

medgen 2011 · 23:373–376
 DOI 10.1007/s11825-011-0294-8
 Online publiziert: 14. Oktober 2011
 © Springer-Verlag 2011

T. Grimm¹ · C. Fischer²

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

² Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg

Risikoberechnungen beim X-chromosomal rezessiven Erbgang

In der genetischen Beratung bereitet der rezessive X-chromosomale Erbgang häufig Probleme, da einerseits die heterozygoten Frauen i. d. R. keine klinischen Symptome zeigen und andererseits sporadische Fälle auch durch Neumutationen entstehen können, also die Mutter nicht heterozygot sein muss. Von den Nachkommen einer heterozygoten Frau erkranken 50% der Söhne und von den Töchtern sind wiederum 50% heterozygot (■ **Abb. 1**).

Da sich i. d. R. heterozygote Frauen klinisch nicht von homozygot gesunden Frauen unterscheiden lassen, ist es oft in Beratungssituationen erforderlich, mithilfe der Bayesschen Formel die Heterozygotenwahrscheinlichkeit auszurechnen. Beim Erstellen des genetischen Modells sollte man das Mutations-Selektions-Gleichgewicht nach Haldane [8] hinzuziehen.

Mutations-Selektions-Gleichgewicht für X-chromosomal letale Erkrankung

Für die Muskeldystrophie Duchenne (DMD) beobachtet man weltweit etwa konstante Inzidenzen und es wird angenommen, dass für DMD ein Mutations-Selektions-Gleichgewicht besteht. Ganz allgemein kann man daher unter dieser Annahme den Anteil der Patienten und den Anteil der heterozygoten Überträgerinnen als ein Vielfaches der Mutationsrate ausdrücken [8]. Zur Vereinfachung wird angenommen, dass die Mutationsraten in der Spermatogenese (v) und in der Oogenese (u) identisch sind ($\mu = u = v$; $k = v/u = 1$; ■ **Tab. 1**).

Die Daten in der ■ **Tab. 1** zeigen, dass für jede Frau aus einer Population die A-priori-Wahrscheinlichkeit, heterozygot für eine X-chromosomal rezessive, leta-

le Erbkrankheit Überträgerin zu sein, das Vierfache der Mutationsrate (μ) beträgt. Weiterhin ergibt sich, dass 1/3 der Patienten (ohne weitere Informationen in der Familie) Neumutationen und 2/3 von der Mutter ihre Mutation geerbt haben.

X-chromosomale rezessive Vererbung am Beispiel der Muskeldystrophie Duchenne

Die häufigste X-chromosomale rezessive Krankheit ist die DMD. Sie hat eine Inzidenz von $3 \cdot 10^{-4}$ unter männlichen Neugeborenen. Heterozygote Frauen zeigen i. d. R. keine klinischen Symptome und betroffene Jungen reproduzieren nicht, daher ist diese Krankheit genetisch letal.

In dem Beispiel (■ **Abb. 2**) fragen die mütterliche Tante (II.4) und die väterliche Tante (II.1) eines Indexpatienten nach

Gameten der Eltern		Vater gesund	
		X_a	Y
Mutter gesund (heterozygot)	X_a	$X_a X_a$ gesund Töchter	$X_a Y$ gesund Söhne
	X_A	$X_a X_A$ gesund (heterozygot)	$X_A Y$ krank

Abb. 1 ▲ Punnett-Quadrat, X-chromosomaler rezessiver Erbgang (a Normalallel; A Defektallel)

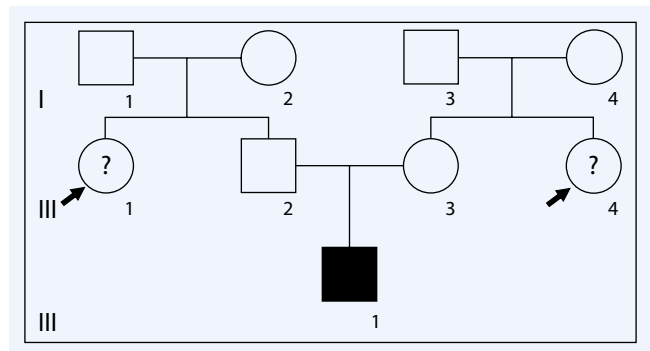


Abb. 2 ▲ Stammbaum einer Familie mit einem DMD-Patienten. Die Schwestern der Eltern des Indexpatienten (II.1 und II.4) fragen um Rat, mit welcher Wahrscheinlichkeit sie heterozygot sind

