem väterlichen und dem mütterlichen Chromosom
Crossing Over	Austausch genetischer Information zwischen zwei homologen Chromosomen durch Chiasmabildung in der Meiose
Expressivität	Art und Ausmaß der Ausprägung des Phänotyps als Folge eines merkmalsauslösenden Gens; fehlt sie völlig, spricht man von verminderter Penetranz des Gens
Genfrequenz	Anteil eines bestimmten Allels in der Gesamtheit der Allele an einem gegebenen Genort in der Bevölkerung
Hemizygotie	gilt für Gene, die nur einmal im Genotyp vorhanden sind, z.B. die X-chromosomalen Gene im männlichen Geschlecht
Heterogenie	verschiedene Gene, die den gleichen Phänotyp bewirken können
Heterozygotie	Mischerbigkeit, d.h. Vorhandensein von zwei verschiedenen Allelen am gleichen Genort auf den homologen Chromosomen
Homozygotie	Reinerbigkeit, d.h. Vorhandensein gleicher Allele am gleichen Genort auf den homologen Chromosomen
Keimzellmosaik	Vorhandensein verschiedener Allele (mutierte und nicht mutierte Gene) auf den in den Gonaden vorliegenden Keimzellen oder Vorhandensein verschiedener Karyotypen in den Keimzellen



Penetranz                      Durchschlagskraft eines Gens; Häufigkeit mit der sich die Wirkung eines Gens im Erscheinungsbild manifestiert, vgl. Expressivität

### 1.3. Monogene (Mendel'sche) Erbgänge

Monogene Erkrankungen werden in der ständig aktualisierten online Version (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>) der Datenbank **Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)** des National Center for Biotechnology Information (NCBI) zusammengestellt. Jeder Eintrag umfasst 6 Ziffern. Verschiedene Allele an einem Genlocus werden durch eine angehängte 4-stellige Zahl bezeichnet. Die Artikel setzen sich aus der Bezeichnung des Genlocus, der Literaturrecherche, den Angaben über die Allele, den Literaturangaben, einer Synopsis der klinischen Befunde und dem Datum der letzten Aktualisierung zusammen. Zusätzlich ist eine Genkarte „verlinkt“, die nach Chromosomen gegliedert ist und die Angabe der Position des Genlocus auf den Chromosomen enthält. Für weitere Recherchen bestehen Links zu zahlreichen anderen Datenbanken.

#### 1.3.1. Autosomal-dominanter (AD) Erbgang

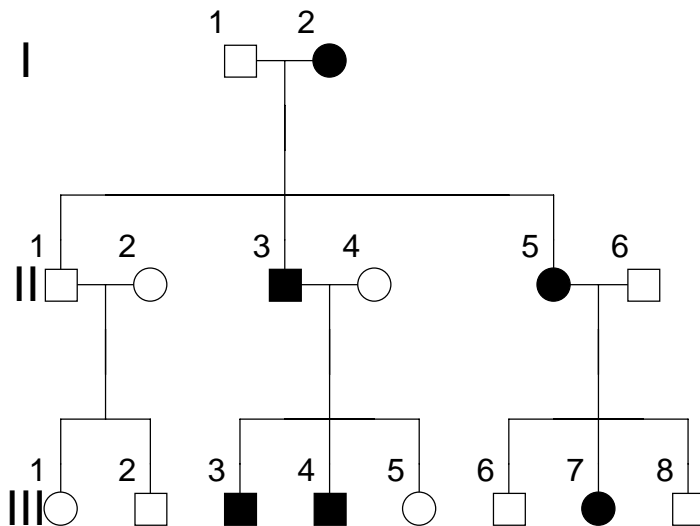


Abb. 1.2. Typischer Stammbaum bei autosomal-dominanter Vererbung

- Das merkmalsverursachende Gen ist auf einem der Autosomen lokalisiert.
- Das Merkmal liegt bereits bei Heterozygotie vor (Aa).

- Dominant vererbte Erkrankungen bedingen häufig äußerlich erkennbare Fehlbildungen.
- Das „krankmachende“ Allel dominiert über das „gesunde“.
- Die Erkrankung tritt in aufeinander folgenden Generationen auf.
- Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen.
- Das Merkmal tritt nicht bei Nachkommen nichterkrankter Personen auf.
- Die Wiederholungswahrscheinlichkeit für Kinder eines/einer Betroffenen ist 50%.
- Abweichungen von diesen Regeln können bedingt sein durch:
  - Neumutation (die Erkrankungswahrscheinlichkeit für Nachkommen einer nicht-erkrankten Person ist nicht Null, sondern entspricht der Häufigkeit für Neumutationen in dem entsprechenden Gen)
  - verminderte Penetranz (ein Teil der Eltern trägt das krankmachende Gen, ist aber selbst nicht betroffen)
  - geringe Expressivität (Erkrankung ist kaum erkennbar)
  - späte Manifestation (z.B. Chorea Huntington)
  - Keimzellmosaik (neben Keimzellen mit Mutation liegen auch Keimzellen ohne Mutation vor)

Beispiele: Myotone Dystrophie, Chorea Huntington, Neurofibromatose, Achondroplasie, Hand- und Fußfehlbildungen, Polyposis coli

### **1.3.2. Autosomal-rezessive (AR) Vererbung**

Die meisten monogen erblichen schwereren Erkrankungen, insbesondere Stoffwechselstörungen, folgen einem autosomal-rezessiven, verdeckten Erbgang. Meistens sind beide Eltern eines Betroffenen gesund. Beide Geschlechter können betroffen sein.

Träger einer Mutation auf nur einem Allel sind gesund, da die Genfunktion durch das zweite, nichtmutierte „gesunde“ Allel aufrecht erhalten wird. Die Begriffe rezessiv und dominant werden zunehmend relativ gesehen, da sich biochemisch oder bei sorgfältiger Untersuchung von „gesunden Überträgern“ teilweise doch Merkmale feststellen lassen (Beispiel: Sichelzellanämie).

Die Kenntnis des Erbgangs einer Erkrankung ist sehr wichtig für die genetische Beratung der Familie. Für zweitgradige Verwandte (z.B. Nichten und Neffen eines Betroffenen bzw. die Kinder seiner Geschwister) besteht im Allgemeinen eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit

einer gleichartigen Störung. Dagegen ist das Wiederholungsrisiko bei X-gekoppelten Erbgängen für Neffen hoch.

Relativ sicher ist die Art der AR Vererbung, wenn mehrere Kinder von gesunden Eltern betroffen sind und beide Eltern auch noch miteinander blutsverwandt (konsanguin) sind. Bei erstmalig oder nur selten beobachteten Störungen ist der Erbgang meistens unbekannt, da große Stammbäume von betroffenen Familien heute selten sind.

Einige grobe Regeln können bei der Einordnung helfen. Eine Erkrankung, die die Fortpflanzung („reproduction fitness“) stark beeinträchtigt, weil z.B. Betroffene im Kindesalter sterben oder schon im jungen Erwachsenenalter erkranken, wird häufig autosomal-rezessiv vererbt. Dies trifft insbesondere auf Stoffwechselerkrankungen, wie z.B. Phenylketonurie oder Galaktosämie zu. Andere relativ häufige autosomal-rezessiv erbliche Erkrankungen sind spinale Muskelatrophien und Hämochromatose. Die Häufung einer seltenen AR-Störung in Gemeinschaften mit häufigen Verwandtenehen (isolierte Volksgruppen, Religionsgemeinschaften) erklärt sich u.a. durch eine „founder mutation“, die zahlreiche Mitglieder der Gemeinschaft von einem gemeinsamen Vorfahren ererbt haben.

Die häufigste AR-vererbte Erkrankung in Westeuropa ist die Mukoviszidose oder Cystische Fibrose (CF), von der etwa eines von 2.500 Neugeborenen betroffen ist. Eine Mutation im *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)-Gen führt zu einer Störung des Ionenstroms in den Chloridkanälen apikaler Membranen von Epithelien, insbesondere exokriner Drüsen. Bei Neugeborenen kann durch die hohe Viskosität des Stuhls ein Mekoniumileus auftreten. Eine Insuffizienz des exokrinen Pankreas führt zu einer Maldigestion und Gedeihstörungen. Im weiteren Kindesalter treten durch eine Eindickung des Bronchialsekrets rezidivierende Lungenentzündungen auf, die schließlich zum Tode führen.

Zur Diagnose einer CF wird zunächst der Natrium- oder Chlorid-Gehalt im Schweiß gemessen. Eine hohe Konzentration ( $>100$  mmol/l) ist bei entsprechender Klinik (Gedeihstörung, Lungenentzündungen) beweisend. Das krankheitsverursachende *CFTR*-Gen wurde 1989 auf Chromosom 7q31.2 identifiziert. Da allein der kodierende Anteil des Gens mehr als 28.000 Basenpaare in 27 Exons enthält, ist es nahezu unmöglich, das komplette Gen zu untersuchen. Obwohl man bisher über 1.000 verschiedene Mutationen kennt, sind bestimmte Positionen in der Gensequenz überzufällig häufig betroffen („Mutation Hotspots“). Die in Westeuropa bei weitem häufigste Mutation  $\Delta F508$  ist eine Deletion von drei Basenpaaren im Exon 10, die den Verlust der Aminosäure Phenylalanin (F) an Position Nr. 508 verursacht (Abb. 1.8). Wenn auf beiden Allelen unterschiedliche Mutationen bestehen, bezeichnet man diesen Zustand als „Compound Heterozygotie“. Für die normale Diagnostik

der deutschstämmigen Bevölkerung lassen sich durch Analyse der 30 häufigsten Mutationen nahezu 90% der CF-Fälle klären (Abb. 1.3). Die Untersuchung der gleichen Mutationen bei türkischstämmigen Individuen führt nur in etwa 40-50% der Fälle zu einem Ergebnis.

Interessant ist, dass verschiedene Mutationen verschiedene Krankheitsphänotypen bedingen (Genotyp-Phänotyp-Korrelation). Das klassische Bild der CF als erbliche Erkrankung mit einer Lebenserwartung unter 20 Jahren muss aufgefächert werden. Im Rahmen der Abklärung von Fertilitätsstörungen bei Männern ist die 5T Variante nachgewiesen worden, die zur Aplasie der *Vasa deferentes* und obstruktiver Azoospermie führt.

