

Kennzeichen Mendel'scher Erbgänge

Nach der in der Meiose erfolgten Aufteilung (Segregation) erhält jede Gamete einen haploiden Chromosomensatz, also jeweils ein Allel eines Gens. In der Zygote wird der diploide Chromosomensatz wiederhergestellt. An den beiden homologen Ausgaben eines Gens auf jedem der beiden Chromosomen kann man unterscheiden, ob die beiden Allele gleich oder verschieden sind. Sind sie gleich, ist dieser Genlocus *homozygot*; sind sie verschieden, ist er *heterozygot*. Dieser Unterschied wird als *Genotyp* bezeichnet. Allele (verschiedene Ausgaben eines Gens an demselben Genlocus), die sich in heterozygotem Zustand in ihrer Wirkung auf das Erscheinungsbild (*Phänotyp*) beobachtbar auswirken, sind *dominant*. Allele, die sich nur im homozygoten Zustand auf den Phänotyp auswirken, sind *rezessiv*.

Daraus ergeben sich bei der Transmission über die Gameten zur Zygote bestimmte Regelmäßigkeiten, wie 1865 zuerst von Gregor Mendel für Autosomen erkannt: Allele mit dominanter Wirkung auf den Phänotyp lassen die 1:1 Verteilung in der nächsten Generation erkennen. Dies ist ein autosomal-dominanter Erbgang. Allele, die eine Wirkung auf den Phänotyp nur im homozygoten Zustand zeigen, lassen dies in der nächsten Generation nur in einem Verhältnis von 1 von 4 (25%) erkennen. Dies ist ein autosomal-rezessiver Erbgang.

Ein X-chromosomaler Erbgang (von Mendel nicht beschrieben) bezieht sich auf alle auf dem X-Chromosom liegenden Genloci. Männliche Individuen mit nur einem X-Chromosom sind *hemizygot*, weibliche Individuen mit zwei X-Chromosomen sind entweder homozygot oder heterozygot. Aus diesen Zusammenhängen ergeben sich bestimmte Charakteristika für jeden der drei Erbgänge.

Die Begriffe dominant und rezessiv sind ein Attribut des Phänotyps (d.h. im klinischen Sinne Krankheitsmanifestation). Sie sind von der Beobachtungsgenauigkeit abhängig und haben keine fundamentale biologische Bedeutung. Sie bilden aber ein für die Praxis verwendbares Einteilungsprinzip, weil die Feststellung eines Erbgangs eine zuverlässige Aussage über die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Auftretens einer Krankheit in einer Familie erlaubt. Die Gene selber sind nicht dominant oder rezessiv.

Autosomal-dominante Vererbung zeigt folgende Merkmale für Krankheiten, die auf einer krankheitsauslösenden Veränderung (Mutation) eines einzelnen Gens beruhen:

- (1) Ein erkranktes Individuum hat einen erkrankten Elternteil, wenn es sich nicht um eine neue Mutation handelt oder die Penetranz vermindert ist,
- (2) ein erkranktes Individuum hat im Durchschnitt 50 % normale und 50 % erkrankte Nachkommen (dies ist aber bei kleiner Kinderzahl häufig nicht erkennbar),
- (3) nicht-erkrankte Kinder eines erkrankten Elternteils haben selber keine erkrankten Nachkommen (bei vollständiger Penetranz),
- (4) männliche und weibliche Individuen sind gleich häufig betroffen (bei kleiner Kinderzahl häufig nicht erkennbar),
- (5) kein Geschlechtsunterschied in der Häufigkeit der Transmission,
- (6) vertikale Transmission über mehrere Generationen ist möglich und legt autosomal-dominante Vererbung nahe.
- (7) Eine Vererbung von Vater zu Sohn kann nur bei autosomal-dominanter oder Y-chromosomaler Vererbung beobachtet werden. Da letztere aber extrem selten ist, weist diese Transmission mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine autosomal-dominante Vererbung hin. Wenn in derselben Familie auch eine Vererbung von Vater zu Tochter beobachtet wird, ist eine autosomal-dominante Vererbung nahezu bewiesen.

Viele autosomal dominant erbliche Erkrankungen sind so schwer, daß Erkrankte keine eigenen Kinder haben können. Deshalb ist der Anteil neuer Mutationen um so höher, je schwerer die Erkrankung ist. Autosomal-dominant erbliche Krankheiten sind innerhalb einer Familie in ihrer Ausprägung (Expression) meistens variabel. In Ausnahmefällen ist die Anwesenheit des mutanten Allels nicht erkennbar (reduzierte Penetranz).

Autosomal-rezessiv erbliche Krankheiten manifestieren sich nur im homozygoten

Zustand. Man beobachtet in der Regel:

- (1) beide Eltern sind nicht betroffen,
- (2) keine vertikale Transmission der Erkrankung,
- (3) nur Geschwister sind erkrankt,
- (4) die erwartete Krankheitshäufigkeit für jedes Kind beträgt 25% und für Nicht-Auftreten der Erkrankung 75%,

- (5) beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen,
- (6) normalerweise kein Auftreten der Erkrankung bei kollateralen Familienmitgliedern wie Cousins/Cousins oder Onkel/Tante. Autosomal-rezessiv erbliche Erkrankungen treten häufig isoliert bei nur einem Patienten pro Familie auf. Klinisch sind autosomal-rezessive Krankheiten in der Regel innerhalb einer Familie ähnlich,
- (7) sind die Eltern blutsverwandt, erhärtet das den Verdacht auf autosomal-rezessive Vererbung.

Bei *X-chromosomal-rezessivem Erbgang* beobachtet man i.d.R.:

- (1) keine vertikale Transmission von einem erkrankten Elternteil auf die Kinder (Ausnahme: vorwiegend das normale X-Chromosom ist inaktiviert),
- (2) Söhne einer heterozygoten Mutter haben ein 50%-iges Krankheitsrisiko,
- (3) alle Töchter eines erkrankten Vaters sind heterozygot,
- (4) keine Transmission vom Vater auf einen Sohn (eine Vater-Sohn-Transmission schließt einen X-chromosomalen Erbgang aus). Nicht-erkrankte Söhne einer heterozygoten Mutter können die Erkrankung nicht weitervererben.

Bei X-chromosomalen Erkrankungen kann zwischen rezessiv und dominant oft nicht genau unterschieden werden. Nur wenige X-chromosomale Erkrankungen sind dominant. Bei ihnen ist die Mutation im männlichen Geschlecht meistens pränatal letal. Im Stammbaummuster findet man nur erkrankte weibliche Individuen, die heterozygot für das mutante Allel sind. Die Erkrankung tritt statistisch bei 50% der Töchter auf, und man beobachtet eine erhöhte Rate von Spontanfehlgeburten infolge Letalität im männlichen Geschlecht (Beispiele: Incontinentia pigmenti, Focale Dermale Hypoplasie, Oro-Facio-Digitales Syndrom, Hyperammonämie infolge Ornithin-Transcarbamylase-Defizienz).