Tab. 1 Herleitung des Zusammenhangs zwischen Inzidenz und Neumutationsrate

Heterozygote	Betroffene Jungen	
A	B	Generation n
1/2 A	1/2 A	Vererbung durch die heterozygote Mutter
2 μ	μ	Neumutation
1/2 A+2 μ	1/2 A+μ	Generation n+1

Annahme eines Mutations-Selektions-Gleichgewichts (Generation n = Generation n+1)
 $A=1/2 A+2 \mu$
 $A=4 \mu$ und $B=3 \mu$

A Inzidenz der Heterozygoten, B Inzidenz der Patienten.

Tab. 2 Berechnung der Heterozygotenwahrscheinlichkeit

I.4	Konduktorin (C)		Nichtkonduktorin (NC)					
	4 μ		1-4 μ ≈ 1					
II.3	C	NC	C	NC				
	1/2	1/2	2 μ	1-2 μ ≈ 1				
Patient III.1	1/2	μ	1/2	μ				
II.4	C	NC	C	NC	NC	C	NC	C
	1/2	1/2	1/2	1/2	1	2 μ	1	2 μ
Verbundene Wahrscheinlichkeit	1/2 μ	1/2 μ	μ ²	μ ²	μ	2 μ ²	μ	2 μ ²

A posteriori II.4(C) = $1/2 \mu / (1/2 \mu + 1/2 \mu + \mu + \mu) = 1/6 \approx 17\%$
(Werte mit μ² können beim Summieren vernachlässigt werden, da sie sehr klein sind.)

Tab. 3 Heterozygotenwahrscheinlichkeit einer Frau mit einem gesunden und einem DMD-Sohn

	C	NC
A-priori-Wahrscheinlichkeit	4 μ	1-4 μ ≈ 1
Bedingte Wahrscheinlichkeiten:		
gesunder Sohn	1/2	1
erkrankter Sohn	1/2	μ
Verbundene Wahrscheinlichkeit	μ	μ
A-posteriori-Wahrscheinlichkeit	$\mu / (\mu + \mu) = 1/2$	$\mu / (\mu + \mu) = 1/2$

Tab. 4 Mutations-Selektions-Gleichgewicht für X-chromosomal letale Erkrankungen bei geschlechtsspezifischen Neumutationsraten

Heterozygote	Betroffene Jungen	
A	B	Generation n
1/2 A	1/2 A	Vererbung durch die heterozygote Mutter
u+v	u	Neumutationen
1/2 A+u+v	1/2 A+u	Generation n+1

Annahme eines Mutations-Selektions-Gleichgewichts (Generation n = Generation n+1)
 $A=1/2 A+u+v$
 $A=2u+2v$ und $B=2u+v$

A Inzidenz der Heterozygoten, B Inzidenz der Patienten;
u Mutationsrate in der Oogenese; v Mutationsrate in der Spermatogenese.

Tab. 5 Heterozygotenwahrscheinlichkeit einer Frau mit einem betroffenen Sohn, bei dem eine Punktmutation im Dystrophin-Gen vorliegt (k_p = v/u = 5)

	C	NC
A-priori-Wahrscheinlichkeit	2u + 2v = 12 u	1 - (2u + 2v) ≈ 1
Bedingte Wahrscheinlichkeiten:		
erkrankter Sohn	1/2	u
Verbundene Wahrscheinlichkeit	u + v = 6u	u
A-posteriori-Wahrscheinlichkeit	$6u / (6u + u) = 6/7 \approx 86\%$	$u / (6u + u) = 1/7 \approx 14\%$

ihrer Heterozygotenwahrscheinlichkeit für DMD.

Aufgrund des angenommenen genetischen Modells ist klar, die väterliche Tante (II.1) kann nur aufgrund einer Neumutation Überträgerin sein, ihre Heterozygotenwahrscheinlichkeit geht daher gegen 0. Bei der mütterlichen Tante (II.4) hängt die Heterozygotenwahrscheinlichkeit davon ab, ob ihre Mutter (I.4) bereits Konduktorin ist, oder ob bei ihrer Schwester (II.3) oder bei ihrem Neffen (III.1) eine Neumutation stattgefunden hat. Ihre Heterozygotenwahrscheinlichkeit liegt daher zwischen 50% und 0%. Mithilfe der Bayesschen Formel kann diese Wahrscheinlichkeit genauer berechnet werden (Tab. 2).