In der genetischen Beratung ist es für Angehörige eines Betroffenen wichtig, die Erkrankungswahrscheinlichkeit für ein Kind zu kennen. Bei autosomal-rezessiver Vererbung sind gesunde Geschwister eines Erkrankten mit einer Wahrscheinlichkeit von  $\frac{2}{3}$  heterozygote Mutationsträger. Für die Berechnung des Erkrankungsrisikos eines Kindes muss man die Wahrscheinlichkeit der Mutationsfrequenz in der Allgemeinbevölkerung kennen. Da in Deutschland kein Heterozygoten-Screening durchgeführt wird, muss die Frequenz näherungsweise mit der Hardy-Weinberg-Regel (1.6.2) berechnet werden. Die vereinfachte Rechnung ist im Anhang am Beispiel spinale Muskelatrophie dargestellt.

Die meisten Angehörigen lassen untersuchen, ob sie Überträger sind. Wegen der Häufigkeit der Mutationen, eben jeder 25. Mitteleuropäer ist heterozygot, wird in manchen Ländern, z.B. den Niederlanden, ein allgemeines CF-Heterozygoten-Screening propagiert. In Deutschland wird in vielen Geburtskliniken ein erweitertes Neonatalscreening durchgeführt, mit dem CF-betroffene Neugeborene ebenso erkannt werden wie heterozygote Gesunde. Es ist umstritten, ob es ethisch statthaft ist, gesunde Individuen mit der Trägerschaft eines Krankheitsgens zu konfrontieren, ohne eine vorherige ausdrückliche Zustimmung zu dem Gentest eingeholt zu haben. Eine Aufgabe der genetischen Beratung ist es, über die Konsequenzen eines Gentests ausführlich zu informieren.

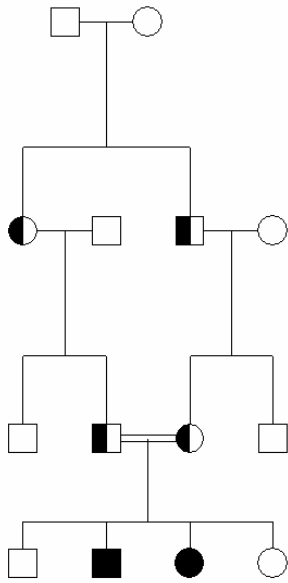


Abb. 1.3. Typischer Stammbaum einer autosomal-rezessiven Erkrankung bei Verwandtenehe

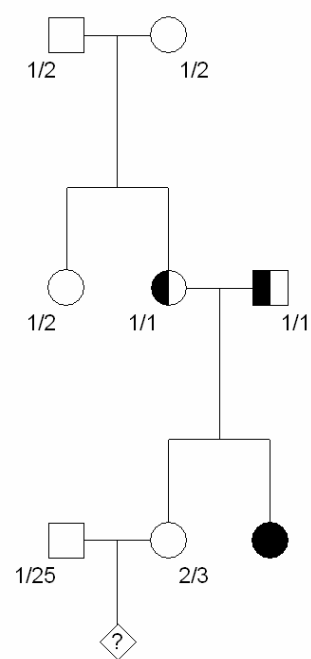


Abb. 1.4. Heterozygotenwahrscheinlichkeit in der Familie einer Frau mit CF. Wie hoch ist das Erkrankungsrisiko für das erwartete Kind?

- Betroffene Personen kommen im Allgemeinen nicht in aufeinander folgenden Generationen vor.
- Ausnahme Pseudodominanz: Kinder eines homozygot Betroffenen und eines heterozygoten (nicht betroffenen) Elternteils haben eine 50% Erkrankungswahrscheinlichkeit.
- Jedes Kind gesunder, heterozygoter Eltern hat eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von 25%. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen.
- Verwandtenehe erhöht Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung, da auch Wahrscheinlichkeit für Homozygotie eines „krankmachenden“ Gens erhöht ist.

### 1.3.3. X-chromosomal-rezessiver Erbgang

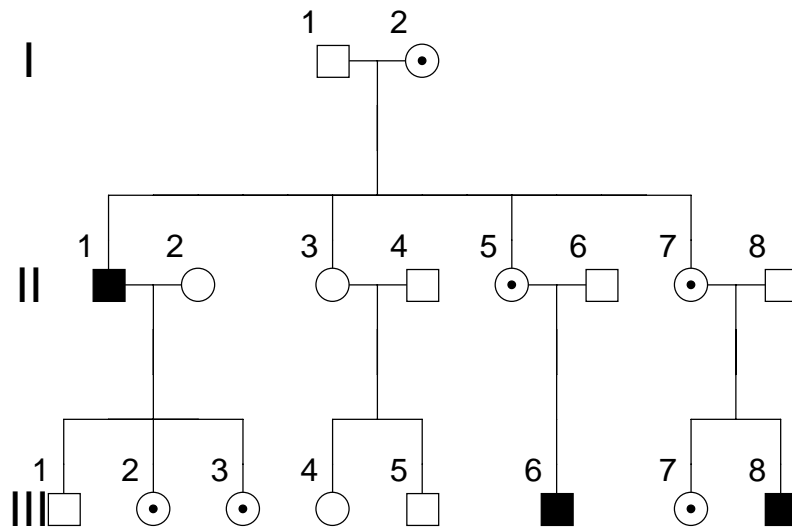


Abb. 1.5. Typischer Stammbaum einer X-chromosomal-rezessiven Erkrankung

- Merkmalsträger sind meist männlich.
- Alle Töchter eines betroffenen Mannes sind nicht erkrankte Genträger (Konduktorinnen). Söhne eines betroffenen Mannes sind nicht betroffen (keine Vater-Sohn-Übertragung).
- Söhne von Konduktorinnen haben 50% Wahrscheinlichkeit, betroffen zu sein, Töchter haben 50% Wahrscheinlichkeit, wieder Konduktorinnen zu sein.
- Das Gen kann über mehrere Generationen über phänotypisch unauffällige Frauen vererbt werden.
- Konduktorinnen zeigen teilweise diskrete (abgeschwächte) Symptome der Erkrankung (Erklärung: Lyon-Hypothese, Mosaik)
- Beispiele: Hämophilie, Muskeldystrophie Duchenne/Becker, Rot-Grün-Sehschwäche

### 1.3.4. X-chromosomal-dominanter Erbgang

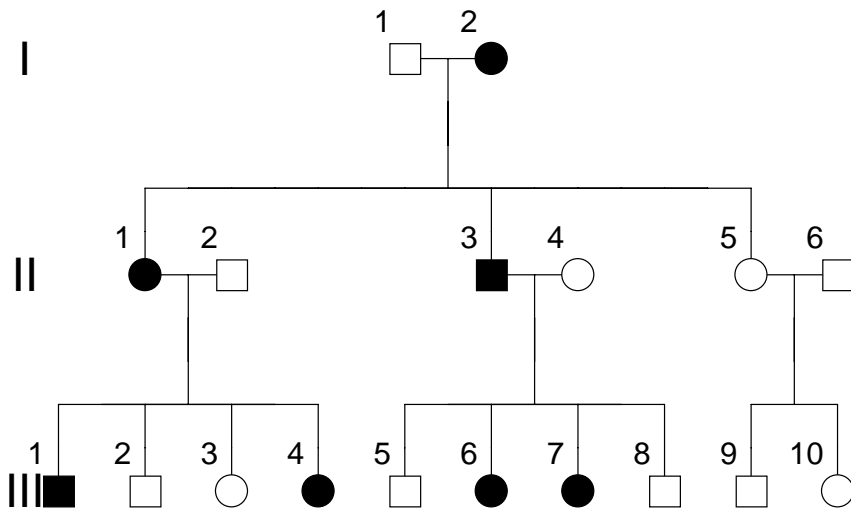


Abb. 1.6. Typischer Stammbaum einer X-chromosomal-dominanten Erkrankung

- Betroffene Männer haben nur betroffene Töchter und nicht-betroffene Söhne.
- Söhne und Töchter einer betroffenen Frau haben 50% Wiederholungswahrscheinlichkeit für die Erkrankung.
- Frauen haben meist eine mildere Symptomatik.
- Hemizygotie bei Männern und Homozygotie bei Frauen können letal wirken.
- Beispiele: Vitamin-D-resistente Rachitis, Incontinentia pigmenti Bloch-Sulzberger

### 1.3.5. Mitochondriale Vererbung

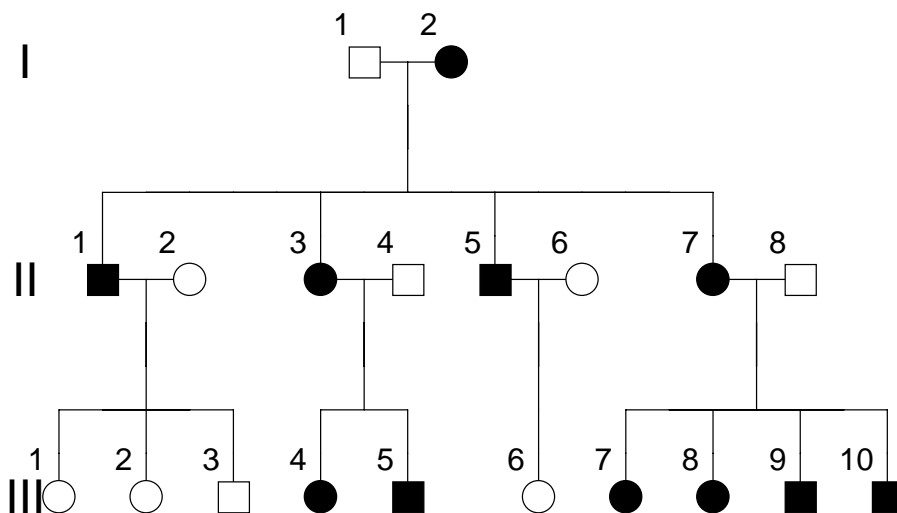


Abb. 1.7. Typischer Stammbaum bei mitochondrialer Vererbung

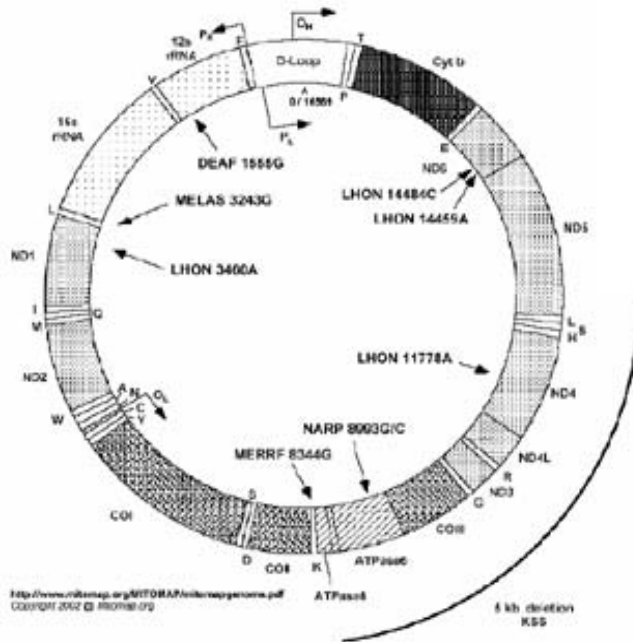


Abb. 1.8. Zirkuläres Mitochondriengenom und assoziierte Krankheiten, z.B. Leber'sche Optikusatrophie (LHON)

