

medgen 2011 · 23:364–372
 DOI 10.1007/s11825-011-0293-9
 Online publiziert: 30. September 2011
 © Springer-Verlag 2011

T. Grimm¹ · C. Fischer² · S. Langer¹ · S. Rudnik-Schöneborn³ · K. Zerres³

¹ Abteilung für Medizinische Genetik im Institut für Humangenetik, Universität Würzburg

² Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg

³ Institut für Humangenetik, RWTH, Aachen

Risikoberechnungen beim autosomal-rezessiven Erbgang

Nach der Diagnose einer autosomal-rezessiven Erkrankung ergeben sich für Angehörige in Abhängigkeit von der Häufigkeit der Erkrankung unterschiedliche genetische Risiken, über die im Rahmen einer genetischen Beratung aufgeklärt wird.

Beim autosomal-rezessiven Erbgang mit vollständiger Penetranz beträgt das Erkrankungsrisiko für ein Kind 25%, wenn beide Eltern heterozygot sind (Abb. 1). Bei möglichen Anlageträgern gilt, dass das Erkrankungsrisiko für ein Kind dem Produkt der Wahrscheinlichkeiten entspricht, dass die Eltern heterozygot sind, multipliziert mit der Segregationswahrscheinlichkeit von 25% (= 1/4). Die Heterozygotenwahrscheinlichkeit der Eltern ist zunächst abhängig vom Verwandtschaftsgrad zu der betroffenen Person in der Familie und darüber hinaus von weiteren Faktoren, die in die Risikoberechnung einfließen. Hierzu gehört die Frage, ob die beiden Partner miteinander verwandt sind, ob in der Partnerschaft schon gesunde Kinder vorhanden sind und ob negative Ergebnisse von Heterozygotentests vorliegen.

Anhand zweier klinischer Beispiele, der zystischen Fibrose (CF) und der infantilen spinalen Muskelatrophie (SMA), sollen in diesem Beitrag unterschiedliche Risikokonstellationen erläutert werden.

Hardy-Weinberg-Regel

Als vor über 100 Jahren die Mendelschen Regeln wiederentdeckt wurden, war ein wichtiger Diskussionspunkt, ob die Versuchsergebnisse von Mendel auch auf den Menschen übertragbar waren. Ein wichtiges Argument gegen die Mendelschen Regeln war die Vorstellung, dass sich ein dominantes Allel in einer Population durchsetzen müsste und es kein genetisches Gleichgewicht in einer Population geben könnte [8]. Auf Anregung von Reginald Punnett hat Hardy dann 1908 die mathematische Herleitung formuliert, wie sich 2 Allele in einer Population verhalten [5]. 1943 hat Curt Stern [6] daraufhin gewiesen, dass unabhängig von Hardy der Stuttgarter Arzt Wilhelm Weinberg zur gleichen Zeit ebenfalls die mathematischen Grundlagen der Populationsgenetik pub-

liziert hat [7]; seitdem wird diese populationsgenetische Grundlage „Hardy-Weinberg-Regel“ genannt [1].

Nach der Hardy-Weinberg-Regel entspricht die Verteilung der Genotypen (a mit der Frequenz p und A mit der Frequenz q) dem ersten Binomialsatz:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Voraussetzungen für die Hardy-Weinberg-Regel sind in sehr großen Populationen, dass eine Zufallspaarung vorhanden ist und keine Selektion, keine Mutation und keine Migration stattfinden. Obwohl diese Bedingungen in der Regel bei Erbkrankheiten nicht erfüllt werden, kann die Hardy-Weinberg-Regel als Näherungsformel für die genetische Risikoberechnung benutzt werden. Unter der Annahme der Hardy-Weinberg-Regel liegt ein Gleichge-

Gameten der Eltern		Vater gesund (heterozygot)	
		a	A
Mutter gesund (heterozygot)	a	aa gesund	aA gesund (heterozygot)
	A	aA gesund (heterozygot)	AA krank

Kinder

Abb. 1 ▶ Punnett-Quadrat für den autosomal-rezessiven Erbgang

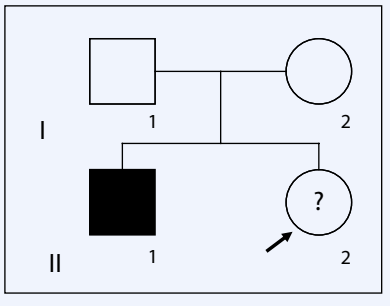


Abb. 2 ▲ Stammbaum. CF beim Indexpatienten, die gesunde Schwester möchte wissen, ob sie heterozygot ist

wicht der Genotyphäufigkeiten vor. Daraus ergibt sich, dass wir die Heterozygotenfrequenz an einem autosomalen Genort mit den 2 Allelen a und A und den Allelfrequenzen p und q sowie die Genotyphäufigkeiten mit $aa = p^2$, $aA = 2pq$ und $AA = q^2$ als konstant betrachten können.

Heterozygotenwahrscheinlichkeit

Aufgrund der Verwandtschaftsbeziehungen zu einer betroffenen Person kann die Heterozygotenwahrscheinlichkeit mithilfe des Bayesschen Theorems berechnet werden.

Beispiel 1

Die Schwester eines Patienten mit einer CF fragt nach ihrem Heterozygotenrisiko.