Gesunde Söhne von möglichen Konduktorinnen beeinflussen das Heterozygotenrisiko. Betrachtet man nur den betroffenen Sohn, hat die Mutter eine Heterozygotenwahrscheinlichkeit von 67%. Der Einfluss eines zusätzlichen gesunden Sohnes wird im folgenden Beispiel gezeigt (Tab. 3): Das Heterozygotenrisiko der Ratsuchenden sinkt von 67% durch den einen gesunden Sohn auf 50%.

Es konnte gezeigt werden, dass die Mutationsraten im männlichen und weiblichen Geschlecht nicht gleich sind [1, 6]. Zusätzlich weiß man inzwischen, dass Deletionen häufiger in der Oogenese und Punktmutationen häufiger in der Spermatogenese entstehen [6]. Folglich muss das Mutations-Selektions-Gleichgewicht etwas differenzierter formuliert werden (Tab. 4).

Unter der Annahme, dass bei Punktmutationen die Mutationsrate in der Spermatogenese gegenüber der Oogenese 5-fach höher ist (k_p = v/u = 5; nach [6]), ergibt sich für die Mutter eines DMD-Patienten mit einer Punktmutation folgende Heterozygotenwahrscheinlichkeit (Tab. 5): Statt 67% liegt unter der Bedingung einer Punktmutation beim Indexpatienten die Heterozygotenwahrscheinlichkeit der Mutter bei 86%.

Um 65% der Mutationen im Dystrophin-Gen sind jedoch Deletionen (d), die eher in der Oogenese entstehen (k_d = v/u = 0,385; nach [6]). Liegt beim Indexpatienten eine Deletion im Dystrophin-Gen vor, ergibt sich für die Mutter folgende Heterozygotenwahrscheinlich-

Tab. 6 Heterozyotenwahrscheinlichkeit einer Frau mit einem betroffenen Sohn, bei dem eine Deletion im Dystrophin-Gen vorliegt ($k_d = v/u = 0,385$)

	Konduktorin (C)	Nichtkonduktorin (NC)
A-priori-Wahrscheinlichkeit	$2u + 2v = 2,77 u$	$1 - (2u + 2v) \approx 1$
Bedingte Wahrscheinlichkeiten: erkrankter Sohn	1/2	u
Verbundene Wahrscheinlichkeit	$u + v = 1,385u$	u
A-posteriori-Wahrscheinlichkeit	$1,385u / (1,385u + u) = 1,385 / 2,385 \approx 58\%$	$u / (1,385u + u) = 1 / 2,385 \approx 42\%$

Tab. 7 Parameter für das genetische Modell der DMD

Inzidenz	$I = 0,000333$	
Anteil der		
Deletionen	$d = 0,650$	(den Dunnen et al., 1989 [2])
Duplikationen	$o = 0,070$	(Nach White et al., 2002 [12])
„Punktmutationen“	$p = 1 - d - o = 0,280$	
Sex Ratio bei		
allen Mutationen ($k = v/u$)	$k = 1,100$	(Barbujani et al., 1990 [1])
Deletionen	$k_d = 0,385$	(Nach Grimm et al., 1994 [6])
Duplikationen	$k_o = 5,000$	(Nach Kawamura et al., 1997 [9])
Punktmutationen	$k_p = 5,000$	(Nach Grimm et al., 1994 [6])

Tab. 8 Odds Ratio der CK-Werte bei fraglichen DMD-Heterozygoten für verschiedene Normbereiche der CK-Bestimmungen bei Frauen^a

Odds Ratio	CK (IU/l bzw. $\mu\text{mol/l}$ s)				
	26–167	11–86	10–70	9–55	0,9–2,4
0,2	≤ 39	≤ 17	≤ 15	≤ 13	$\leq 1,14$
0,2	40–48	18–22	16–19	14–16	1,14–1,27
0,2	49–60	23–28	20–24	17–20	1,28–1,42
0,3	59–74	29–35	25–30	21–25	1,43–1,58
0,4	75–92	36–44	31–37	26–31	1,59–1,76
0,7	93–113	45–56	38–47	32–38	1,77–1,97
1,4	114–140	57–70	48–58	39–46	1,98–2,19
3,2	141–173	71–89	59–73	47–57	2,20–2,44
8,2	174–214	90–112	74–91	58–70	2,45–2,72
24,0	> 215	> 112	> 91	> 70	$> 2,72$

^aDaten gelten nicht in der Schwangerschaft und nicht bei Frauen unter 16 Jahren; die unterschiedlichen Normbereiche sind methodenabhängig. CK Kreatinkinase, DMD Muskeldystrophie Duchenne.