Das krankmachende Gen liegt im Genom der Mitochondrien, die in multiplen Kopien im Zytoplasma der Zelle vorliegen. Es ist nur maternale Vererbung über die Mitochondrien in der Eizelle möglich. Da der Spermienkopf fast keine Mitochondrien enthält, haben Kinder eines betroffenen Mannes kein erhöhtes Erkrankungsrisiko. Betroffene Frauen haben nur betroffene Nachkommen. Allerdings kann der Schweregrad sehr unterschiedlich ausfallen, je nachdem ob die Eizelle mehr „gesunde“ oder mehr defekte Mitochondrien mitbekommen hat. Die Erkrankungen manifestieren sich vor allem in Geweben, in denen die in Mitochondrien ablaufende oxidative Phosphorylierung primäre Energiequelle ist (Gehirn, Muskel, Herz, Leber, Niere, endokrines Pankreas).

Beispiele: Leber'sche Optikusatrophie, Encephalomyopathien

#### 1.4. Polygene und multifaktorielle Vererbung

Monogen vererbte Merkmale zeigen entweder zwei alternative Phänotypen, reinerbig gesund und heterozygot betroffen bei autosomal-dominantem Erbgang, bzw. drei genetisch oder biochemisch und meist nur zwei klinisch unterscheidbare Phänotypen beim autosomal-rezessiven Erbgang. Hier trennt man Gesunde von homozygot kranken Personen, wobei die Gesunden homo- oder heterozygot sein können. Biochemische oder molekulargenetische Verfahren erlauben es in vielen Fällen, zwischen homozygot Gesunden und heterozygoten



Überträgern zu unterscheiden. Viel häufiger als monogene Erbgänge sind jedoch phänotypische Merkmale oder Krankheitsbilder, die auf polygene Vererbung (Wirkung mehrerer Gene, Abb. 1.9) zurückzuführen sind oder die multifaktoriell durch ein Zusammenwirken von Erbanlagen und Umweltfaktoren zustande kommen. Multifaktoriell oder polygen vererbte Merkmale können quantitativer Natur sein (z.B. Körpergewicht, Intelligenz) oder diskret (z.B. Klumpfuß, Diabetes). Bei diskreten Merkmalen/Krankheiten wird beim Zusammentreffen einer Summe von Einzelfaktoren eine **Schwelle** überschritten, die dann zur Ausprägung des Krankheitsbildes führt (Schwellenwertmodell, Abb. 1.10).

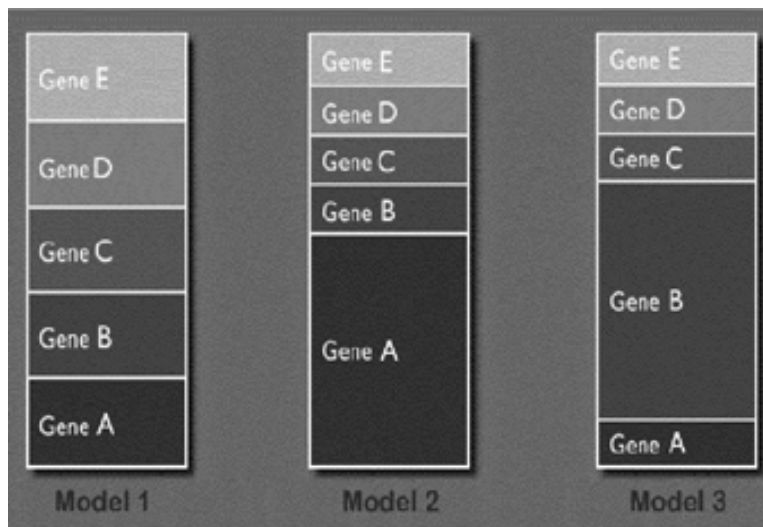


Abb. 1.9. Verschiedene Modelle zum polygenen Beitrag bei der Krankheitsentstehung.

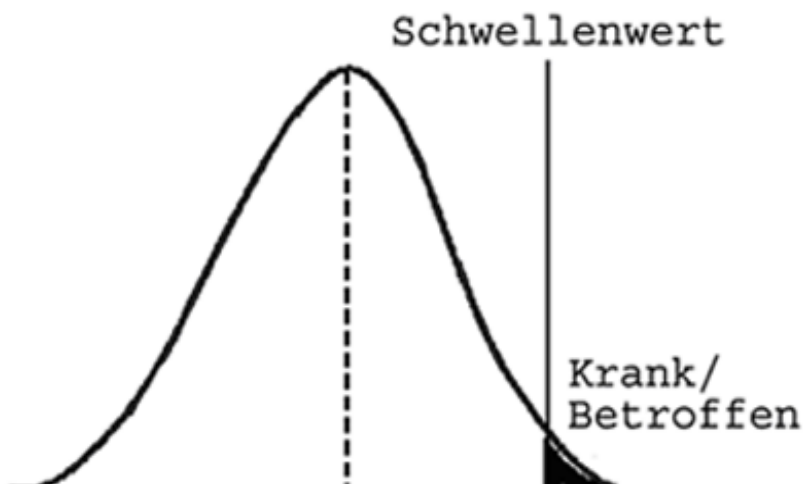


Abb. 1.10. Schwellenwertmodell der multifaktoriellen Vererbung. Unterhalb des Schwellenwertes (Summe von genetischen und Umweltfaktoren) wird das Merkmal bzw. die Krankheit nicht ausgeprägt.

Streng genommen gibt es nur wenige Merkmale, für die **polygene Vererbung** wahrscheinlich ist, z.B. Augenfarbe und Haarfarbe. Viele der häufigen Merkmale wie Körperhöhe, Kopfumfang oder Intelligenz kommen durch ein Zusammenwirken von genetischen Faktoren und exogenen Einflussfaktoren zustande. Auch Krankheitsbilder wie Diabetes mellitus, Gicht, Schuppenflechte, Atopien, Skoliose, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, angeborene Hüftluxation und Pylorusstenose werden als **multifaktoriell bedingt** angesehen. Da die einzelnen exogenen Faktoren meist nicht bekannt sind oder nur vermutet werden, verwendet man heute die Begriffe polygen und multifaktoriell nicht selten beinahe synonym.

Für die Abschätzung des Ausmaßes von genetischen und umweltbedingten Faktoren sind **Zwillingsstudien** sehr hilfreich. Während eineiige Zwillinge (EZ) immer gleichen Geschlechtes sind, können zweieiige Zwillinge (ZZ) gleich- und ungleichgeschlechtlich sein. EZ entstehen durch eine Spaltung der frühen Fruchtanlage während der ersten Furchungsteilungen nach der Befruchtung. ZZ entstehen durch die Befruchtung von zwei gleichzeitig freigesetzten Eizellen durch zwei verschiedene Spermien. EZ sind erbgleich, Unterschiede in ihrem klinischen Erscheinungsbild können also nur durch Umwelteinflüsse bewirkt sein. Die Konkordanz bzw. Diskordanz für bestimmte Merkmale zwischen EZ und ZZ gibt Auskunft über das Ausmaß exogener Einflussfaktoren. ZZ (besonders gleichen Geschlechtes) verhalten sich bezüglich Konkordanz und Diskordanz von phänotypischen Merkmalen nur wenig anders als normale Geschwister.

**Getrennt aufgewachsene Zwillinge** wurden für die Abschätzung exogener Einflüsse auf bestimmte Krankheiten und Verhaltensweisen beobachtet. Man hat erkennen können, dass auch trotz jahrzehntelanger Trennung EZ beim Wiederbegegnen sehr ähnliche Verhaltensweisen zeigen, was Kleidung, Schmuck, Gestik, Haartracht und ähnliches angeht. Auch Reaktionen auf Ärger, Schmerz oder die Darstellung lustiger oder schrecklicher Ereignisse sind bei EZ erstaunlich ähnlich. Mit Hilfe von **Adoptionsstudien** wurde herausgefunden, dass für die Schizophrenie die genetische Belastung durch einen Elternteil bedeutsamer ist als das Erleben dieser Psychose bei einem Elternteil. Empirische Untersuchungen zeigten, dass das Erkrankungsrisiko einer Schizophrenie für Menschen, die als Kinder bei Ihrem daran erkrankten Elternteil lebten, genauso so hoch ist wie das Risiko von Personen, die getrennt von Ihren betroffenen Eltern in einer Familie ohne psychische Erkrankungen aufwuchsen.

Bei multifaktoriell vererbten Merkmalen lassen sich **Wiederholungswahrscheinlichkeiten** für nahe Verwandte nur aufgrund **empirischer Risikoziffern** angeben. Sie werden aus großen Familienbeobachtungen errechnet und weichen in aller Regel deutlich von den

Häufigkeitszahlen bei monogenen Merkmalen (25% bei autosomal-rezessivem oder 50% bei autosomal-dominantem Erbgang) ab.

Die Festlegung, ab wann von krank und wann noch von gesund gesprochen wird, ist bei vielen Störungen beinahe willkürlich, letztendlich empirisch festgelegt. Blutzuckerwerte nüchtern von 100 bis 115 mg% gelten als grenzwertig und kontrollbedürftig, Harnsäurewerte beim Mann von über 7,0 mg% und bei der Frau von 5,7 mg% werden als pathologisch gewertet. Besonders bei psychischen Erkrankungen ist die Festlegung schwierig, wann das Verhalten pathologisch, wann es noch normal oder grenzwertig einzuordnen ist.