1. Stammbaum (■ **Abb. 2**)
2. Genetisches Modell:
autosomal-rezessiver Erbgang mit 2 Allelen im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht:
a = Normalallel mit einer Frequenz p und
A = Defektallel mit einer Frequenz q
keine Phänokopien
keine Neumutation
keine Phänokopierate und vollständige Penetranz
dann müssen beide Eltern heterozygot sein
3. A-priori-Wahrscheinlichkeiten:
Ratsuchende (II.2) kann heterozygot aA
oder homozygot gesund aa
oder homozygot krank AA sein.
4. Bedingte Wahrscheinlichkeit: Ratsuchende ist gesund.
5. Bayessches Rechentableau (■ **Tab. 1**):

6. A-posteriori-Wahrscheinlichkeit
„Ratsuchende ist homozygot gesund
 aa “: $0,25/0,75 = 0,33$
A-posteriori-Wahrscheinlichkeit
„Ratsuchende ist heterozygot gesund
 Aa “: $0,5/0,75 = 0,67$
A-posteriori-Wahrscheinlichkeit
„Ratsuchende ist homozygot krank
 AA “: $0/0,75 = 0$

In der ■ **Abb. 3** ist angegeben, welche Wahrscheinlichkeit gesunde Angehörige von einer betroffenen Person haben, heterozygot zu sein. Dabei ist nur die Heterozygotenwahrscheinlichkeit durch Vererbung von einem gemeinsamen Vorfahren mit dem Betroffenen berücksichtigt. Vernachlässigt wird die Möglichkeit, dass die Bezugsperson ein krankheitsverursachendes Allel auch noch zufällig vom nicht verwandten Elternteil erben könnte. Da dieser Anteil jedoch in der Regel nur eine sehr geringe Rolle spielt, wird er bei Überschlagsrechnungen nicht berücksichtigt. Der Vergleich mit der genauen Berechnung ist für einige Stammbäume bei Bickeboller u. Fischer ([3], S. 295–296) angegeben.

Beispiel 2

Mit welcher Wahrscheinlichkeit erkrankt das Kind einer gesunden Schwester eines CF-Patienten ebenfalls an CF?

1. Stammbaum (■ **Abb. 4**)
2. Genetisches Modell:
autosomal-rezessiver Erbgang mit 2 Allelen im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht:
a = Normalallel mit einer Frequenz p und
A = Defektallel mit einer Frequenz q
keine Neumutation
keine Phänokopien
3. Risikoberechnung:
Ratsuchender (II.2) ist heterozygot = $2/3 \approx 0,67$ (s. Beispiel 1),
Ehepartner (II.3) des Ratsuchenden ist heterozygot = $2pq$ (Hardy-Weinberg-Regel)
Kind (III.1) erkrankt = $P(\text{Vater het}) * P(\text{Mutter het}) * 1/4 = 2/3 * 2pq * 1/4$
wenn die Inzidenz von CF mit 1 auf 2500 (= q²) angenommen wird:
 $q = \sqrt{1/2500} = 1/50$
 $p = 1 - 1/50 = 49/50 \approx 1$

medgen 2011 · 23:364–372
DOI 10.1007/s11825-011-0293-9
© Springer-Verlag 2011

T. Grimm · C. Fischer · S. Langer · S. Rudnik-Schöneborn · K. Zerres
Risikoberechnungen beim autosomal-rezessiven Erbgang

Zusammenfassung

Die Risikoberechnungen bei autosomal-rezessiven Erkrankungen können mithilfe des Bayesschen Rechentableaus durchgeführt werden. Die Hardy-Weinberg-Regel ist eine wichtige Grundlage, um A-priori-Wahrscheinlichkeiten zu bestimmen. Es wird demonstriert, wie sich gesunde Angehörige, Ergebnisse molekularer Tests und komplexe genetische Modelle berücksichtigen lassen und wie diese Parameter sich auf das Risiko auswirken. Als Beispiele für den autosomal-rezessiven Erbgang sind die zystische Fibrose (CF) und die infantile spinale Muskelatrophie (SMA) gewählt worden.

Schlüsselwörter

Autosomal-rezessiver Erbgang · Risikoberechnungen · Hardy-Weinberg-Regel · Zystische Fibrose · Infantile spinale Muskelatrophie

Risk calculation in autosomal recessive inheritance

Abstract

Genetic risk calculations are demonstrated for autosomal recessive diseases using Bayesian calculation tables. The Hardy-Weinberg law forms an important basis for the determination of a priori probabilities. We demonstrate how healthy relatives, molecular test results and complex genetic models affect the risk. Examples of autosomal recessive inheritance with cystic fibrosis (CF) and infantile spinal muscular atrophy (SMA) have been selected.

Keywords

Autosomal recessive heredity · Risk assessment · Hardy-Weinberg law · Cystic fibrosis · Spinal muscular atrophies of childhood