Tab. 9 Heterozyotenwahrscheinlichkeit einer Frau mit einem DMD-Sohn, der eine Punktmutation hat, und mit normalen CK-Wert (51 IU/l; normal bis 167 IU/l)

	Konduktorin (C)	Nichtkonduktorin (NC)
A-priori-Wahrscheinlichkeit	12u	$1 - 12u \approx 1$
CK-Wert	0,2	1
1 kranker Sohn	1/2	u
Verbundene Wahrscheinlichkeit	1,2 u	u
A-posteriori-Wahrscheinlichkeit	$1,2 u / (1,2 u + u) = 1,2 / 2,2 \approx 55\%$	$u / (1,2 u + u) = 1 / 2,2 \approx 45\%$

CK Kreatinkinase, DMD Muskeldystrophie Duchenne.

medgen 2011 · 23:373–376
DOI 10.1007/s11825-011-0294-8
© Springer-Verlag 2011

T. Grimm · C. Fischer
**Risikoberechnungen
beim X-chromosomal
rezessiven Erbgang**

Zusammenfassung

Am Beispiel der Muskeldystrophie Duchenne werden Risikoberechnungen beim X-chromosomal rezessiven Erbgang mithilfe des Bayesschen Rechentableaus durchgeführt und dabei demonstriert, wie sich auch komplexe genetische Modelle berücksichtigen lassen und auf das Risiko auswirken.

Schlüsselwörter

X-chromosomaler Erbgang · Bayes-Theorem · Mutation · Mosaik · Muskeldystrophie Duchenne/Becker

**Risk calculation in autosomal
recessive inheritance**

Abstract

Using the example of Duchenne muscular dystrophy, risk calculations for X-linked recessive traits are performed using the Bayesian computation tableaux, demonstrating how to take even complex genetic models and their impact on the calculated risk into consideration.

Keywords

X-linked inheritance · Bayes theorem · Mutation · Mosaicism · Muscular dystrophy, Duchenne/Becker

keit (■ **Tab. 6**): Statt 67% liegt unter der Bedingung einer Deletion beim Indexpatienten die Heterozygotenwahrscheinlichkeit der Mutter bei 46%. Duplikationen, die etwa 7% aller Mutationen im Dystrophin-Gen ausmachen, entstehen eher in der Spermatogenese ($k_0 = 5$). In der ■ **Tab. 7** sind wichtige Parameter für das genetische Modell der DMD aufgeführt.

CK-Werte zur Berechnung der Heterozygotenwahrscheinlichkeit

Die Verteilung der Serumkreatinkinasewerte (CK-Werte) ist bei normalen Frauen anders als bei DMD-Überträgerinnen [10], daher können die CK-Werte als Information bei der Berechnung der Heterozygotenwahrscheinlichkeit eingesetzt werden. Die CK-Werte sind angenähert log-normal verteilt (■ **Tab. 8**):

Wie in ■ **Tab. 5** berechnet, hat die Mutter von einem DMD-Patienten, bei dem eine Punktmutation im Dystrophin-Gen vorliegt, eine Heterozygotenwahrscheinlichkeit von etwa 86%. Ist bei dieser Frau ein CK-Wert von 51 IU/l (der Normalwert liegt bei Kontrollen zwischen 26 und 167 IU/l) bestimmt worden, kann aus der ■ **Tab. 8** ein Odds-Wert von 0,2 entnommen werden, d. h. dass der bestimmte CK-Wert unter den Heterozygoten 0,2-mal wahrscheinlicher ist als unter Nichtheterozygoten. Dieser Wert kann als bedingte Wahrscheinlichkeit in die Berechnung der Heterozygotenwahrscheinlichkeit eingesetzt werden (■ **Tab. 9**):

Die Heterozygotenwahrscheinlichkeit dieser Frau sinkt aufgrund des normalen CK-Werts von 86% auf 55%.