Für eine ganze Reihe von multifaktoriell vererbten Merkmalen und Störungen gibt es eine Geschlechtsbevorzugung, die nichts mit geschlechtsgebundenem Erbgang zu tun hat. Skoliose und Hüftdysplasie sind bei Mädchen, Klumpfuß und Pylorusstenose bei Jungen deutlich häufiger nachzuweisen. Der sogenannte **Carter Effekt** wurde erstmals von dem englischen Genetiker Carter für die Pylorusstenose beschrieben: Personen des seltener betroffenen Geschlechtes haben für ihre erstgradigen Verwandten (Geschwister und Kinder) ein höheres Wiederholungsrisiko als Personen, die zu dem häufiger betroffenen Geschlecht gehören. Erklärt wird dies durch die Tatsache, dass die Schwelle zur Krankheitsauslösung bei dem seltener betroffenen Geschlecht nur durch mehr „ungünstige“ genetische Faktoren erreicht werden kann. Dies hat dann auch bei den Verwandten eine höhere Wahrscheinlichkeit zur Folge, mehr krankheitsauslösende Erbfaktoren von den betreffenden Vorfahren zu erhalten.

<b>Proband</b>	<b>Sohn</b>	<b>Tochter</b>	<b>Bruder</b>	<b>Schwester</b>
<b>weiblich</b>	<b>18,9%</b>	<b>7,0%</b>	<b>9,2%</b>	<b>3,8%</b>
<b>männlich</b>	<b>5,5%</b>	<b>2,4%</b>	<b>3,8%</b>	<b>2,7%</b>

Tabelle 1.1. Empirische Risikoziffern bei Pylorusstenose (Carter-Effekt)

Bei manchen multifaktoriell vererbten Störungen (z.B. Psoriasis, Epilepsie) werden Stammbäume beobachtet, die einen monogenen Erbgang vortäuschen. In diesen Fällen diskutiert man **Haupt- und Nebengene**, wobei Hauptgene einen deutlich stärker manifestationsfördernden Einfluss haben (Abb. 1.9). Wertet man viele Familien mit derartigen Störungen aus, wird man herausfinden, dass die Wiederholungswahrscheinlichkeiten deutlich von den Zahlen bei dominantem Erbgang abweichen.

<b>Verwandtschaftsgrad</b>	<b>Betroffen</b>	<b>%</b>
<b>Erstgradig</b>	<b>9/283</b>	<b>3,2</b>
<b>Zweitgradig</b>	<b>5/1132</b>	<b>0,5</b>
<b>Drittgradig</b>	<b>7/4175</b>	<b>0,17</b>

Tabelle 1.2. Empirische Risikoziffern für das Auftreten eines Neuralrohrdefektes vor Einführung der Folsäureprophylaxe. Inzidenz in Deutschland etwa 1/1.000 Neugeborene.

Die Risikozahlen für multifaktoriell vererbte Merkmale liegen in der Regel im einstelligen Prozentbereich, nicht selten stimmt die Größenordnung bei Geschwistern und Kindern weitgehend überein (Tabellen 1.1-1.3). **Blutsverwandtschaft** eines Elternpaares erhöht auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten multifaktoriell vererbter Störungen. Dies wird verständlich, wenn man sich erinnert, dass verwandte Personen in einem großen Anteil ihrer Erbmerkmale übereinstimmen. Darunter sind ohne Zweifel auch genetische Faktoren, die die Entstehung multifaktorieller Merkmale fördern.

	<b>Risiko für (weitere) Kinder</b>
<b>Eltern gesund, 1 Kind betroffen</b>	<b>4-6%</b>
<b>1 Elternteil betroffen, 1 Kind gesund</b>	<b>4-6%</b>
<b>Eltern gesund, 2 Kinder betroffen</b>	<b>9%</b>
<b>1 Elternteil und 1 Kind betroffen</b>	<b>17%</b>
<b>Beide Eltern betroffen</b>	<b>35%</b>

Tabelle 1.3. Wiederholungswahrscheinlichkeit von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

## **1.5. Pränatale Diagnostik**

Für den Ausschluss einer Chromosomenstörung bei dem ungeborenen Kind gibt es **nicht-invasive**, praktisch risikolose Untersuchungsmethoden (Ersttrimester-Screening, Triple-Test, sowie hochauflösenden Ultraschall) und **invasive** Untersuchungsmethoden, die mit einem Risiko für das Kind einhergehen (Amniozentese und Chorionzottenbiopsie). Für den Nachweis einer monogenen Erbkrankheit (mittels DNA-Analyse) oder einer Stoffwechselerkrankung (durch biochemische Tests) muss immer fetales Material durch einen invasiven Eingriff gewonnen werden.

Beim **Ersttrimester-Screening** (13.-14. Schwangerschaftswoche, SSW) werden neben der Nackendicke („nuchal translucency“) des Kindes zwei Parameter im Serum der Frau bestimmt, PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein A) und beta-hCG (humanes Choriongonadotropin). Es wird dann ein korrigiertes Altersrisiko ermittelt und bei entsprechendem Verdacht kann eine Amniozentese angeschlossen werden. In 80-90% der Fälle von Feten mit Chromosomenstörung ergibt sich ein gegenüber dem statistischen Altersrisiko erhöhtes Risiko.

Beim **Triple-Test** (ca. 16. SSW) wird nur Serum der Frau untersucht. Es werden AFP (Alpha1-Fetoprotein), beta-hCG und Östriol bestimmt. In etwa 60% der Fälle, in denen das Kind eine Chromosomenstörung hat, wird ein erhöhtes Risiko festgestellt.

Zu den nicht-invasiven Untersuchungsmethoden gehört auch die **Ultraschalluntersuchung** am hochauflösenden Gerät (mit und ohne 3D-Darstellung), die in sog. DEGUM II- oder III-Zentren etwa in der 20. SSW durchgeführt werden. In bis zu 70% der Fälle kann man so einen Hinweis auf eine Chromosomenstörung bekommen. Ein wichtiges Anwendungsgebiet der Spezialultraschalluntersuchung ist der Ausschluss von Fehlbildungen des heranwachsenden Kindes, z.B. bei Belastung in der Frühschwangerschaft durch Medikamente, Drogen, Infektionen oder Strahlenbelastung.

Mit Hilfe der **Amniozentese** (Abb. 1.11) (15.-17. SSW) wird Fruchtwasser durch Punktion der Fruchtblase durch die Bauchdecke unter Ultraschallsicht gewonnen, so dass die Chromosomen aus den im Fruchtwasser befindlichen Zellen des Kindes analysiert werden können. Die Zellkultur dauert ca. 10-20 Tage. Routinemäßig testet man noch das AFP und, bei Verdacht auf Spina bifida, auch die ACHE (Acetylcholinesterase). Das Fehlgeburtenrisiko nach Amniozentese wird mit etwa 0,5% angegeben. Hinzu kommt ein sehr kleines Risiko für eine Infektion (ca. 0.02%) und ein extrem kleines Risiko für eine Verletzung des Kindes.

Alternativ können Chromosomenstörungen durch eine **Chorionzottenbiopsie** (Abb. 2.12) (ab 12. SSW) diagnostiziert werden. Unter Ultraschallsicht werden zwei Chorionbiopsieproben entnommen und daran die Zellen des Feten untersucht. Dies erfolgt direkt durch eine Kurzzeitkultur von 1-3 Tagen. Der endgültige Befund wird erst nach 10-20 Tagen mit Hilfe einer Langzeitkultur erstellt. Das Fehlgeburtenrisiko des Eingriffs wird mit etwa 0,5-1,0% angegeben. Zusätzlich besteht ebenfalls ein sehr geringes Infektionsrisiko.