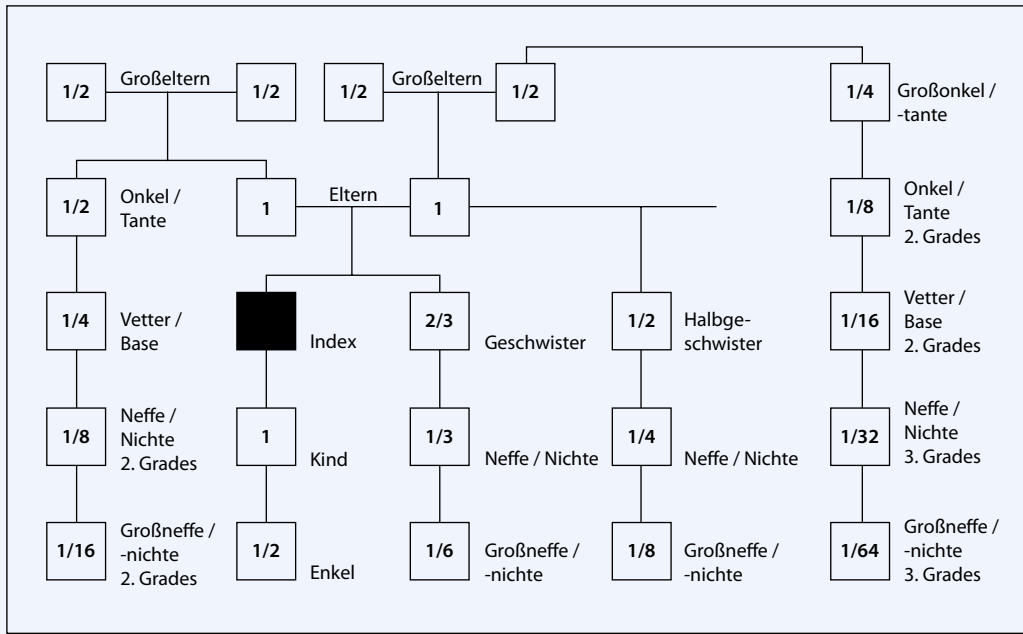


Abb. 3 ◀ Heterozygotenwahrscheinlichkeiten für gesunde Verwandte einer von einer autosomal-rezessiven betroffenen Person. (Nach [4])

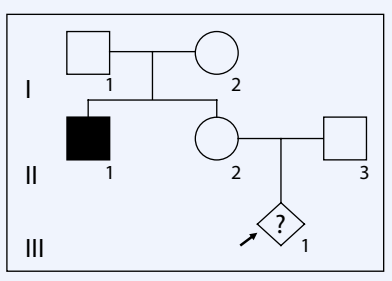


Abb. 4 ▲ Stammbaum. CF bei dem Indexpatienten, die gesunde Schwester möchte wissen, welches Erkrankungsrisiko für ihr Kind besteht

$$2pq \approx 2q = 2 \cdot 1/50 = 1/25$$

$$\text{Kind (III.1) erkrankt} = P(\text{Vater het}) \cdot P(\text{Mutter het}) \cdot 1/4 = 2/3 \cdot 1/25 \cdot 1/4 = 1/150 \approx 0,7\%$$

Ergebnis: Das Erkrankungsrisiko für ein Kind des ratsuchenden Paares liegt etwas unter 1%.

Beispiel 3

Mit welcher Wahrscheinlichkeit erkrankt das Kind einer gesunden Schwester eines CF-Patienten an CF, wenn der Ehepartner Vetter 1. Grades ist?

1. Stammbaum (■ Abb. 5)
2. Genetisches Modell: autosomal-rezessiver Erbgang mit 2 Allelen im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht:

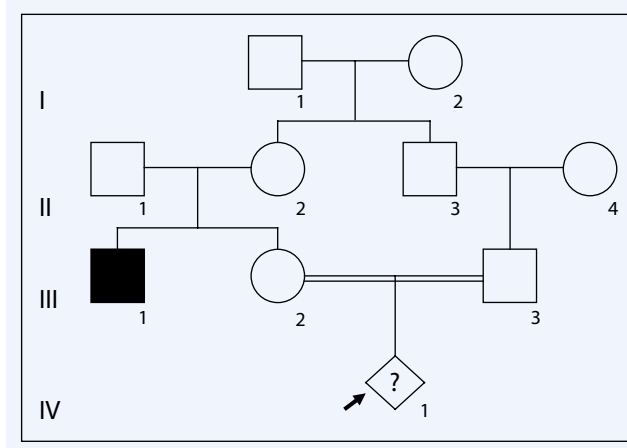


Abb. 5 ◀ Stammbaum. CF bei dem Indexpatienten, die gesunde Schwester möchte wissen, welches Erkrankungsrisiko für ihr Kind besteht. Ihr Ehepartner ist ein Vetter 1. Grades

a = Normalallel mit einer Frequenz p und

A = Defektallel mit einer Frequenz q keine Neumutation keine Phänokopien

3. Risikoberechnung: Ratsuchende (III.2) ist heterozygot = $2/3 \approx 0,67$ (■ Abb. 3) Ehepartner (III.3) der Ratsuchenden ist heterozygot = $1/4$ (■ Abb. 3) Kind (IV.1) erkrankt = $P(\text{Vater het}) \cdot P(\text{Mutter het}) \cdot 1/4 = 2/3 \cdot 1/4 \cdot 1/4 = 2/3 \cdot 1/4 \cdot 1/4 = 1/24 \approx 4,2\%$

Ergebnis: Ein Kind des ratsuchenden Paares hat eine Wahrscheinlichkeit von 4,2%, an CF zu erkranken.

Beispiel 4

Mit welcher Wahrscheinlichkeit erkrankt das Kind einer gesunden Schwester an CF, wenn der Ehepartner ein Vetter 1. Grades ist und beide bereits zwei gesunde Kinder haben?

Hat ein ratsuchendes Paar bereits gesunde Kinder, so sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass beide Elternteile heterozygot sind. Die Risikoberechnung muss daher mithilfe des Bayesschen Theorems berechnet werden.

