

# Familienplanung und Genetik<sup>1</sup>

Hansjakob Müller, Patrick Imhasly, Margrit Leuthold

Die meisten Menschen kommen zum ersten Mal mit genetischen Untersuchungen in Kontakt, wenn sie im Rahmen einer Schwangerschaft genetische Risiken ausschliessen möchten. Es besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen mütterlichem Alter und dem Auftreten von Teilungsfehlern der Chromosomen (non-disjunction), der nach dem 35. Lebensjahr immer offensichtlicher wird (vgl. Tabelle 1 ↩). Daher werden in zahlreichen Ländern pränatale Chromosomenuntersuchungen angeboten, wenn eine Schwangere das Alter von 35 Jahren überschritten hat.

**Tabelle 1. Zusammenhang zwischen mütterlichem Alter und dem Risiko für eine kindliche Chromosomenstörung.**

Alter	Trisomie 21			alle AZ
	CVS	AZ	Geb.	
25	0,16%	0,11%	0,07%	0,35%
30	0,24%	0,16%	0,11%	0,43%
35	0,57%	0,39%	0,26%	0,81%
40	1,96%	1,32%	0,89%	2,16%
45	7,69%	5,26%	3,45%	8,37%

CVS: Zeitpunkt der Chorionbiopsie oder Fröhamniozentese (9.–14. Schwangerschaftswoche, Chorionvillus-Sampling). AZ: Zeitpunkt der Amniozentese (15.–20. Schwangerschaftswoche). Geb.: Zeitpunkt der Geburt.

Im Gegensatz zur Situation bei der Mutter spielt das Alter des Vaters bei der Entstehung von Chromosomenstörungen keine augenfällige Rolle. Bei seltenen monogenen Krankheiten wie der Achondroplasie (Minderwuchs), dem Marfan-Syndrom (Bindegewebsschwäche) oder dem Apert-Syndrom kann man einen – allerdings weniger ausgeprägten – väterlichen Alterseffekt beobachten, der auf Neumutationen in den Spermatozonen zurückzuführen ist. Die Spermatozonen eines 35jährigen Mannes haben etwa 260 Zellzyklen mehr durchlaufen als diejenigen eines 28jährigen. Sie haben daher ein deutlich grösseres Risiko, dass sich bei der DNA-Replikation Kopierfehler und damit auch Mutationen im Erbgut einschleichen könnten.

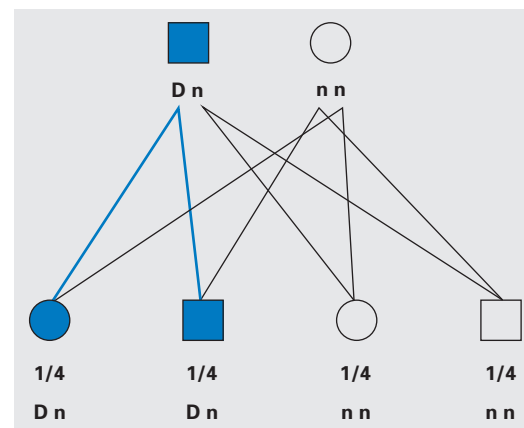
<sup>1</sup> Dieser Artikel gehört zu einer Artikelserie, die aus der Broschüre «Genetische Untersuchungen im medizinischen Alltag» der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften stammt. Die Broschüre kann bestellt werden unter mail@samw.ch.

## Belastung durch Strahlen und Medikamente

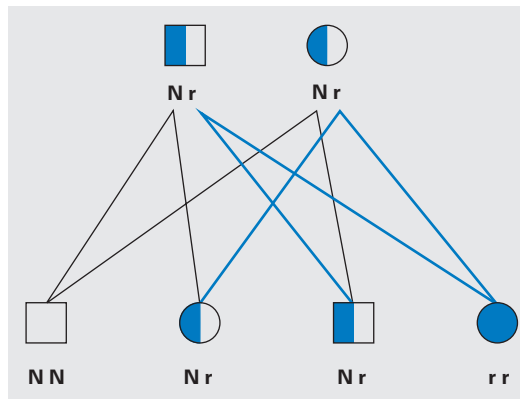
Anlass für eine Beratung durch den Arzt im Rahmen einer Familienplanung kann auch die Frage sein, ob eine früher verordnete Behandlung mit Strahlen oder Medikamenten ein Risiko für das Kind darstellen könnte. Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Strahlenbelastung, wie sie in der Diagnostik üblicherweise eingesetzt wird, weder über die Spermien noch über die Eizellen zu einem erhöhten genetischen Risiko für die Nachkommen führt. Zur Vermeidung von Schäden durch kumulative Dosen werden jedoch trotzdem Schutzmassnahmen angewandt. Überschätzt wird oft auch die Gefahr, dass eine Röntgenuntersuchung während der Schwangerschaft zu Fehlbildungen beim Kind führen könnte. Diesbezüglich gefährlicher sind Infektionen mit Röteln-Viren oder Toxoplasma-Erregern sowie auch die Einnahme von Medikamenten wie Retinoide in hohen Dosen, bestimmter Antikonvulsiva oder auch von Alkohol.