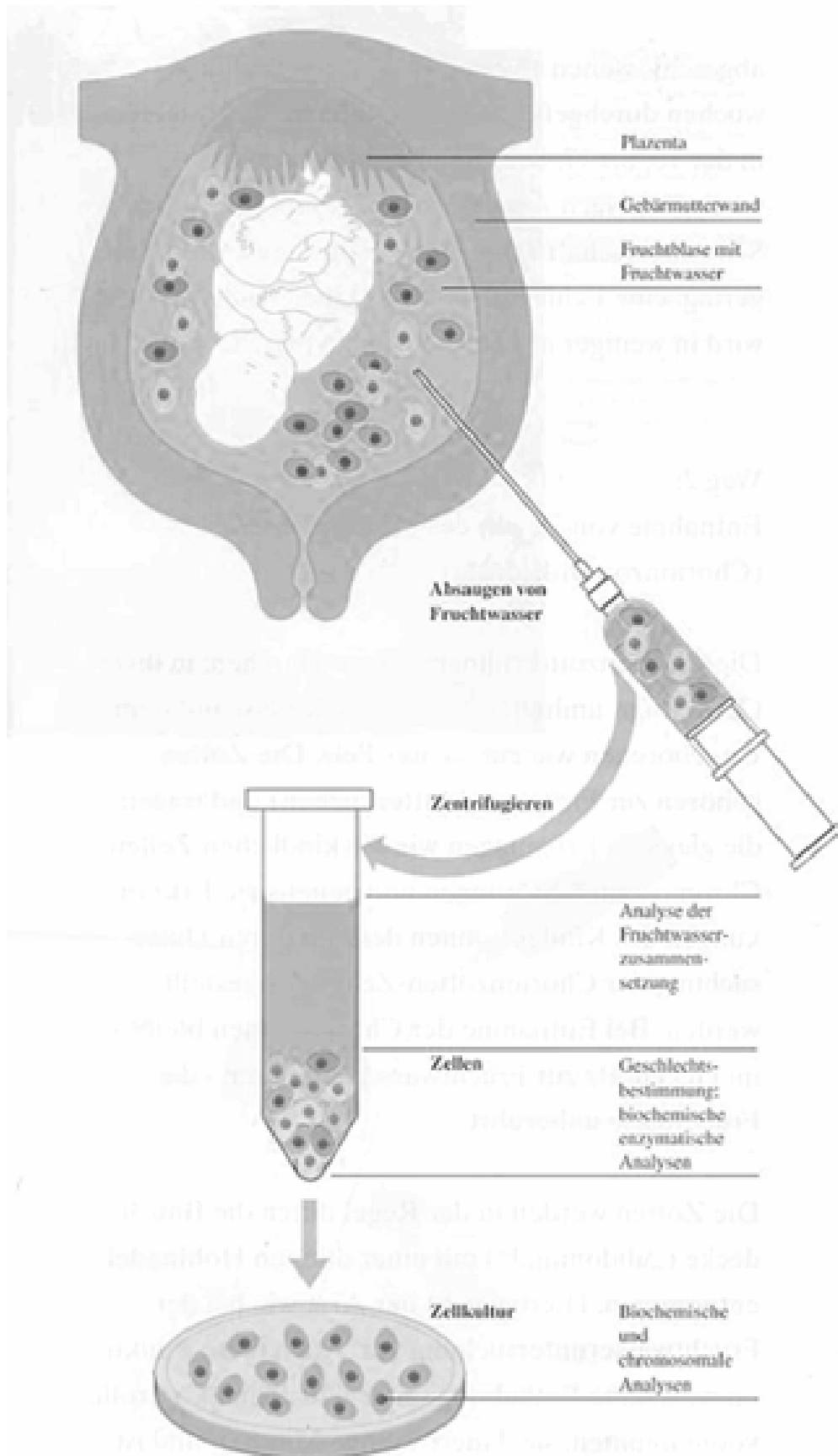
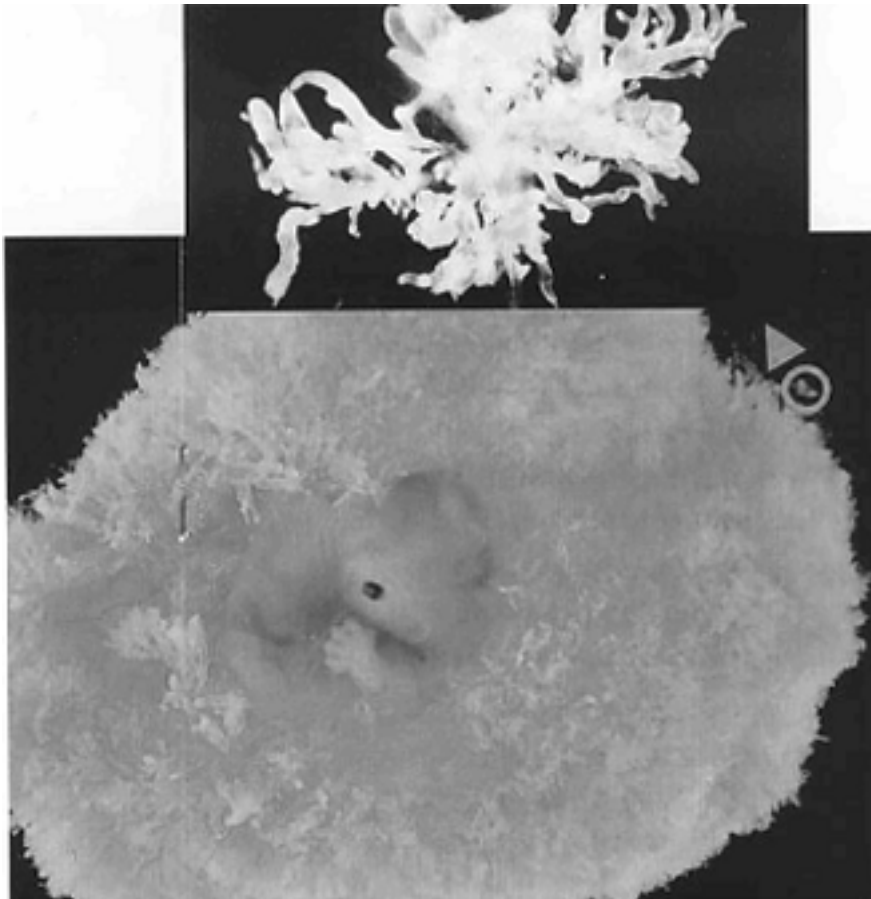


Abb.1.11. Prinzip der Amniocentese (Fruchtwasseranalyse).  
 Untersuchungsschritte zur Diagnose von angeborenen Erkrankungen.



Die Fruchtblase mit dem Ungeborenen wird von einem dichten Pelz aus den feinen Härchen der Chorionzotten umhüllt. Bei der Chorionzottenbiopsie (CVS) wird eine Probe der Zotten (oben) entnommen, die Fruchtblase bleibt dabei unberührt. Der Eingriff wird üblicherweise mit einer dünnen Hohlneedle durch die Bauchdecke (abdominal) vorgenommen.

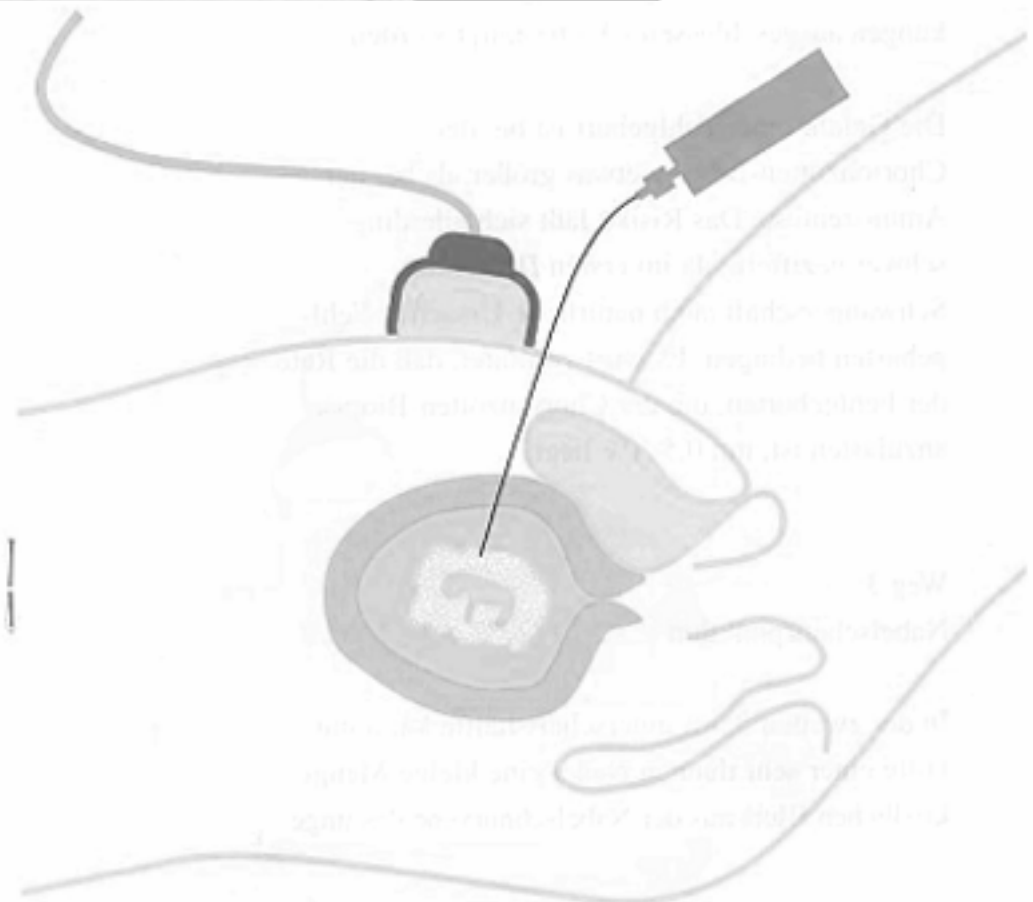


Abb. 1.12. Prinzip der (transabdominalen) Chorionzottenbiopsie.

Wenn ein Risiko für eine monogen vererbte Störung des Kindes besteht und ein Gentest möglich ist, werden molekulargenetische Tests meist an Chorionzottenzellen durchgeführt, bei X-chromosomaler Vererbung erfolgt vorher eventuell eine Geschlechtsbestimmung. Eine Chromosomenanalyse (z.B. wegen Altersrisikos der Mutter) wird dagegen häufiger an Amnionzellen durchgeführt.

Soll ein Neuralrohrdefekt ausgeschlossen werden, hat die Schwangere die Wahl zwischen einer Bestimmung des AFP- und des ACHE-Werts im Fruchtwasser oder alleiniger AFP-Bestimmung im Serum. Die Serumanalyse hat eine geringere diagnostische Genauigkeit, aber ein praktisch vernachlässigbares Risiko. Am aussagekräftigsten ist eine detaillierte Ultraschalluntersuchung.

Bei bestimmten Stoffwechselstörungen (z.B. Peroxidase-Störungen, Glykogenosen, Mukopolysaccharidosen) ist eine pränatale Diagnose durch biochemische Analysen des Fruchtwassers und/oder der Zellkultur möglich.

Nur selten besteht die Indikation für eine Fetoskopie (endoskopische Beurteilung des Feten) z.B. zum Ausschluss einer Ichthyosis congenita gravis. Wenn die Fetoskopie dem Nachweis dieser Erkrankung dienen soll, wird eine Hautbiopsie entnommen und elektronenoptisch untersucht.

## **1.6. Risikoberechnung**

### **1.6.1. Klinisch-genetische Aspekte der Blutsverwandtschaft**

Konsanguinität (elterliche Blutsverwandtschaft) erhöht das Risiko für Kinder, eine autosomal-rezessiv erbliche Erkrankung (1.3.2) oder eine multifaktoriell vererbte Störung (1.4) aufzuweisen. Blutsverwandte Eltern haben im Vergleich zu nicht verwandten eine höhere Wahrscheinlichkeit, heterozygot für ein bestimmtes Allel zu sein, da beide gemeinsame Vorfahren haben. Die von diesen gemeinsamen Vorfahren ererbten Allele sind infolge ihrer gemeinsamen Herkunft identisch („identity by descent“, IBD). Der Verwandtschaftsgrad „r“ gibt an, wie viele Gene beide Eltern gemeinsam haben. Der höchstmögliche Verwandtschaftsgrad von  $r = \frac{1}{2}$  besteht bei Geschwistern und Eltern/Kind-Verbindung (Inzest). Unter dem Konsanguinitätskoeffizienten versteht man die Wahrscheinlichkeit für eine Homozygotie für ein gegebenes Allel durch IBD. Bei  $r = \frac{1}{2}$  beträgt der IBD  $\frac{1}{4}$ . Bei einer Onkel/Nichten-Beziehung ist  $r = \frac{1}{4}$  und IBD  $\frac{1}{8}$ . Cousin und Cousine I. Grades haben  $\frac{1}{8}$  ihrer Gene gemeinsam, weil sie gemeinsame Großeltern haben. Der Konsanguinitätskoeffizient beträgt hier  $\frac{1}{32}$ .



