

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 28 (1972)

**Artikel:** Die Ermittlung heterozygoter Genträger

**Autor:** Moser, H.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-307922>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 15.03.2025

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

## Die Ermittlung heterozygoter Genträger

H. MOSER

Die Erfassung heterozygoter Träger mutierter Gene beim Menschen hat gerade in den letzten Jahren sowohl in der klinischen als auch in der allgemeinen humangenetischen Forschung eine grosse Breitenentwicklung durchgemacht und, vor allem in jüngster Zeit, in vielen Gebieten einen besseren Einblick in die Erbmechanismen höherer Lebewesen ermöglicht. Anhand dreier verschiedener, monosomal vererbter Krankheiten kann gezeigt werden, bei welchen Themenkreisen die Heterozygotie eine wesentliche Rolle spielt: 1. Genetische Beratung. 2. Möglichkeiten einer direkten Schätzung der Häufigkeit autosomal-rezessiver Gene in der Bevölkerung. 3. Heterogenität von Erbkrankheiten. 4. Anwendungsbereich der Lyon-Hypothese auf menschliche X-chromosomale Heredopathien.

Der Heterozygoten-Nachweis hat für alle drei monosomale Erbgänge eine Bedeutung. Die Problematik aber liegt in der grossen Variabilität der klinisch oder mit Labormethoden messbaren Intermediärwerte. Diese Variabilität ist zunächst abhängig vom Erbgang selbst: Bei autosomal-dominanten Krankheiten sind die Heterozygoten bekanntlich meist selbst schon klinisch erkrankt. Die Unterschiede in ihrem Phänotyp hängen davon ab, wie sich Penetranz und Expressivität der zu untersuchenden dominanten Krankheit verhalten. Homozygotie für autosomale Dominanz aber führt meist zu schwersten, oft mit dem Leben nicht mehr zu vereinbarenden Störungen.

Bei autosomal-rezessiven Erbgängen sind die Heterozygoten klinisch in den meisten Fällen gesund, und es braucht hier spezielle Labormethoden – sogenannte Heterozygotentests – um die Heterozygotie nachzuweisen. Die Variabilität ist hier vor allem davon abhängig, ob wir durch unsere Methoden das primäre Genprodukt, das heisst dessen Veränderungen, erfassen können, oder nur sekundäre Effekte davon, wie etwa Speicherung von Metaboliten oder noch komplexere Mechanismen (Membranstörungen). Manchmal gelingt es, durch geeignete Belastungen am Patienten noch eine zusätzliche Verbesserung in der Abgrenzung gegenüber dem gesunden Genotyp zu erzielen. Bei X-chromosomalen Erbkrankheiten bilden die Heterozygoten

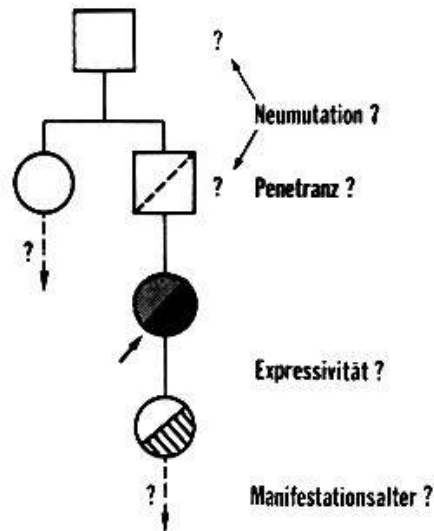


Abb. 1. Bedeutung der Erfassung heterozygoter Merkmalsträger bei einer Erbberatung am Beispiel einer Familie mit einem isoliert aufgetretenen Fall einer bekannten autosomal-dominanten Heredopathie.

einen Spezialfall: Sie sind weiblichen Geschlechts (Konduktorinnen), und in ihren somatischen Zellen ist eines der beiden X-Chromosome zum grössten Teil genetisch inaktiv, was zu einer Mosaikbildung von normalen und pathologischen Zellen führt. Da die Inaktivierung auch beim Menschen in einem frühen Embryonalstadium stattfindet, ist hier die Variabilität besonders gross.