Modellerweiterung

Um die Genetik der DMD angenähert richtig zu erfassen, muss das genetische Modell z. B. für das Keimzellmosaik erweitert werden. Es hat sich nämlich herausgestellt, dass Keimzellmosaik für DMD ein relativ häufiges Phänomen sind. Van Essen et al. [11] schätzen ein Wiederholungsrisiko von 20% (95%-KI: 10–30%) für Brüder von sporadischen Fällen mit dem Risikohaplotypen, wenn die Mutation bei der Mutter in Lymphozyten nicht nachgewiesen werden konnte. Barbujani et al. [1] vermuten anhand der größten pu-

blizierten Studie zu dieser Frage mit fast 2000 Familien, dass mindestens 10% der für sporadisch gehaltenen Fälle auf Mutationen zurückzuführen sind, die in einem frühen Stadium der Keimzellentwicklung entstanden. Grimm et al. [7] haben ein genetisches Modell entwickelt, welches ermöglicht, unter Einschluss des Keimzellmosaiks Risikoberechnungen durchzuführen. Zusätzlich wird noch berücksichtigt, dass die relative Fertilität (w) bei DMD gleich 0 und bei der Muskeldystrophie Becker (BMD) gleich 70% ist.

Mithilfe des erweiterten genetischen Modells können die meisten Situationen in DMD-/BMD-Familien bei einer Risikoberechnung berücksichtigt werden [3].

Ein Modell, das sowohl unterschiedliche Neumutationsraten bei Männern und Frauen als auch Deletionen und Punktmutationen sowie Keimzellmosaik berücksichtigt, ist von Grimm et al. [5] beschrieben worden. Das Risikoberechnungsprogramm RISCALW [4] berücksichtigt bis auf Duplikationen die wichtigsten Parameter des genetischen Modells der DMD/BMD.

Fazit für die Praxis

Genetische Beratungen von Familien mit einer X-chromosomalen Erbkrankheit erfordern i. d. R. vor der molekulargenetischen Diagnostik eine Abschätzung des Heterozygotenrisikos von gesunden Frauen. Selbst nach erfolgter molekulargenetischer Diagnostik gibt es noch seltene Situationen, in denen eine Risikoberechnung erforderlich ist. Bei diesen Berechnungen sollte darauf geachtet werden, dass das benutzte genetische Modell relativ gut die Wirklichkeit widerspiegelt.

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. Barbujani G, Russo A, Danieli GA et al (1990) Segregation analysis of 1885 DMD families: significant departure from the expected proportion of sporadic cases. *Hum Genet* 84:522–526
2. Den Dunnen JT, Grootsholten PM, Bakker E et al (1989) Topography of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) gene: FIGE and cDNA analysis of 194 cases reveals 115 deletions and 13 duplications. *Am J Hum Genet* 45:835–847
3. Fischer C, Gross W, Krüger J et al (2006) Modelling germline mosaicism and different new mutation rates simultaneously for appropriate risk calculations in families with Duchenne muscular dystrophy. *Ann Hum Genet* 70:237–248
4. Fischer C, Krüger J, Gross W (2006) RISCALW: a Windows program for risk calculation in families with Duchenne muscular dystrophy. *Ann Hum Genet* 70:249–253
5. Grimm T, Kress W, Meng G, Müller-Reible CR (2009) Muskeldystrophien Duchenne und Becker – Molekulargenetische Diagnostik und genetisches Modell. *Med Genet* 21:327–331
6. Grimm T, Meng G, Liechti-Gallati S et al (1994) On the origin of deletions and point mutations in Duchenne muscular dystrophy: most deletions arise in oogenesis and most point mutations result from events in spermatogenesis. *J Med Genet* 31:183–186
7. Grimm T, Müller B, Müller CR, Janka M (1990) Theoretical considerations on germline mosaicism in Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet* 27:683–687
8. Haldane JB (1935) The rate of spontaneous mutation of a human gene. *J Genet* 31:317–326
9. Kawamura J, Kato S, Ishihara T et al (1997) Difference of new mutation rates in dystrophin gene between deletion and duplication mutation in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku* 37:212–217
10. Keller H, Emery AEH, Spiegler AWJ et al (1996) Age effects on serum creatine kinase (SCK) levels in obligate carriers of Duchenne muscular dystrophy (DMD) and Becker muscular dystrophy (BMD) and its implication on genetic counselling. *Acta Cardiol* 8:27–34
11. Van Essen AJ, Abbs S, Baiget M et al (1992) Parental origin and germline mosaicism of deletions and duplications of the dystrophin gene: a European study. *Hum Genet* 88:249–257
12. White S, Kalf M, Liu Q et al (2002) Comprehensive detection of genomic duplications and deletions in the DMD gene, by use of multiplex amplifiable probe hybridization. *Am J Hum Genet* 71:365–374