1. Stammbaum (■ Abb. 6)
2. Genetisches Modell (s. Beispiel 3)
3. A-priori-Wahrscheinlichkeiten: Beide Eltern sind heterozygot = $2/3 \cdot 1/4 = 1/6$

Hier steht eine Anzeige.



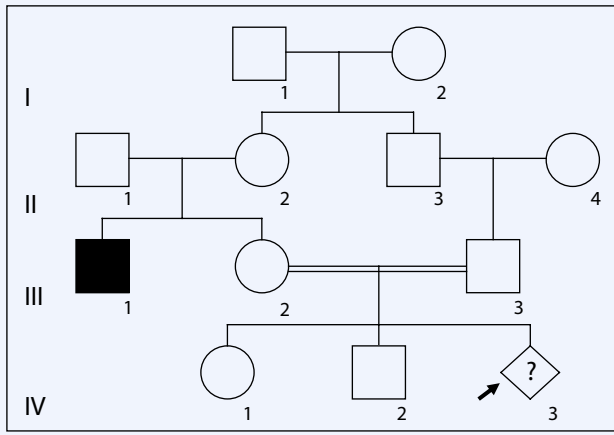


Abb. 6 ◀ Stammbaum. CF bei dem Indexpatienten, die gesunde Schwester möchte wissen, welches Erkrankungsrisiko für ihr Kind besteht. Sie hat bereits zwei gesunde Kinder und ihr Ehepartner ist ein Vetter 1. Grades

Tab. 1 Bayessches Rechentableau. Heterozygotenrisiko für CF bei der gesunden Schwester eines Patienten

	aa	aA	AA	Summe
A-priori-Wahrscheinlichkeit: Ratsuchende (II.2)	1/4	1/2	1/4	
Bedingte Wahrscheinlichkeit: II.2 gesund	1	1	0	
verbundene Wahrscheinlichkeit	1/4	1/2	0	3/4
A-posteriori-Wahrscheinlichkeit	1/4/3/4 = 1/3	1/2/3/4 = 2/3	0	

Tab. 2 Bayessches Rechentableau. Erkrankungswahrscheinlichkeit für ein Kind einer gesunden Schwester an CF, wenn der Ehepartner ein Vetter 1. Grades ist und beide bereits zwei gesunde Kinder haben

	Beide Eltern heterozygot	Beide Eltern homozygot normal oder höchstens ein Elter heterozygot	Summe
A-priori-Wahrscheinlichkeit	2/3 * 1/4 = 1/6	1 - 1/6 = 5/6	
Bedingte Wahrscheinlichkeit 2 gesunde Kinder	3/4 * 3/4 = 9/16	1	
Verbundene Wahrscheinlichkeit	9/96	5/6 = 80/96	89/96
A-posteriori-Wahrscheinlichkeit	9/89 ≈ 10%	80/89 ≈ 90%	
Erkrankungswahrscheinlichkeit für das nächste Kind 9/89 * 1/4 ≈ 2,5%			

Tab. 3 Bayessches Rechentableau. Schätzung der Heterozygotenwahrscheinlichkeit für CF bei der gesunden Schwester eines Patienten, wenn der Heterozygotentest negativ (Sensitivität 80%) ist

Testsensitivität	S = 0,8		Summe
	Heterozygot	Homozygot gesund	
A-priori-Wahrscheinlichkeit	0,67	0,33	
Bedingte Wahrscheinlichkeit Test neg.	1 - S = 0,20	1,00	
Verbundene Wahrscheinlichkeit	0,13	0,33	0,47
A-posteriori-Wahrscheinlichkeit	0,29	0,71	

- Beide Eltern sind nicht heterozygot, d. h. beide Eltern können homozygot normal sein oder nur ein Elternteil ist heterozygot, der andere ist homozygot normal = $1 - 1/6 = 5/6$.
4. Bedingte Wahrscheinlichkeit: das ratsuchende Ehepaar hat zwei gesunde Kinder, wenn beide Eltern heterozygot sind = $3/4 * 3/4 = 9/16$ wenn beide Eltern nicht heterozygot sind = 1
5. Bayessches Rechentableau (Tab. 2)
- Ergebnis: Durch die beiden gesunden Kinder sinkt das Erkrankungsrisiko für ein weiteres Kind von 4,2% (Beispiel 3) auf 2,5%.

Heterozygotentests

Im Beispiel 1 hat die gesunde Schwester des Indexpatienten eine Wahrscheinlichkeit von 2/3, heterozygot zu sein. Unter der Annahme einer Testsensitivität von 0,8, d. h. mit der zur Verfügung stehenden Methodik werden etwa 80% der Mutationen entdeckt, ist es wichtig zu wissen, wie groß die Restwahrscheinlichkeit bei einem negativem Heterozygotentest ist, dennoch heterozygot zu sein.

Beispiel 5: negativer Heterozygotentest

1. Stammbaum (Abb. 2)
2. Genetisches Modell: autosomal-rezessiver Erbgang mit 2 Allelen im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht: a = Normalallel mit einer Frequenz p und A = Defektallel mit einer Frequenz q keine Neumutation keine Phänokopien
3. Bayessches Tableau (Tab. 3)

Bei einem negativen Testergebnis mit einer Sensitivität von 80% beträgt das Restrisiko für die Ratsuchende, trotzdem heterozygot zu sein, noch 29%.

Wenn das A-priori-Risiko niedrig ist, hat ein negativer Test einen wesentlich geringeren Einfluss!