Das erste der drei eingangs erwähnten Themen ist die *Bedeutung der Heterozygoten-Erfassung bei genetischen Beratungen*. Am Beispiel eines autosomal-dominanten Erbleidens wird die Wichtigkeit der Erkennung von Gen-Trägern besonders verdeutlicht, besonders dann, wenn es sich um einen isoliert aufgetretenen Fall einer bekannten dominanten Krankheit handelt. Es bestehen hier besonders grosse Schwierigkeiten, denn einerseits kennen wir in der Mehrzahl der Fälle das primäre Genprodukt nicht und andererseits müssen wir uns zusätzlich noch um folgende Informationen bemühen: hat eine Mutation stattgefunden? Wenn ja, in welcher Generation? Welches ist die Penetranz, die Expressivität und das durchschnittliche Manifestationsalter (Abb. 1)? Alle diese Unsicherheitsfaktoren schwanken nicht nur von Familie zu Familie bei ein und derselben Krankheit, sondern innerhalb der Familie von Fall zu Fall. Es gilt also, gerade bei dominanten Erbleiden nach Methoden zu suchen, z. B. nach einem Provokationstest, um Merkmalsträger der Chorea Huntington schon im Jugendalter zu erkennen. Dem Kliniker sei empfohlen, nach sogenannten «Mikrosymptomen» zu fahnden, etwa nach einem Adenoma sebaceum bei einem neurologisch gesunden Merkmalsträger der tuberösen Hirnsklerose.

Das nächste Thema gehört in das Kapitel *der Populationsgenetik und der Heterogenität von Erbleiden*. Am Beispiel der *Galaktosämie* kann – allerdings hier an einem noch zu wenig umfangreichen Material – gezeigt werden, dass es eventuell gelingt, die heterozygoten Genträger durch einen geeigneten Screening-Test schon im Neugeborenenalter zu erfassen. Andererseits be-

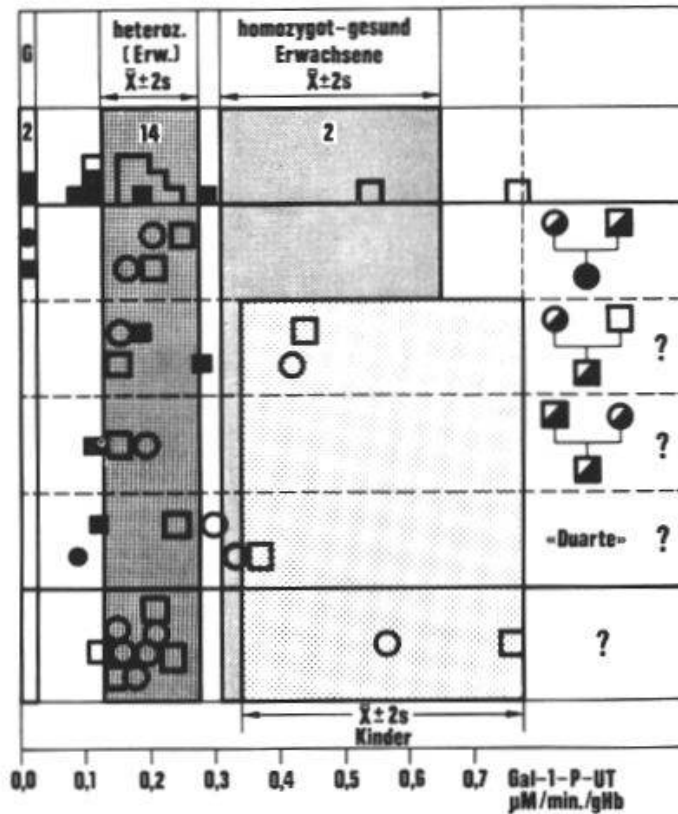


Abb. 2. Vorläufige Klassierung von Familien mit Kindern, die in der Neugeborenenzeit einen pathologischen modifizierten Beutler-Test aufwiesen. Die quantitative Bestimmung der Aktivität der Galaktose-1-phosphat-Uridyl-Transferase erfolgte bei den Kindern ab 3. Lebensmonat. Verschieden dunkel markierte Flächen ergeben von links nach rechts die Bereiche von homozygot-Kranken, sicheren Heterozygoten (Eltern von Galaktosämie-Patienten) und homozygot-gesunden Erwachsenen und Kindern. - Schwarze Symbole: Aktivität beim Säugling; Aktivitäten seiner Eltern auf gleicher Linie. Unterste Rubrik: Kinder, deren Familien zur Zeit noch untersucht werden.