Das Risiko für eine autosomal-rezessiv oder multifaktoriell vererbte Erkrankung für Kinder blutsverwandter Eltern ist abhängig vom Grad der Verwandtschaft. Bei Inzest beträgt es etwa 30%, bei Cousin und Cousine I. Grades wird das allgemeine Basisrisiko als doppelt erhöht angegeben, bei Cousin und Cousine II. Grades (gemeinsame Urgroßeltern) ist es etwa um 1% erhöht.

Besonders bei seltenen Stoffwechselstörungen, die meist autosomal-rezessiv vererbt werden, wird die Frage nach der Konsanguinität der Eltern gestellt.

### 1.6.2. Das Hardy-Weinberg-Gesetz

Unter dem Hardy-Weinberg-Gesetz wird primär eine einfache Formel für die Berechnung von Genotypenverteilungen aus Allelfrequenzen verstanden

*Faustregel:*

Wenn die Krankheitshäufigkeit einer autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung bekannt ist, so kann durch eine einfache Rechnung die Heterozygotenfrequenz ermittelt werden. Dazu wird die Häufigkeit durch 4 geteilt und aus dem Ergebnis die Quadratwurzel gezogen [1/√(Krankheitsprävalenz/4) = Frequenz des mutierten Allels]

Die Heterozygotenhäufigkeit z.B. bei der PKU mit einer Prävalenz von etwa 1/10.000 Neugeborenen, entsprechend einer Allelfrequenz von  $p = 1/100$  annähernd gleich:  
 $1/\sqrt{(10.000/4)} = 1/50$

Bitte vergleichen Sie auch die Modellrechnung im Fallbeispiel zu spinaler Muskelatrophie am Ende dieses Kapitels.

### 1.7. Embryo- und Fetopathien

Genetische Beratung wird auch in Anspruch genommen, wenn die Schwangere oder der Embryo/Fetus physikalischen, chemischen oder biologischen Noxen während der Schwangerschaft ausgesetzt waren. In den meisten Fällen ist die Wahrscheinlichkeit einer Schädigung des Kindes gering. Der Zeitpunkt der Einwirkung der Noxe ist wichtig, da die Sensibilität gegenüber teratogenen Noxen abhängig ist vom Differenzierungsstadium des heranwachsenden Kindes. In der Zeit der Blastogenese (Präimplantationsstadium) werden Schäden entweder vollständig regeneriert oder die Blastula stirbt ab („**Alles-oder-Nichts-Regel**“). Fehlbildungen können im Zeitraum der Organogenese (bis Ende des dritten Schwangerschaftsmonats) induziert werden.

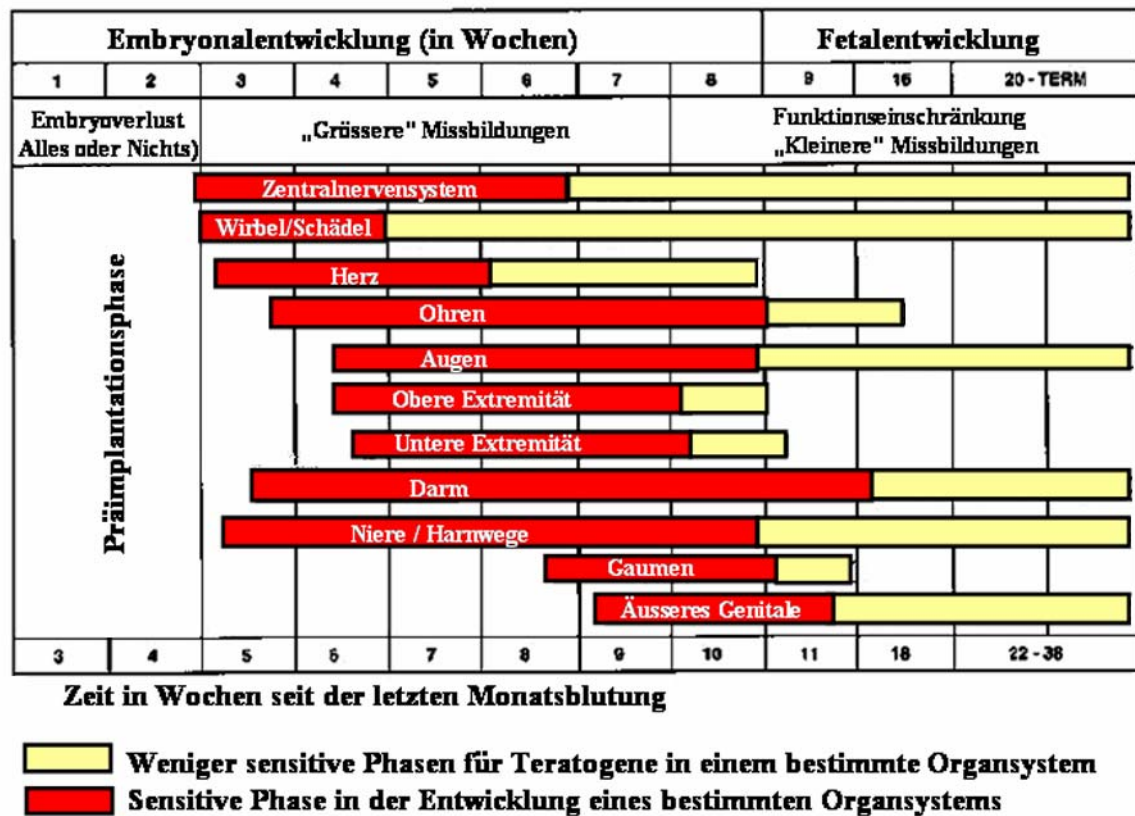


Abb. 1.13. Sensitive Perioden verschiedener Organsysteme für die Einwirkung von teratogenen Faktoren in der Schwangerschaft

### 1.7.1. Teratogene Medikamente

- *Cumarin* (Warfarin, Marcumar): zwischen der 6.-9. SSW ‚Warfarin-Syndrom‘ = Chondrodystrophia punctata, Nasenhypoplasie, Störungen der Augenentwicklung, intrauterine Wachstumsretardierung, geistige Entwicklungsstörung
- *Lithium*: Herzfehler
- *Antiepileptika*: **Valproat**: 1% Myelomeningocelen, Gesichtsdysmorphien, radiale Auffälligkeiten; **Carbamazepin**: 1% Myelomeningocelen; **Hydantoine (Phenytoin)**: Nageldysplasien, Gesichtsdysmorphien; **Barbiturate+Hydantoine+Carbamazepin**: Gesichtsspalten, Herzfehler, kleine faziale Anomalien, Hypospadien, Leistenhernien, Entwicklungsverzögerung, Wachstumsverzögerung, Mikrocephalie
- *ACE-Hemmer*: Oligohydramnion, intrauterine Wachstumsverzögerung, Nierenversagen in der Neonatalperiode, Hypotonie, pulmonale Hypoplasie, Gelenkkontrakturen, Schädelkalottendefekte

- *Thalidomid* (*Contergan*®): bei Einnahme zwischen 34.-55. Schwangerschaftstag Reduktionsanomalien aller Extremitäten; auch andere Organsysteme können betroffen sein.
- *Retinoide*: schwere Fehlbildungssyndrome bis zu zwei Jahre nach Exposition

### 1.7.2. Embryo-fetales Alkoholsyndrom

Chronischer Alkoholkonsum der Schwangeren (täglich ca. 70 g und mehr) führt bei einem Teil der Schwangerschaften zu einer charakteristischen Schädigung des Kindes, die durch Gesichtsdysmorphien, Ptosis, Retrognathie, schmales Lippenrot und lange, ungekerbte Weichteiloberlippe gekennzeichnet ist. Zusätzlich besteht häufig eine Mikrocephalie, eine prä- und postnatale Dystrophie sowie eine ausgeprägte Hyperaktivität der Kinder, nicht selten auch angeborene Herzfehler sowie Reduktionsdefekte der oberen Extremitäten. Das Erscheinungsbild gilt als exogen verursacht, mit zunehmender Menge und Dauer des Alkoholkonsums der Frau nimmt der Schweregrad der Störungen beim Kind zu. Bei Abstinenz ist in einer weiteren Schwangerschaft die Geburt eines gesunden Kindes zu erwarten.



Abb. 1.14. Fetales Alkoholsyndrom (FAS)

### 1.7.3. Strahlenbelastung

Auf Röntgenaufnahmen sollte in der Schwangerschaft verzichtet werden. Dennoch kommt es in Unkenntnis der Schwangerschaft oder in Notfällen häufiger zu Untersuchungen. Die Dosis von Röntgenstrahlung wird in rad oder Gray (Gy) angegeben. 1 Gray = 100 rad. Für die Beurteilung der Strahleneffekte ist nur die Dosis am betreffenden Organ relevant, d.h. dem Uterus bzw. Embryo/Fetus. Die hier wirksame Dosis wird in rem oder Sievert (Sv) angegeben. Entspricht die emittierte Dosis der Organ- bzw Embryonaldosis ist 1 Sv = 1 Gy. Medizinische Röntgendiagnostik ist bezüglich genetischer Schäden in der Beratungssituation fast immer zu vernachlässigen. Röntgenaufnahmen außerhalb des Uterus und der

Embryonalhöhle stellen weder eine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch dar, noch sind weitere Vorsorgemaßnahmen erforderlich. Selbst bei Abdomen-, Becken- und LWS-Aufnahmen liegt die Strahlendosis meist deutlich unter 2 mGy pro Aufnahme. Längere Durchleuchtungszeiten bei Darmuntersuchungen oder Cystourethrogrammen können aber zu Dosen von 0,02 Gy führen. In Einzelfällen ist eine Berechnung der Strahlendosis angezeigt. Unterhalb einer Dosis von 0,05 Gy (5 rad) besteht kein nennenswerter Anstieg der Wahrscheinlichkeit von Fehlbildungen. Strahlendosen über 0,25-1 Gy führen zu Mikrocephalie, Hydrocephalie, Mikrophthalmie, Opticusatrophie, retinaler Dysplasie, Katarakt. Schwieriger ist die Frage nach mutagenen und onkogenen Effekten zu beantworten.

#### 1.7.4. Rötelnembryopathie.

Nur die primäre Rötelninfektion führt während der Schwangerschaft zur Embryopathie. Symptome sind Innenohrschwerhörigkeit oder Taubheit, Herzfehler, geistige Retardierung, Mikrocephalie, Mikrophthalmie, Gaumenspalte. Wichtig ist der Zeitpunkt der Infektion. Bei Infektion im ersten Schwangerschaftsmonat tritt mit ca. 50% Wahrscheinlichkeit eine Rötelnembryopathie auf, bei Infektion im zweiten Monat mit 25% und bei Infektion im dritten Monat mit 10%.