Spinale Muskelatrophie

Die infantile spinale Muskelatrophie (SMA) mit Lokalisation auf 5q13 wird autosomal-rezessiv vererbt und durch Mutationen im SMN1-Gen verursacht. Die Region um das SMN1-Gen hat sich im Laufe der Evolution beim Menschen dupliziert und liegt spiegelbildlich vor, sodass mehrere Gene als Pseudogene vorhanden sind (Abb. 7).

Für die SMA kann folgendes genetisches Modell erstellt werden (die Genfrequenzangaben sind Schätzungen aus der Literatur):

autosomal-rezessiver Erbgang mit 2 Normalallelen (Abb. 8) und 3 Defektallelen (Abb. 9):

b = Normalallel mit einer SMN1-Kopie (Genfrequenz = 0,951)

c = Normalallel mit 2 SMN1-Kopien
(Genfrequenz = 0,034)
 A = Defektallel mit einer Deletion des Exon 7 bzw. Exon 7 und 8 des SMN1-Gens (Genfrequenz = 0,0142)
 D = Defektallel mit einer Punktmutation im SMN1-Gen (Genfrequenz = 0,0003)
 G = Defektallel mit einer Deletion des gesamten SMN1-Gen (Genfrequenz = 0,0005)
 Es liegt ein Hardy-Weinberg-Gleichgewicht vor
 Neumutationen sind möglich
 Selektion ist vorhanden
 keine Phänokopien

Diese 5 Allele können folgende Genotypen in der Bevölkerung bilden

(**Abb. 10, 11, 12**):

- Homozygot-gesund und compound-heterozygot-gesund
 - bb (MLPA: 2 SMN1-Kopien) (Genotypfrequenz = 0,9044)
 - bc (MLPA: 3 SMN1-Kopien) (Genotypfrequenz = 0,0647)
 - cc (MLPA: 4 SMN1-Kopien) (Genotypfrequenz = 0,0012)
- Heterozygot-gesund
 - bA (MLPA: 1 SMN1-Kopie) (Genotypfrequenz = 0,0270)
 - bD (MLPA: 2 SMN1-Kopien) (Genotypfrequenz = 0,0006)
 - bG (MLPA: 1 SMN1-Kopie) (Genotypfrequenz = 0,0010)
 - cA (MLPA: 2 SMN1-Kopien) (Genotypfrequenz = 0,0010)
 - cD (MLPA: 3 SMN1-Kopien) (Genotypfrequenz = 0,00002)
 - cG (MLPA: 2 SMN1-Kopien) (Genotypfrequenz = 0,00003)
- Homozygot-krank und compound-heterozygot-krank
 - AA (MLPA: 0 SMN1-Kopien) (Genotypfrequenz = 0,00020)
 - AD (MLPA: 1 SMN1-Kopien) (Genotypfrequenz = 0,00001)
 - AG (MLPA: 0 SMN1-Kopien) (Genotypfrequenz = 0,00001)
 - DD (MLPA: 2 SMN1-Kopien) (Genotypfrequenz < 0,00001)
 - DG (MLPA: 1 SMN1-Kopie) (Genotypfrequenz < 0,00001)
 - GG (MLPA: 0 SMN1-Kopien) (nicht lebensfähig) (Genotypfrequenz = 0,00010)

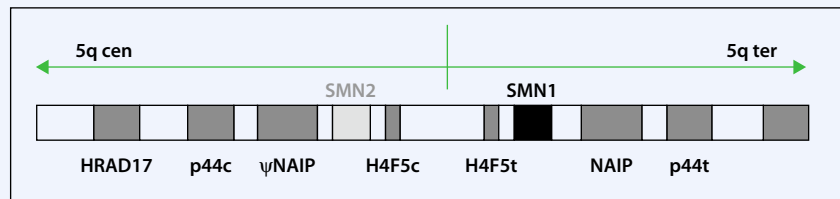


Abb. 7 ▲ SMN-Region (Chromosom 5q13)

Allel	SMN1	Inzidenz
	1-Kopie	0,951
	2-Kopien	0,034
Normal-Allele	$p = b + c$	0,985

Abb. 8 ▲ Normalallele im SMN1-Gen

Allel	SMN1	Inzidenz
	0-Kopien	0,0142
	1-Kopie	0,0003
 (unter Einbeziehung benachbarter DNA-Abschnitte einschließlich der SMN2-Kopien)	0-Kopien	0,0005
Defekt-Allele	$q = A + D + G$	0,0150

Abb. 9 ▲ Defektallele im SMN1-Gen

Genotypen	Allele	SMN1
	bb	2-Kopien
	bc	3-Kopien
	cc	4-Kopien

Abb. 10 ▲ Genotypen der gesunden Homozygoten und der gesunden Compound-Heterozygoten für SMA

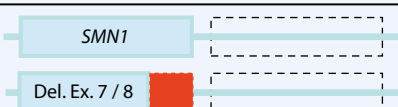
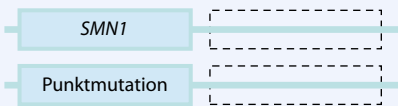
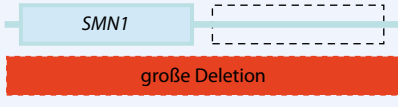