steht gleichzeitig die Möglichkeit, auch in der Schweiz verschiedene Varianten der Galaktosämie nachzuweisen, wobei sich sofort auch die verschiedensten Kombinationen im Genotyp ergeben. Unsere Kollegen SCHERZ, BÜTLER und PFLUGSHAUPT vom Screening-Labor des SRK in Bern konnten den Test von BEUTLER zum Nachweis homozygot-erkrankter Kinder mit Galaktosämie derart modifizieren, dass auch heterozygote Neugeborene und allfällige Patienten mit «Galaktosämie-Varianten» erfasst werden können. Von 18 bisher durch genaue Messung der Aktivität der Uridyltransferase in den Erythrozyten nachkontrollierten Kindern (ab 3. Lebensmonat) ergab sich primär folgende provisorische Verteilung (Abb. 2): Zwei Kinder zeigten bereits in den ersten Lebenstagen eine manifeste Galaktosämie und wurden sofort mit milchfreier Diät ernährt. 14 Säuglinge zeigten Werte, die im Heterozygotenbereich liegen, und nur bei 2 Kindern war die Enzymaktivität normal. Die Untersuchung der Eltern von 7 Kindern mit verminderter Enzymaktivität zeigte folgende Andeutung genetisch unterschiedlicher Konstellationen:

1. Kategorie: die Eltern der beiden Galaktosämie-Patienten hatten Transferaseaktivitäten im Heterozygoten-Bereich, wie es zu erwarten war.

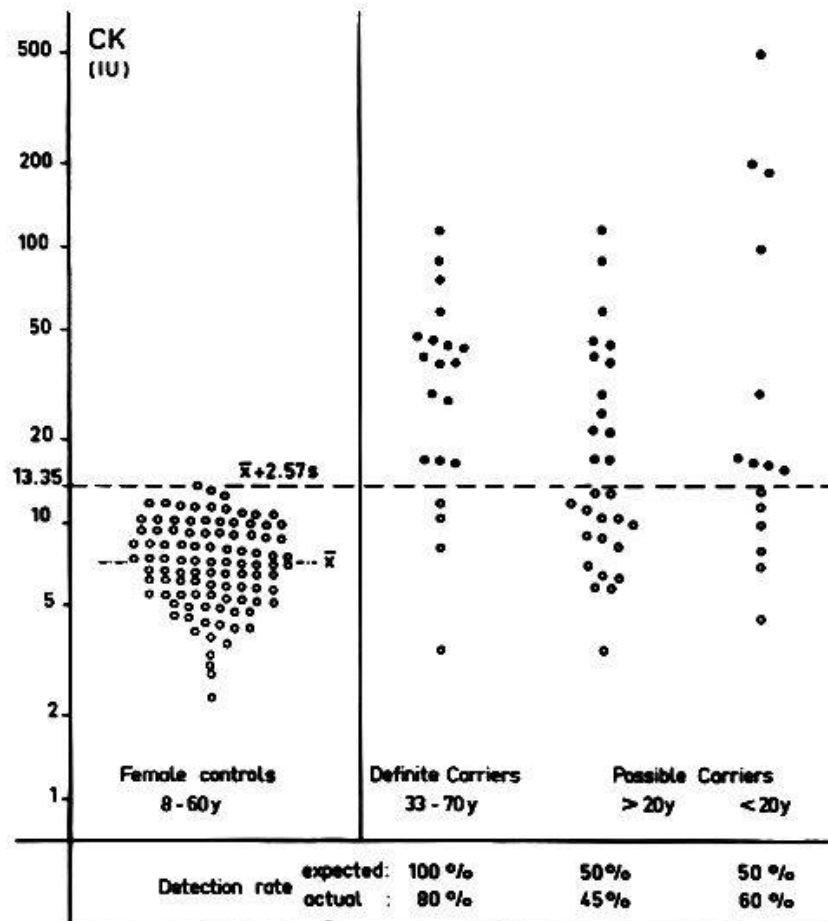


Abb. 3. Aktivität der Serumkreatinkinase bei 100 gesunden weiblichen Kontrollpersonen, genetisch sicheren Konduktorinnen und möglichen Konduktorinnen mit einem Erbrisiko von 50%, wobei zwei Altersklassen gebildet wurden (jünger oder älter als 20 Jahre).

2. Kategorie: 2 Säuglinge im Heterozygoten-Bereich, von denen je ein Elternteil heterozygot, der zweite homozygot-gesund ist.

3. Kategorie: ein Säugling sowie beide seiner Eltern heterozygot: hier besteht die Konstellation einer Galaktosämie-Familie und somit die Notwendigkeit einer Erbberatung.