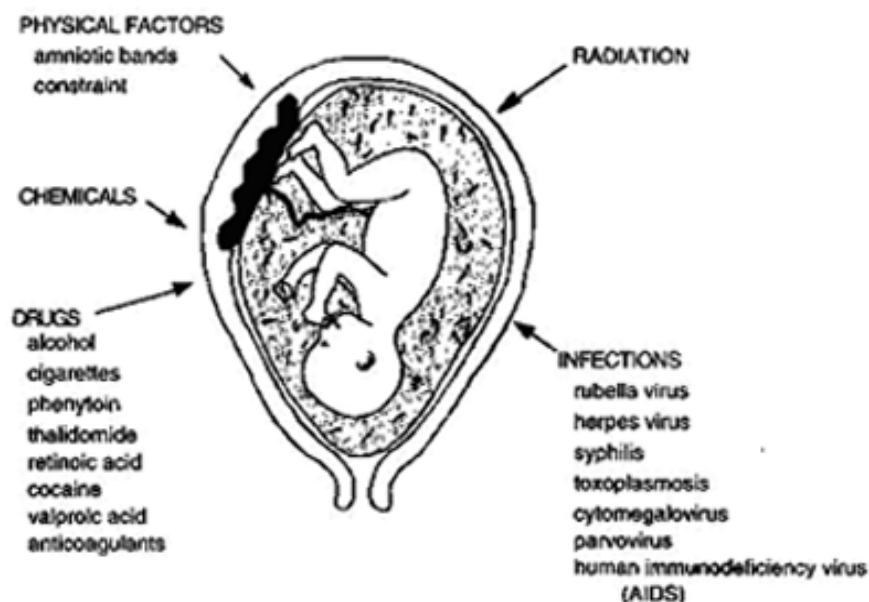


Abb: 1.16. Wichtige teratogene Faktoren in der Schwangerschaft

## 1.8. Kurzdarstellung einiger wichtiger Krankheitsbilder:

### 1.8.1. HNPCC (Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer)

[OMIM Nr. 120435](#) , verschiedene Genorte auf den Chromosomen 2p16, 2p15-p22, 2q31-q33, 3p21.3 und 7p22.

Kolon-Karzinome haben eine Häufigkeit von in der allgemeinen Bevölkerung. Für Männer ist es der dritthäufigste Tumor nach Bronchial- und Prostata-Ca, für Frauen der...häufigste. Etwa 5% der Fälle sind einer Gruppe von familiären Tumorsyndromen zuzurechnen, zu denen das HNPCC gehört. Die Tumoren treten im Erwachsenenalter auf, jedoch in jüngerem Alter als die sporadischen Kolonkarzinome. Die Vererbung erfolgt autosomal-dominant. Alle Mutationsträger haben eine bis zu 90%ige Wahrscheinlichkeit für Kolonkarzinome, Frauen zusätzlich eine etwa 70%ige für Endometriumkarzinome. Außerdem können Karzinome des Ovars, der Harnwege und des Magens auftreten.

Es werden Mutationen in bisher 5 Mismatch-Reparaturgenen beobachtet (MLH1, MSH2, PMSL1, PMSL2 und MSH6). Weitere Gene werden im Zusammenhang mit HNPCC vermutet. Mutationen im MLH1 und MSH2-Gen sind für 60-70% der Fälle von HNPCC verantwortlich.

Durch Mutationen in den genannten Genen kommt es zu genomischer Instabilität, deren Ausdruck eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI) im Tumorgewebe ist. Spricht die Familienanamnese für HNPCC und wird ein Tumor MSI-positiv getestet und, so kann eine molekulargenetische Untersuchung erfolgen. Wird eine Mutation nachgewiesen, so können Familienangehörige getestet werden. MutationsträgerInnen werden einem intensivierten Früherkennungsprogramm zugeführt, bei Ausschluss der Mutation besteht das allgemeine Tumorrisiko und es werden die üblichen Früherkennungsuntersuchungen empfohlen. Bereits Erkrankte sollten lebenslang überwacht werden.

Im Einzelnen werden zur Zeit folgende Untersuchungen empfohlen:

- Koloskopie
- Körperliche Untersuchung
- Ultraschalluntersuchung des Abdomens
- Gastroskopie
- bei Frauen gynäkologische Untersuchung mit vaginalem Ultraschall

Familienangehörige, die sich nicht testen lassen möchten (Recht auf Nicht-Wissen), werden wie Mutationsträger angesehen und sollten regelmäßig das intensivierte Früherkennungs-

programm wahrnehmen. Beginn der Früherkennungsuntersuchungen ist bei Risikopersonen das 25. Lebensjahr bzw. 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie

### **1.8.2. Phenylketonurie (PKU)**

[OMIM Nr. 261600](#), Genort auf Chromosom 12q24.1.

Angeborene Stoffwechselstörung mit Mangel an Phenylalaninhydroxylase.

Häufigkeit 1:10.000 Neugeborene, autosomal-rezessive Vererbung.

Der Abbau von Phenylalanin beginnt mit der Hydroxylierung zu Tyrosin durch das Enzym Phenylalanin-Hydroxylase. Der Defekt dieses Enzyms führt zur Anreicherung von Phenylalanin, Tyrosin wird damit zur voll essentiellen Aminosäure.

Der für die betroffenen Kinder typische Geruch nach Mäuseurin entsteht durch einen Stoffwechselumweg: Phenylalanin wird zu Phenylpyruvat umgebaut. Dies ist eine alpha-Ketosäure, die vermehrt im Urin ausgeschieden wird → mäuseurinartiger Geruch. Abbauprodukte von Phenylpyruvat sind mehr oder weniger toxisch. Sie beeinträchtigen die Myelinscheidenbildung in den Oligodendrozyten → führt zur geistigen Behinderung.

Nicht behandelte erwachsene Patienten mit schwerer PKU (Plasmaspiegel >1200µmol/l): haben mit 50% Wahrscheinlichkeit einen IQ unter 35, nur bei 1% liegt er über 70

Im Säuglingsalter: Mikrozephalie, muskuläre Hypertonie, Krampfanfälle. Häufig geringe Pigmentierung, Ekzeme, Geruch nach Mäuseurin.

Behandlung: Eiweißarme Diät. Bei Werten zwischen 600-1200µmol/l Phenylalanin im Plasma werden Symptome seltener oder geringer ausgeprägt.

Bei Behandlung vor der 4. Lebenswoche und Werten unter 240 µmol/l bis zum 10. Lebensjahr sind Intelligenz und neurologische Entwicklung unauffällig. Nach der Pubertät ist eine Diätlockerung möglich.

#### **Neugeborenencreening:**

für PKU seit 1970. Bis zum 5. Lebenstag Blut auf Filterpapier getrocknet, quantitative Bestimmung von Phenylalanin, bei erhöhten Werten Nachuntersuchung durch Säulenchromatographie.

Etwa 3% der Neugeborenen werden nicht erfasst. D.h. DD an PKU denken bei statomotorischer Retardierung oder Herkunft aus Land ohne Neugeborenencreening.

#### **Maternale Hyperphenylalaninämie:**

Erhöhte Plasmakonzentrationen von schwangeren Frauen bewirken Embryofetopathie (Ausprägung abhängig von Plasmaspiegel). Über 80% der Kinder zeigen verzögerte psychomotorische Entwicklung, Mikrozephalie, niedriges Geburtsgewicht, faziale Dysmorphien (Epikanthus, breiter Nasenrücken, kurzes oder langes Philtrum, schmales

Oberlippenrot). 20% haben zusätzlich Herzfehler, sehr viel seltener gastrointestinale und urogenitale Fehlbildungen.

Eine Diät soll schon präkonzeptionell beginnen, dabei maternale Plasmakonzentration. <360µmol/l

### 1.8.3. Neurofibromatose 1 (NF 1, von-Recklinghausen-Krankheit, neurofibromatosis)

OMIM-Nr. 162200, Genorte auf den Chromosomen 2p22-p21 und 17q11.2.

Bei der Neurofibromatose handelt es sich um eine **autosomal-dominant erbliche Störung** mit hoher Mutationsrate. Die Hälfte der Fälle sind Neumutationen. Die Expressivität ist variabel, die **Penetranz praktisch vollständig**.

Die NF 1 wird durch eine Mutation im Neurofibromin-Gen verursacht.

Häufigkeit etwa 1:3.000 bis 1:4.000

Zur Diagnose müssen wenigstens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sein:

1. sechs oder mehr Café-au-Lait-Flecken (mehr als 95% der Patienten), vor der Pubertät über 5 mm, nach der Pubertät über 15 mm
2. mehr als zwei kutane Neurofibrome (mehr als 90% der Patienten) oder ein plexiformes Neurofibrom
3. kleinfleckige Pigmentierungen („freckles“, axillär und inguinal)
4. Sehbahntumor, d. h. Optikusgliom
5. mehr als zwei Lisch-Knötchen der Iris (Hamartome)
6. charakteristische Knochenveränderung, z. B. Keilbeinflügeldysplasie oder Tibiapseudarthrose
7. Verwandte ersten Grades mit sicherer NF 1

Dazu kommen noch seltenere Symptome; bei etwa 3 – 5% treten bösartige Tumoren des Nervensystems auf.

### 1.8.4. Muskeldystrophie Duchenne (DMD, muscular dystrophy)

OMIM-Nr. 310200, Genort auf Chromosom Xp21.2

Bei der Muskeldystrophie Duchenne handelt es sich um eine rasch progrediente, X-chromosomal-rezessive Form der progressiven Muskeldystrophien vom Beckengürtel-Typ mit infauster Prognose.

Die DMD wird durch Mutationen im Dystrophin-Gen verursacht. Die Mutationen zerstören den Leserahmen des Gens (frameshift). In 60 - 65% der Fälle lassen sich intragenische

Deletionen oder Duplikationen im Dystrophin-Gen nachweisen, die spontane Mutationsrate beträgt etwa 30-40%.

Häufigkeit 1: 3.300 lebend geborener Knaben.