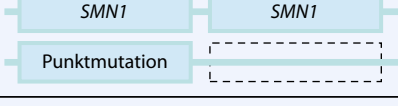
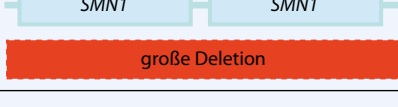
Genotypen	Allele	SMN1
 SMN1 Del. Ex. 7 / 8	bA	1-Kopie
 SMN1 Punktmutation	bD	2-Kopien
 SMN1 große Deletion	bG	1-Kopie
 SMN1 SMN1 Del. Ex. 7 / 8	cG	2-Kopien
 SMN1 SMN1 Punktmutation	cD	3-Kopien
 SMN1 SMN1 große Deletion	cG	2-Kopien

Abb. 11 ▲ Genotypen der gesunden Heterozygoten für SMA

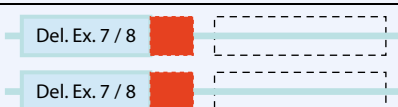
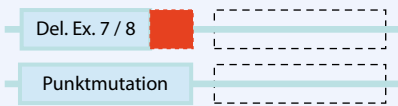
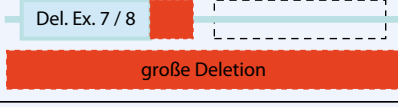
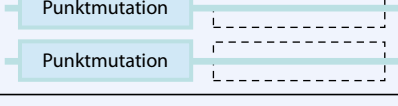
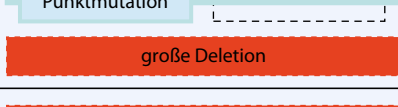
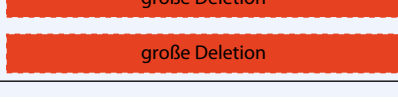
Genotypen	Allele	SMN1
 Del. Ex. 7 / 8 Del. Ex. 7 / 8	AA	0-Kopien
 Del. Ex. 7 / 8 Punktmutation	AD	1-Kopie
 Del. Ex. 7 / 8 große Deletion	AG	0-Kopien
 Punktmutation Punktmutation	DD	2-Kopien
 Punktmutation große Deletion	DG	1-Kopie
 große Deletion große Deletion	GG (nicht lebensfähig)	0-Kopien

Abb. 12 ▲ Genotypen der kranken Homozygoten und der kranken Compound-Heterozygoten für SMA

Zusätzlich zu den aufgeführten erkrankten Homozygoten und Compound-Heterozygoten gibt es Personen mit einem homozygoten Verlust von *SMN1*, die nicht erkranken.




Bei der molekulargenetischen Diagnostik von SMA wird heutzutage in der Regel MLPA („multiplex ligation-dependent probe amplification“) eingesetzt. Mithilfe von MLPA kann jedoch nur die Anzahl der *SMN1*- und *SMN2*-Kopien gemessen werden, Punktmutationen werden nicht erfasst. Daher muss berücksichtigt werden, dass in einigen Fällen der Befund zweideutig sein kann. Liegen bei einer gesunden Person 2 *SMN1*-Kopien vor, so kann diese Person folgende Genotypen haben:

2 *SMN1*-Kopien:

- homozygot normal, gesund (bb): 99,8%;
- heterozygot, gesund (cA): 0,1%;
- heterozygot, gesund (bD): 0,1%;
- heterozygot, gesund (cG): 0,0%.

Daraus folgt, dass auch in der nicht vorbelasteten Normalbevölkerung eine Person mit 2 *SMN1*-Kopien heterozygot für SMA sein kann, das Risiko ist jedoch sehr gering. Sollte jedoch ein naher Angehöriger an SMA erkrankt sein, ändern sich diese Restrisiken sehr deutlich, wie im Beispiel 6 dargestellt ist.

Beispiel 6: Heterozygotentest bei einer gesunden Schwester eines SMA-Patienten

1. Stammbaum (analog  Abb. 2)
2. Genetisches Modell: autosomal-rezessiver Erbgang mit 2 Normalallelen und 3 Defektallelen im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht ( Abb. 8 und 9) keine Neumutation keine Phänokopien
3. Molekulargenetik: Indexpatient hat 0 *SMN1*-Kopien Ratsuchende hat 2 *SMN1*-Kopien Eltern sind nicht untersucht
4. Risikoberechnung: Im Bayesschen Tableau ( Tab. 4) wird berücksichtigt, dass die nicht untersuchten Eltern auch ein Normalallel mit 2 *SMN1*-Kopien haben könnten, sodass die Ratsuchende auch mit

2 SMNI-Kopien heterozygot für SMA sein kann.

Wenn der Vater den Genotyp bA (Normalallel mit 1 SMNI-Kopie und Deletion Exon 7 und/oder 8 mit 0 SMNI-Kopien) hat, kann die Mutter folgende Genotypen haben:

bA (Normalallel mit 1 SMNI-Kopie und Deletion Exon 7 und/oder 8 mit 0 SMNI-Kopien)

bG (Normalallel mit 1 SMNI-Kopie und Große-Deletion mit 0 SMNI-Kopien)

cA (Normalallel mit 2 SMNI-Kopien und Deletion Exon 7 und/oder 8 mit 0 SMNI-Kopien)

cG (Normalallel mit 2 SMNI-Kopien und Große-Deletion mit 0 SMNI-Kopien)

Hat der Vater den Genotyp bG (Normalallel mit 1 SMNI-Kopie und Große-Deletion mit 0 SMNI-Kopien), kann die Mutter nur bA oder cA haben, da Fruchtanlagen mit einer homozygoten großen Deletion (GG) embryonal letal sind. Entsprechendes gilt, wenn der Vater den Genotyp cA (Normalallel mit 2 SMNI-Kopien und Deletion Exon 7 und/oder 8 mit 0 SMNI-Kopien) bzw. cG (Normalallel mit 2 SMNI-Kopien und Große-Deletion mit 0 SMNI-Kopien) hat. Sobald ein Elternteil ein Normalallel mit 2 SMNI-Kopien hat, sind gesunde Nachkommen mit 2 SMNI-Kopien heterozygot für SMA.