4. Kategorie: je zwei Säuglinge im tiefen Heterozygotenbereich, ihre Eltern dagegen haben eine Enzymaktivität, die entweder im höheren Heterozygotenbereich, im Vertrauensbereich zwischen heterozygot und homozygot-gesund oder dann im tiefen Normalbereich liegen. Hier besteht der Verdacht, dass es sich um eine Variante, ähnlich dem «Duarte»-Typ, handelt, oder aber um eine Kombination verschiedener Varianten mit der Möglichkeit einer doppelten Heterozygotie.

Die bisherige Zahl ist noch viel zu gering, um über die Gen-Häufigkeit und -Verteilung der verschiedenen Varianten etwas auszusagen. Weitere Untersuchungen, vor allem aber die Charakterisierung möglicher Isoenzyme der Uridyltransferase werden hier weiterhelfen.

Die letzte Frage, ob die *Lyon-Hypothese* auf menschliche Heredopathien übertragbar sei, ist noch nicht in allen Punkten geklärt und dürfte innerhalb

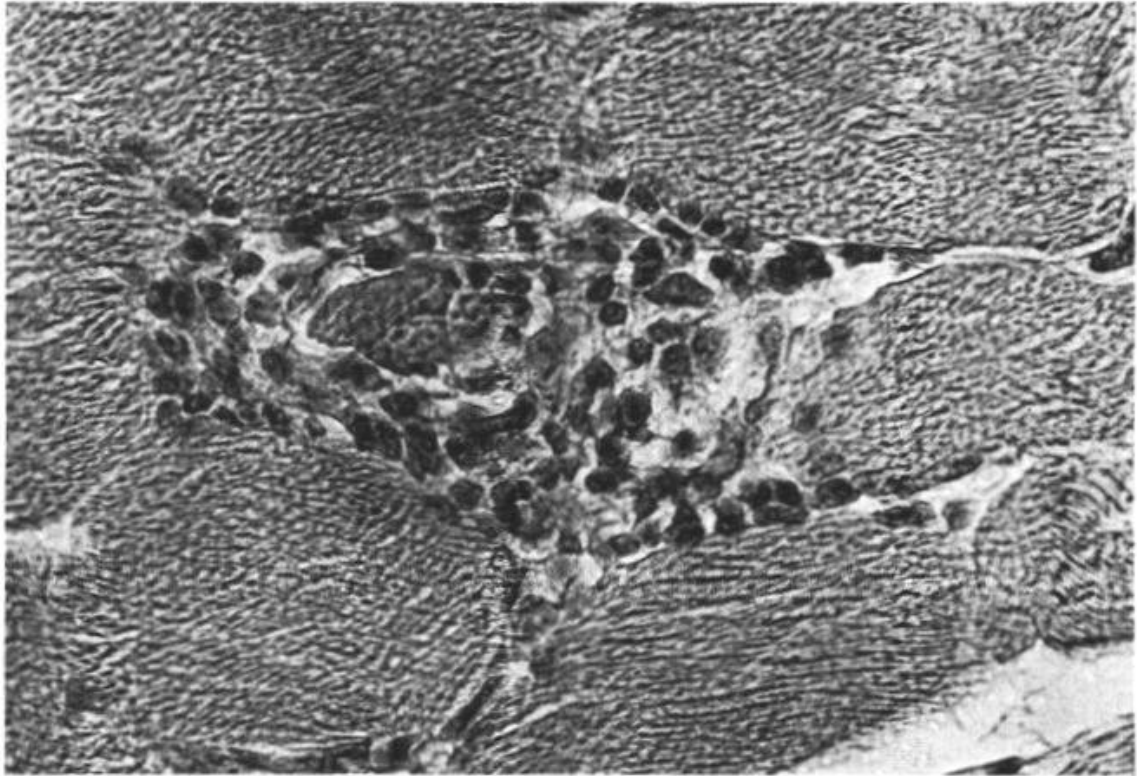


Abb. 4. Histologisches Bild der Muskelbiopsie einer Konduktorin. In diesem Fall fand sich unter über 1000 Fasern eine einzige, die eindeutig myopathische Veränderungen aufwies.