## Die wichtigsten Erbgänge

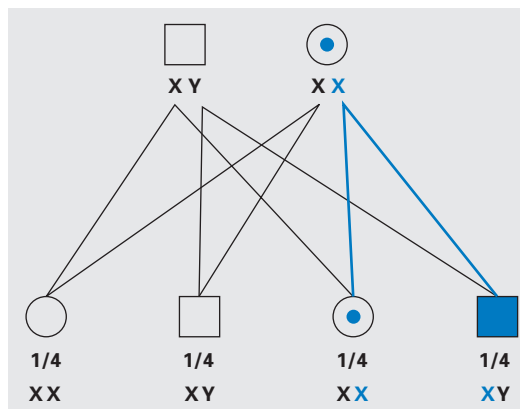
Monogene Merkmale werden nach den Mendelschen Regeln vererbt (vgl. Abbildung 1–3 ☑). Ein dominantes Merkmal macht sich bereits im heterozygoten Zustand bemerkbar, ein rezessives Merkmal nur dann, wenn beide Eltern ein mutiertes Gen an ein Kind weitergeben. Das Risiko für die Vererbung eines dominanten Merkmals oder einer Krankheit beträgt demnach in der Regel 50%, während 25% der Nachkom-



**Abbildung 1.** Autosomal-dominanter Erbgang. Träger der Erbkrankheit und des dafür verantwortlichen Gens D.



**Abbildung 2.**  
Autosomal-rezessiver Erbgang. Beide Eltern sind «gesund», jedoch Träger des gleichen fehlerhaften Gens.



**Abbildung 3.**  
Das fehlerhafte Gen sitzt auf einem X-Chromosom.

men von Heterozygoten ein rezessiv vererbtes Merkmal aufweisen.

Befindet sich das mutierte Gen auf dem X-Chromosom, so ist das Risiko für eine Übertragung dieses Gens zwischen Knaben und Mädchen unterschiedlich.

**Verwandtenehen**

Immer wieder kommt es vor, dass Cousin und Cousine den Arzt aufsuchen: Sie haben den Wunsch zu heiraten und Kinder zu haben, sind aber verunsichert, welches genetische Risiko ihre Blutsverwandschaft für die Nachkommen bedeutet. Ausserhalb von Mitteleuropa sind Ehen unter Verwandten relativ weit verbreitet, bei etwa

**Tabelle 2. Genetische Risiken bei Verwandtenehen: Körperliche und geistige Behinderung (einschliesslich frühkindlicher Sterblichkeit) unter den Nachkommen verwandter Eltern (Basisrisiko in der Bevölkerung ca. 3%)**

Elterliche Beziehung	Risiko
Verwandte 1. Grades (Vater-Tochter, Bruder-Schwester)	50%
Cousin-Cousine 1. Grades	6%
Cousin-Cousine 2. Grades	4%

20% der Weltbevölkerung stellen sie sogar die bevorzugte Form der Heirat dar. Das macht klar, dass die genetischen Risiken nicht so dramatisch hoch sein können, wie gerade in der westlichen Welt immer wieder befürchtet wird. Dennoch: Studien haben gezeigt, dass die gemeinsamen Nachkommen von Verwandten höhere genetische Risiken tragen als diejenigen von Nicht-Verwandten. Wie hoch dieses Risiko im Einzelfall ist, kann eine genetische Beratung abklären.

Extreme Ausmasse erreichen die genetischen Risiken nur bei Nachkommen aus inzestuösen Beziehungen von Vätern mit ihren Töchtern oder seltener von Geschwistern untereinander (siehe Tabelle 2). Bei Cousin und Cousine 1. Grades ist das Risiko für körperliche und geistige Behinderungen im Vergleich zum Risiko in der normalen Bevölkerung noch doppelt so gross.