Sollte vom Indexpatienten kein molekulargenetischer Befund vorliegen, sodass er z. B. auch compound-heterozygot (ad=Deletion – Punktmutation) sein könnte, steigt das Heterozygotenrisiko der gesunden Schwester mit 2 SMNI-Kopien auf etwa 15%.

Blutsverwandtschaft

Für durchschnittlich drei schwere autosomal-rezessive Erbkrankheiten ist jede Normalperson heterozygot [2], daher haben blutsverwandte Ehepaare, auch wenn in der Familie keine Vorbelastung besteht, ein höheres Risiko, ein Kind mit einer autosomal-rezessiven Erbkrankheit zu bekommen, da die Ratsuchenden von einem gemeinsamen Vorfahren jeweils eine Ko-

Tab. 4 Bayessches Rechentableau. Schätzung der Heterozygotenwahrscheinlichkeit für SMA bei der gesunden Schwester eines Patienten, wenn mit MLPA zwei normale SMN1-Kopien nachgewiesen worden sind

Vater	bA					bG	
	0,0270					0,0010	
Mutter	bA	bG	cA	cG	bA	cA	
	0,0270	0,0010	0,0010	0,00003	0,0270	0,0010	
Kind SMA (0 Kopien)	AA	AG	AA	AG	AA	AG	
	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	
Ratsuchende (2 Kopien)	bb	bb	cA	cA	bb	cG	
	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	
Verbundene Wahrscheinlichkeit	4,6E-05	1,6E-06	1,6E-06	5,7E-08	1,6E-06	5,7E-08	
Vater	cA				cG		
	0,0010				0,00003		
Mutter	bA	bG	cA	cG	bA	cG	
	0,0270	0,0010	0,0010	0,00003	0,0270	0,0010	
Kind SMA (0 Kopien)	AA	AG	AA	AG	aG	aG	
	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	
Ratsuchende (2 Kopien)	cA	cG	cA	cA/cG	cA	cA/cG	
	0,25	0,25	0,5	0,5	0,25	0,5	
Verbundene Wahrscheinlichkeit	1,6E-06	5,7E-08	1,2E-07	4,1E-09	5,7E-08	4,1E-09	
Summe der verbundenen Wahrscheinlichkeiten = 5,2E-05;							
Ratsuchende (2 SMN1-Kopien) ist heterozygot für SMA = 0,07 = 7%.							

Tab. 5 Risiko in Verwandtenehen ohne Vorgeschichte

Verwandtschaftsbeziehung	R	Wahrscheinlichkeit für ein betroffenes Kind bei einer mittleren Anzahl n unabhängiger Genorte mit Heterozygotie für eine schwere rezessive Krankheit			
		n=1	n=2	n=3	n=4
Geschwister	1/2	1/8	1/4	3/8	1/2
Halbgeschwister; Onkel/Nichte; Tante/Neffe	1/4	1/16	1/8	3/16	1/4
Cousin/Cousine 1. Grades	1/8	1/32	1/16	3/32	1/8
Cousin/Cousine mit Generationenverschiebung	1/16	1/64	1/32	3/64	1/16
Cousin/Cousine 2. Grades	1/32	1/128	1/64	3/128	1/32

pie desselben Allels mit einer „Krankheitsmutation“ ererbt haben können.

Dieses Risiko ist abhängig von der Verwandtschaftsbeziehung der beiden Partner und der Anzahl der heterozygoten Genorte. Die Verwandtschaftsbeziehung kann mithilfe des Verwandtschaftskoeffizienten R dargestellt werden, der die Wahrscheinlichkeit beschreibt, dass verwandte Personen dieselbe Kopie eines Allels von gemeinsamen Vorfahren tragen.

Der Verwandtschaftskoeffizient R wird nach folgender Formel berechnet:

$$R = (1/2)^{n1(Partner1)+n1(Partner2)} + (1/2)^{n2(Partner1)+n2(Partner2)}$$

wobei n1(Partner1) die Anzahl der Generationsschritte vom Partner1 zum gemeinsamen Vorfahren1 und n2(Partner1) die Anzahl der Generationsschritte vom Partner1 zum gemeinsamen Vorfahren2 ist, sowie n1(Partner2) die Anzahl der Generationsschritte vom Partner2 zum gemeinsamen Vorfahren1 und n2(Partner2) die Anzahl der Generationsschritte vom Partner2 zum gemeinsamen Vorfahren2 ist (■ **Abb. 13** für Vetter-Basen 1. Grades).

Die Wahrscheinlichkeit für ein verwandtes Paar, ein Kind mit einer autosomal-rezessiven Erbkrankheit zu bekommen, beträgt demnach (wobei n die Anzahl der heterozygoten Gene ist):

$$P_{\text{Kind krank}} = R * \frac{N}{4}$$

Genetische Grundlagen der Lungenfunktion untersucht

Lungenerkrankungen, wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und Asthma, zählen zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Ihre Ursachen sind bis heute vielfach nicht bekannt, die Heilung nicht möglich.