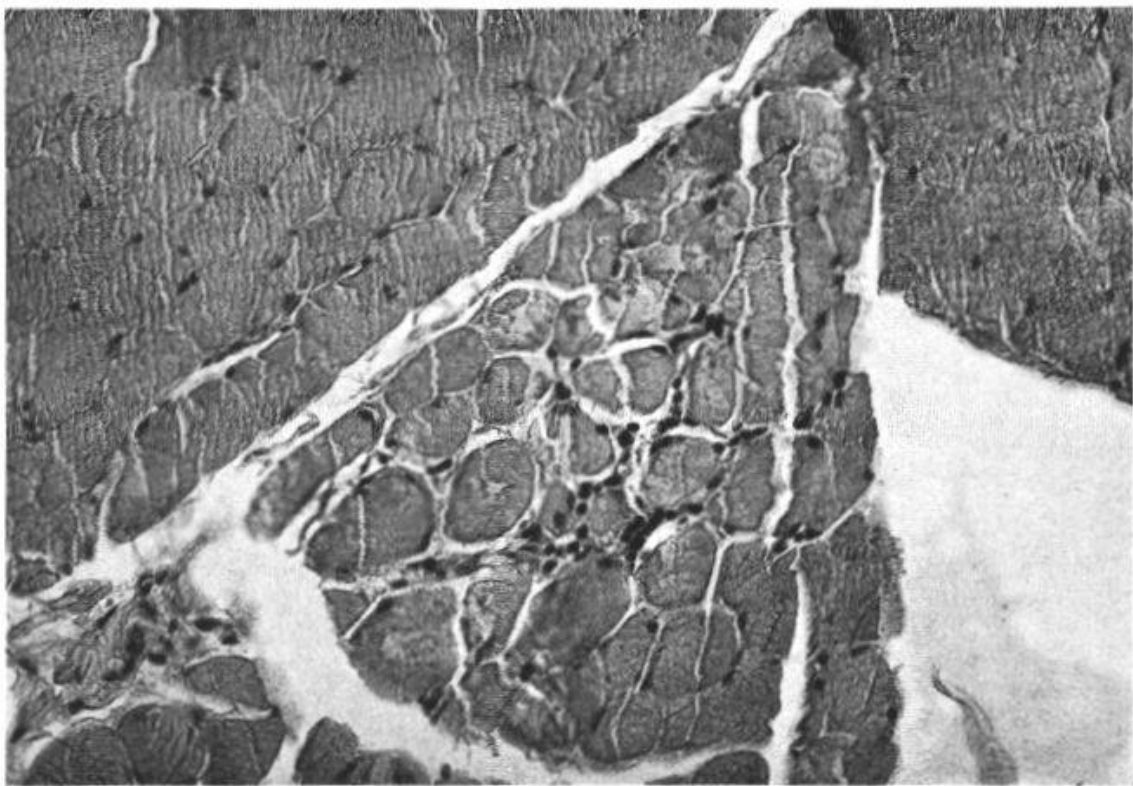


Abb. 5. Mosaik aus gesunden und myopathischen Fasernbündeln.