Viele Ratsuchende sind unsicher darüber, ob die Verwandtenehe in der Schweiz überhaupt erlaubt ist. Verboten ist nur die Ehe zwischen Verwandten 1. und 2. Grades, also z.B. unter Geschwistern oder zwischen Eltern und Kindern. Wollen zum Beispiel Cousin und Cousine heiraten, gilt es, mit ein paar gezielten Fragen das genetische Risiko abzuschätzen: Sind alle Blutsverwandten normal gross, hören und sehen sie gut? Haben die Verwandten die normalen Schulen durchlaufen? Gibt es auffällige, seltene Krankheiten in der Verwandtschaft? Besteht eine gemeinsame Herkunft (z.B. gleicher Bürgerort) der beiden scheinbar nicht-blutsverwandten Eltern? Stammen die Ratsuchenden aus einer Bevölkerung, in der eine Erbkrankheit auffällig häufig auftritt? Wird eine dieser Fragen mit Ja beantwortet, ist es angezeigt, die Betroffenen für eine weitergehende Untersuchung an einen medizinischen Genetiker zu überweisen.

**Ethnische Herkunft**

Anders ist die Situation bei Verbindungen zwischen Menschen einer bestimmten ethnischen Herkunft. So ist zum Beispiel die beta-Thalassämie, eine erbliche Blutarmut, unter den Bevölkerungen von Mittelmeerländern wie Zypern oder Sardinien weit verbreitet. Die Sichelzellanämie ist bei Afrikanern häufig. Während die Laktasepersistenz im Dünndarm für Nordwesteuropäer typisch ist, kommt es bei Afrikanern und Asiaten nach Milchgenuss zu Durchfällen und anderen Beschwerden. Die Phenylketonurie ist in der Türkei recht häufig (1 auf 2500 Neugeborene), selten dagegen in Japan (weniger als 1 auf 200 000 Neugeborene). Die schwere degenerative Nervenkrankheit Tay-Sachs tritt in der ashkenasim-jüdischen Bevölkerung häufiger auf als anderswo. Entsprechend gross ist das Risiko für das Auftreten dieser Krankheit mit autosomal-rezessivem Erbgang bei Paaren dieser Herkunft. Hier ist eine genetische Beratung zu empfehlen.

## Mehrfache Spontanaborte und Unfruchtbarkeit

Eine genetische Beratung ist auch angebracht, wenn ein Paar drei oder mehr Fehlgeburten erlebt hat. Durchschnittlich eine von acht erkannten Schwangerschaften endet mit einem spontanen Abort. Als Ursache der Hälfte dieser Schwangerschaftsverluste werden Chromosomenstörungen angenommen, vor allem wenn sie sich im ersten Drittel der Schwangerschaft ereignen. Meistens handelte es sich dabei um Trisomien (Verdreifachung eines einzelnen Chromosoms), um den Verlust eines Geschlechtchromosoms (Turner-Syndrom) oder um Triploidien (Verdreifachung des ganzen Chromosomensatzes). Allerdings entstehen diese Anomalien jeweils neu, und das Risiko einer Wiederholung bei der nächsten Geburt ist kaum erhöht. Eine Chromosomenuntersuchung bei beiden Eltern kann hier Klarheit schaffen. Bei etwa 5% der Paare, die drei Spontanaborte hatten, findet man bei einem Partner eine balancierte strukturelle Chromosomenaberration.

Gegen 15% aller Paare sind ungewollt kinderlos. Mehrere Ursachen, darunter auch genetische, können dafür verantwortlich sein. Chromosomenstörungen und einzelne mutierte Gene führen zu Erbkrankheiten, welche ebenfalls die Fruchtbarkeit einschränken können (Klinefelter-Syndrom, Zystische Fibrose, myotone Dystrophie, spinobulbäre Muskelatrophie, Kartagener-Syndrom und viele andere) oder die nur die Fortpflanzung beeinträchtigen. So werden bei unfruchtbaren Männern weit häufiger Chromosomenanomalien festgestellt als in der Gesamtbevölkerung. Mehr als 95% der Patienten mit Zystischer Fibrose (CF) sind unfruchtbar, ebenso ein grosser Teil der Patientinnen. Einzelne Varianten des CF-Gens führen nur zu einem isolierten Defekt der Samenleiter. Der Verlust eines umschriebenen, kleinen Segmentes auf dem Y-Chromosom ist mit einer fehlenden oder schwer gestörten Samenbildung assoziiert. Das Wissen um die Gene, die für die Fruchtbarkeit verantwortlich sind, wird dank des Genom-Projektes in den nächsten Jahren beachtlich zunehmen.

Korrespondenz:  
Dr. Margrit Leuthold  
Schweizerische Akademie der  
Medizinischen Wissenschaften  
Petersplatz 13  
CH-4051 Basel  
[mail@samw.ch](mailto:mail@samw.ch)