Einem Team von internationalen Wissenschaftlern ist es nun gelungen, dem Verständnis von Lungenfunktion und Lungengesundheit ein Stück näher zu kommen. Die bisher größte epidemiologische Studie zur Lungenfunktion wurde von den Konsortien SpiroMeta und CHARGE durchgeführt, an denen 175 internationale Forscher, darunter auch Wissenschaftler des Helmholtz Zentrums München, beteiligt sind. Für die Studie wurden bei über 48.000 Individuen je 2,5 Millionen genetische Varianten untersucht und in unabhängigen Kohorten in über 46.000 Teilnehmern verifiziert. 16 häufig vorkommende genetische Varianten, die direkten Einfluss auf die Lungenfunktion haben, konnten die Forscher identifizieren. Aus den Erkenntnissen sollen nun die Entstehungsmechanismen der Erkrankungen und konkrete Ansätze für Therapie und Prävention erarbeitet werden.

Literatur:

Artigas MS, Loth DW, Wain LV et al (2011) Genome-wide association and large-scale follow up identifies 16 new loci influencing lung function. *Nature Genetics*, doi 10.1038/ng.941

Quelle: Helmholtz Zentrum München, www.helmholtz-muenchen.de

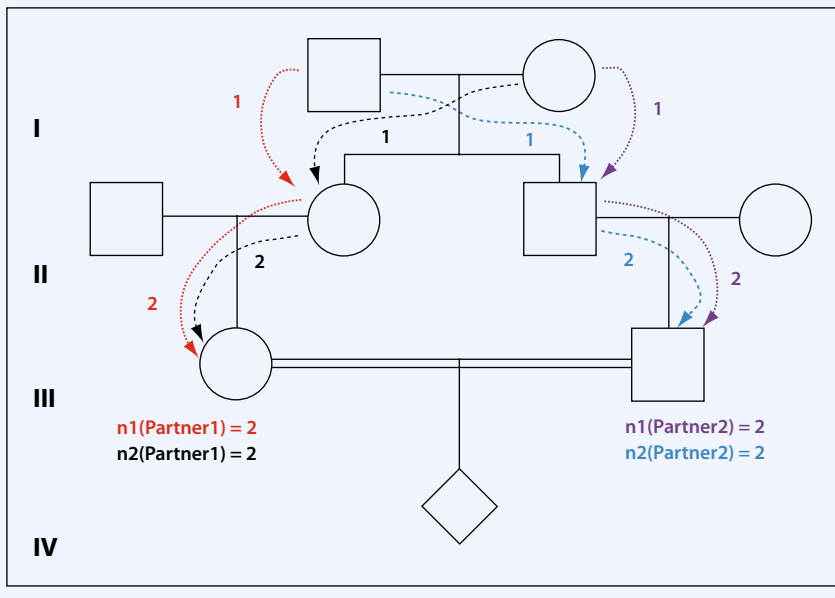


Abb. 13 ▲ Bestimmung des Verwandtschaftskoeffizienten bei Vetter-Basen:
 $R = (1/2)^{2+2} + (1/2)^{2+2} = 1/16 + 1/16 = 1/8$

In **Tab. 5** sind diese Risiken für verschiedene Verwandtschaftsbeziehungen und für n von 1 bis 4 aufgeführt.

Der Inzuchtkoeffizient (F) beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person, die für ein Gen homozygot ist, beide Allele dieses Gens von einem einzigen, gemeinsamen Vorfahren der Eltern geerbt hat, wobei der Inzuchtkoeffizient (F) dem halben Verwandtschaftskoeffizienten (R) entspricht.

Fazit für die Praxis

Die genetische Risikoeinordnung bei autosomal-rezessiven Erkrankungen hat unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Fortschritte eine zunehmende Bedeutung, nicht nur für die Anverwandten von Betroffenen, sondern auch für deren Partner. Anhand von in der genetischen Praxis häufig anzutreffenden Beratungssituationen lässt sich darstellen, zu welchen unterschiedlichen Ergebnissen Risikoberechnungen kommen können. Dies wird in der genetischen Beratung und molekulargenetischen Befundung nicht ausreichend berücksichtigt. Trotz oder gerade beim Einsatz von molekulargenetischen Testverfahren kann eine Risikoberechnung erforderlich sein, um eine exakte Beurteilung abgeben und damit weitere Entscheidungen im

Sinne eines Kaskadenscreenings treffen zu können.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. T. Grimm
 Abteilung für Medizinische Genetik
 im Institut für Humangenetik
 Universität Würzburg, Biozentrum
 Am Hubland, 97074 Würzburg
 tgrimm@biozentrum.uni-wuerzburg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Aichinger E, Grimm T (2008) 100 Jahre Hardy-Weinberg-Gleichgewicht. *Med Genet* 20:276–281
2. Bell CJ, Dinwiddie DL, Miller NA et al (2011) Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing. *Sci Transl Med* 3:65ra4
3. Bickeböller H, Fischer C (2007) Einführung in die Genetische Epidemiologie. Springer, Heidelberg
4. Fuhrman W, Vogel F (1982) Genetische Familienberatung, 3. Aufl. Springer, Heidelberg
5. Hardy GH (1908) Mendelian proportions in a mixed population. *Science* 28:49
6. Stern C (1943) The Hardy-Weinberg law. *Science* 97:137–138
7. Weinberg W (1908) Über den Nachweis der Vererbung beim Menschen. *Jahrbuch des Vereines für vaterländische Naturkunde in Württemberg* 64:369–382
8. Yule GU (1902) Mendel's laws and their probable relation to intra-racial heredity. *New Phytol* 1:222–238