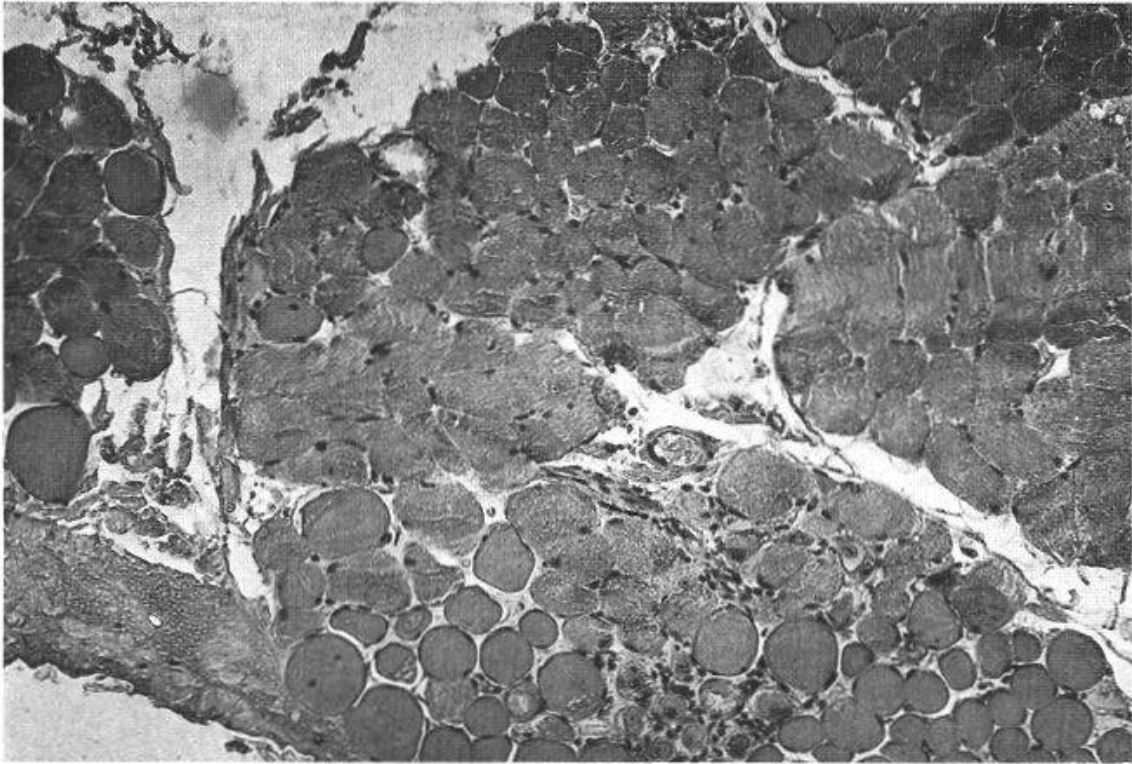


Abb. 6. Histologisches Bild bei einer Konduktorin mit mässigen klinischen Symptomen: Es besteht hier das typische Bild wie bei Patienten mit progressiver Muskeldystrophie Duchenne (unterschiedliches Faserkaliber, Zunahme von Binde- und Fettgewebe, usw.).

der verschiedenen X-chromosomalen Erbgängen unterschiedliche Antworten ergeben.

Am Beispiel der *X-chromosomalen progressiven Muskeldystrophie vom Typ Duchenne* können einige interessante Abweichungen nachgewiesen werden: Der nach wie vor beste Test zum Nachweis der heterozygoten Genträgerinnen ist die Bestimmung der Aktivität der muskelspezifischen Kreatinkinase im Serum oder Plasma von Probandinnen. Unter den Konduktorinnen ergibt sich – wie zu erwarten – eine sehr grosse Streubreite, so dass nur etwa 80% der Trägerinnen erfasst werden können. Es zeigen sich aber Anhaltspunkte für eine Verschiebung der Intermediärwerte bei jüngeren Frauen oder Mädchen im Schulalter, so dass eine Verbesserung der Erfassungsrate denkbar ist (Abb. 3). Auch hier sind die Unterschiede der geringen Zahl wegen nicht signifikant. Muskelbiopsien bei Konduktorinnen der progressiven Muskeldystrophie Duchenne zeigten in 6 von 7 Fällen das zu erwartende Mosaik kranker und gesunder Muskelfasern. Überraschenderweise fanden sich dabei in 4 Fällen nur ganz vereinzelt myopathisch veränderte Fasern (Abb. 4). Beim 5. Fall waren ca. 20% der Fasern abnorm (Abb. 5) und bei einer Konduktorin, die deutliche myopathische Symptome aufwies, zeigte sich histologisch das Vollbild einer Muskeldystrophie (Abb. 6). Eine gesicherte Korrelation zwischen pathologisch-anatomischen Befunden und Kreatinkinase-Aktivität fanden wir nicht. Die Tatsache, dass eine sichere Konduktorin und ihre zwei Töchter sowohl sehr hohe Kreatinkinase-Aktivi-

täten als auch leichte bis deutlich ausgeprägte klinische Symptome einer Myopathie aufwiesen, lässt darauf schliessen, dass die Inaktivierung des X-Chromosoms nicht immer zufällig, sondern eventuell durch noch unbekannte genetische Faktoren gesteuert wird.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Untersuchung heterozygoter Genträger schon im jetzigen Zeitpunkt weitgehend in das Gesamtkonzept humangenetischer Forschung eingebaut ist. Sie ist also nicht nur ein wertvolles Hilfsmittel bei genetischen Beratungen, sondern hat zu wichtigen Erkenntnissen (z. B. im Gebiete des Polymorphismus, der Populationsgenetik, der Histokompatibilität in der Immunologie, der Pharmakogenetik usw.) wesentlich beigetragen. Bei bereits bestehenden und zukünftigen Forschungsprojekten, die sich mit der Gen-Lokalisation, der Gen-Aktivierung bzw. Inaktivierung, also genetischen Regulationsmechanismen bei höheren Organismen befassen, wird die Heterozygotie eine der wichtigsten, wenn nicht gar die Hauptrolle spielen.