1. zunächst proximale Muskeln betroffen, Laufenlernen verzögert (ca. 2-3 Jahre)
2. geistige Entwicklung etwas verzögert
3. danach Watschelgang mit positivem Trendelenburgzeichen, Lendenlordose, Zehenspitzenengang, Gower-Zeichen (Emporklettern mit dem Arm am eigenen Körper beim Aufrichten vom Liegen oder aus der Hocke)
4. Hypertrophie der Waden
5. Verlust der Gehfähigkeit etwa zwischen dem 8. und 13. Lebensjahres
6. Paresen und Atrophien, später Kontrakturen (Hüfte, Fuß, Knie, Skoliose)
7. Herzmuskelbeteiligung mit frühzeitigen EKG-Veränderungen
8. Lungenfunktion zunehmend gestört (Schwäche der Atemmuskulatur, Skoliose)
9. verkürzte Lebenserwartung (etwa 25 Jahre)
10. starke Erhöhung (>1000 U/l) der CK im Serum
11. in der Muskelbiopsie praktisch kein Dystrophin nachweisbar
12. Konduktorinnen praktisch symptomfrei aber häufig leichte CK-Erhöhung

### **1.8.5. Spina bifida**

(Neuralrohrdefekt, Meningomyelocele, neural tube defects, NTD, einschließlich Anencephalie)

Bei der Anencephalie ist das Großhirn einschließlich der Meningen, der Schädelkalotte und der Haut nicht komplett ausgebildet. Kinder mit Anencephalus. werden entweder tot geboren oder leben höchstens einige Stunden.

Bei der Spina bifida schließen sich die Wirbelbögen, typischerweise in der Lumbalregion, am Ende der vierten Entwicklungswoche nicht; es gibt verschiedene Schweregrade dieser Fehlbildung, die von der Spina bifida occulta (knöchernen Spalte) bis hin zur Spina bifida aperta mit Meningomyelocele reicht. Die Häufigkeit bei der Geburt ist in Europa variabel und liegt bei fast 1% in Irland bis hin zu 0,1 – 0,2% oder weniger in Deutschland. Meist handelt es sich um isolierte Defekte, selten um eine Amnionband-Sequenz, eine zugrundeliegende Chromosomenstörung oder teratogen wirkende Substanzen.

Isolierte NTDs werden multifaktoriell vererbt, in den letzten Jahren hat man herausgefunden, dass einer der Hauptumweltfaktoren für die Entstehung ein niedriger mütterlicher Folsäurespiegel ist.



Prävention von NTD: tägliche Einnahme von 0,4 mg Folsäure pro Tag für Frauen, die schwanger werden wollen (Reduzierung der Häufigkeit der Inzidenz von NTD um mehr als 75%).

Das empirische Wiederholungsrisiko für weitere Geschwister eines Betroffenen beträgt etwa 3%, für Kinder einer/eines Betroffenen etwa 4% (Tariverdian/Buselmeier, Humangenetik, 2004), für erstgradig Verwandte insgesamt etwa 3% (siehe Tab. 1.2.). Bei einer solchen Risikobelastung wird die Folsäure-Prävention auf 5 mg/Tag vor und während der geplanten Schwangerschaft erhöht.

Vorgeburtliche Diagnostik durch AFP-Bestimmung im Serum (etwa 80% der Fälle zeigen einen erhöhten Wert), AFP und ACHE-Bestimmung im Fruchtwasser (über 90% der betroffenen Fälle zeigen Auffälligkeiten) und Ultraschalluntersuchungen am hochauflösenden Gerät in der 20. Schwangerschaftswoche.

#### **1.8.6. Chorea Huntington (Huntingtonkrankheit, Huntington disease)**

**OMIM-Nr. 143100**, Genort auf Chromosom 4p16.3.

Autosomal-dominant vererbte neurodegenerative Erkrankung, die meist im mittleren Lebensalter beginnt und mit hyperkinetischen Bewegungsstörungen, Wesensveränderung und Demenz einhergeht.

Ätiologie: Mutationen mit CAG-Repeat-Verlängerung in der Protein-kodierenden Sequenz (Polyglutamin) des Huntingtin-Gens. Normale Repeatlänge 9-34 CAG-Einheiten, bei Huntingtonkrankheit über 39.

Symptome: Hyperreflexie, Chorea, Demenz, **Depression, Persönlichkeitsänderung**, abnorme Augenbewegungen, **morphologisch Neuronenverlust und Gliose** in Nucleus caudatus **und Putamen**.

Mittlerer Erkrankungsbeginn im 30.-40. Lebensjahr, früherer Erkrankungsbeginn häufiger bei Vererbung über die väterliche Linie

Komplette Penetranz, **praktisch keine Neumutationen**.

**Prädiktive Diagnostik möglich unter Wahrung der o.a. Grundsätze**

#### **1.8.7.Hämophilie A**

(Hämophilia vera, Bluterkrankheit, Faktor-VIII-Mangel-Erkrankung, Hemophilia A)

**OMIM-Nr. 306700**, Genort auf Chromosom Xq28.

X-chromosomal rezessiv vererbter Faktor VIII-Mangel: Mutationen im Gerinnungs-Faktor VIII (F8) Gen.

Klinik: Hämarthros (Gelenkblutungen), degenerative Gelenkerkrankungen, häufig Ekchymosen, keine Petechien, keine Purpura.

Schweregrad ist abhängig von der Faktor VIII-Konzentration, intrafamiliär ähnliche Ausprägung.

Labor: Faktor VIII-Mangel, PTT verlängert, PT normal, Blutungszeit normal, Thrombozytenzahl normal, Thrombozytenfunktion normal.

Teilweise kann Faktor VIII-Mangel bei Konduktorinnen nachgewiesen werden mit verstärkter Blutung nach Trauma oder Geburt.

### **1.8.3. Spinale Muskelatrophie Werdnig-Hoffmann**

(SMA Typ 1, spinal muscular atrophy type I)

OMIM-Nr. 253300, Genort auf Chromosom 5q12.2–q13.3.

Es handelt sich um die frühinfantile Form der hereditären progressiven spinalen Muskelatrophie, verursacht durch Degeneration der motorischen Vorderhornzellen, autosomal-rezessiv vererbt, infauste Prognose.

Häufigkeit 1:6.000 – 1.8000 bei Lebendgeborenen

Mutationen im Motoneuron1 (SMN1)-Gen, in etwa 96% fehlt das Exon 7.

Symptome:

1. Beginn während der Schwangerschaft (verminderte fetale Bewegungen) oder in den ersten sechs Monaten
2. generalisierte Muskelhypotonie, symmetrisch, proximal, Beine stärker betroffen als Arme
3. Muskelatrophien, rasche Progredienz
4. in Rückenlage Extremitäten in Außenrotation
5. Teils bulbäre Symptomatik mit Faszikulationen und Fibrillationen der Zunge und Dysphagie
6. EMG zeigt neurogene Auffälligkeiten, Areflexie
7. Degeneration der Vorderhörner des Rückenmarks
8. Tod aufgrund von Pneumonien oder respiratorischer Insuffizienz vor dem Alter von 2 Jahren
9. Pränatale Diagnostik möglich, wenn die Mutation bekannt ist

## 1.9. Fallbeispiel

*Sophia R. kommt zusammen mit ihrem Mann Lars, 31 Jahre, zur genetischen Beratung. Beide haben einen gesunden 3-jährigen Sohn und einen Sohn, der im Alter von 3 Monaten und 9 Tagen an einer spinalen Muskelatrophie Typ I verstorben ist. Sie fragen nach dem Wiederholungsrisiko und der vorgeburtlichen Diagnostik.*

*In Sophias Familie hat die Tochter einer Tante mütterlicherseits ein Kind mit Down-Syndrom. Die Mutter des Kindes war bei der Geburt 19 Jahre alt.*

*Weder bei Lars noch in seiner Familie gibt es Hinweise auf genetisch bedeutsame Störungen.*

*Der ältere, 3-jährige Sohn Christian ist gesund. Der zweite Sohn Mirco wurde 2001 nach unauffälliger Schwangerschaft geboren. Bei den ersten beiden Vorsorgeuntersuchungen waren noch keine Auffälligkeiten zu bemerken. Anschließend fiel eine Hypotonie der Muskulatur auf, die sich sehr rasch verstärkte. Die Verdachtsdiagnose „spinale Muskelatrophie Werdnig-Hoffmann“ (SMA Typ1) wurde durch eine molekulargenetische Untersuchung bestätigt (s. Befund des Instituts für Humangenetik RWTH Aachen).*

*Folgendes wird in der fiktiven genetischen Beratung kurz angesprochen:*

- 1.) *verkürzter Stammbaum*
- 2.) *kurze Besprechung des Krankheitsbildes und Ergebnis der molekulargenetischen Diagnostik*
- 3.) *Wiederholungsrisiko für weitere Kinder und Kinder des gesunden Sohnes*
- 4.) *pränatale Diagnostik*
- 5.) *Basisrisiko*
- 6.) *Down-Syndrom in der Familie (s. Kurstag Cytogenetik)*

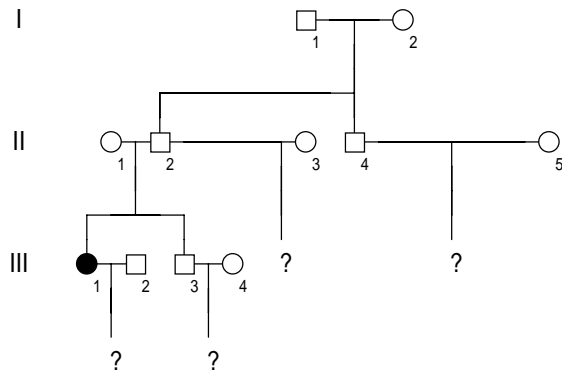


Abb. 1.17. Stammbaum der Familie von Sophia R.

Vereinfachte Abschätzung der Heterozygotenhäufigkeit (siehe auch Kap. 1.6.2.):

Prävalenz der SMA etwa 1:7000

*1 dividiert durch Wurzel aus (7000/4) ergibt etwa 1/40*

Risiko für Kinder von II,2 und II,3 (2.Ehe):  $1/1 \times 1/40 \times 1/4 = 1/160$  (etwa 0,6%)

Risiko für Kinder von II,4 und II,5:  $1/2 \times 1/40 \times 1/4 = 1/320$  (etwa 0,3%)

Risiko für Kinder von III,1 und III,2:  $2/1 \times 1/40 \times 1/4 = 1/80$  (etwa 1,2%)

Risiko für Kinder von III,3 und III,4:  $2/3 \times 1/40 \times 1/4 = 1/240$  (etwa 0,4%)