### Zusammenfassung

Die Erfassung heterozygoter Genträger beim Menschen ist nicht nur bei genetischen Beratungen von grosser praktischer Bedeutung, sondern hat gerade in den letzten Jahren wesentlich zur grossen Breitenentwicklung der humangenetischen Forschung beigetragen. So wurden zum Beispiel die Erkenntnisse auf dem Gebiete des Polymorphismus zahlreicher Struktur- und Enzymproteine vorwiegend durch Untersuchungen an Heterozygoten gewonnen.

Im vorliegenden Beitrag wurden am Beispiel dreier monosomaler Erbgänge menschlicher Heredopathien nebst der wichtigen Rolle der Heterozygoten-Erfassung für die Erbberatung noch folgende wesentliche Punkte kurz hervorgehoben: Möglichkeit einer direkten Schätzung der Häufigkeit autosomal-rezessiver Gene und des Nachweises einer Heterogenität bei der Galaktosämie sowie der Anwendungsbereich der Lyonhypothese für X-chromosomale Heredopathien, wo sich im Falle der progressiven Muskeldystrophie Duchenne einige von der Hypothese abweichende Befunde ergaben.

### Résumé

Ce n'est pas seulement pour les consultations en génétique que la mise en évidence de porteur de gènes hétérozygotes est d'une grande importance, mais surtout parce que dans les dernières années cela a contribué au développement de la recherche en génétique humaine. C'est ainsi par exemple que nos connaissances dans le domaine du polymorphisme de plusieurs protéines enzymatiques ou tissulaires ont été acquises grâce à l'étude faite sur des hétérozygotes.

A l'aide de trois lignées héréditaires monosomales d'hérédoopathies humaines l'on a pu relever, en plus du rôle important qui revient à mettre en



évidence le gène hétérozygote, les possibilités suivantes: la possibilité d'une évaluation directe de la fréquence de gène autosome-récessif, et la preuve d'un gène hétérogène dans la galactosémie, ainsi que les champs d'application de l'hypothèse de Lyon dans les hérédopathies à chromosome X, quoique dans certains cas d'atrophie musculaire type Duchenne l'on ait fait quelques constatations qui ne cadrent pas avec les hypothèses que l'on avait établies.

### Riassunto

L'accertamento dei portatori di geni eterozigoti sull'uomo non è solo di grande importanza per i consigli genetici, ma proprio negli ultimi anni ha contribuito enormemente allo sviluppo in grande stile della ricerca genetica umana. Così, per esempio, le conoscenze nel campo del polimorfismo di parecchie proteine strutturali e enzimatiche sono state acquisite mediante ricerche sugli eterozigoti.

Nel caso concreto, sull'esempio di tre processi ereditari monosomali di eredopatie umane, oltre all'importanza dell'accertamento degli eterozigoti per i consigli genetici, si sono potuti sottolineare brevemente i seguenti fatti importanti: la possibilità di un apprezzamento diretto della frequenza dei geni autosomali-recessivi e della dimostrazione dell'esistenza di eterogenità nel caso della galattosemia come pure nel campo di applicazione dell'ipotesi di Lyon per le eredopatie X-cromosomali, quando nel caso della distrofia muscolare progressiva di Duchenne si trovarono dei risultati divergenti dall'ipotesi.

### Summary

The discovery of heterozygotic gene carriers in man is not only of great practical significance for genetic consultations, but in recent years has also considerably widened the scope of human genetic research. Thus, for instance, the recognition of polymorphism of many structure and enzyme proteins has been mainly won by investigations on heterozygotes.

In the present report, with the example of three monosomal genetic passages of human hereditary diseases, the important role of heterozygote diagnosis for genetic consultations is stressed, and also the following significant points are briefly emphasised: the possibility of a direct evaluation of the frequency of autosomal-recessive genes, of the proof of heterogeneity in galactosaemia, and in the field of use of the Lyon hypothesis for X-chromosomal hereditary disease where, in the case of progressive muscular dystrophy Duchenne, some findings do not fit the hypothesis.

Adresse des Auteurs: Dr. H. Moser, Universitätskinderklinik, Inselspital, Freiburgstrasse 23, CH-3008 Bern.