Zeitschrift: Bündner Jahrbuch : Zeitschrift für Kunst, Kultur und Geschichte Graubündens

Herausgeber: [s.n.]

Band: 21 (1979)

Artikel: Erbforschung in Graubünden

Autor: Müller, Hansjakob

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-550318

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. 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. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

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. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

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. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 07.08.2025

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

Erbforschung in Graubünden

von Hansjakob Müller

Der Verlauf jeder Krankheit ist von der vererbten Konstitution des Patienten abhängig; daher wird das Wissen um die genetischen Eigenheiten einer Familie zum Geheimnis des guten Hausarztes. Als Erbkrankheiten im eigentlichen Sinne versteht man aber jene Leiden, die ursächlich durch Veränderungen der Erbsubstanz, der Desoxyribonucleinsäure, ausgelöst werden. Da der Defekt im Erbgut vorliegt, ist im Prinzip seine Übertragung von einer Generation auf die nächste möglich.

Die gesamte Erbsubstanz ist in fast jeder einzelnen Köperzelle vollständig vorhanden; sie befindet sich im Zellkern. Während der Zellteilung gliedert sich dieser Kern in lichtmikroskopisch erkennbare Elemente auf, in die sogenannten Chromosomen. Die Anzahl und das Aussehen der Chromosomen sind für jede Tier- und Pflanzenart charakteristisch. Der Mensch besitzt 23 Chromosomenpaare (Abb. 1). Je ein Partner eines solchen Paares stammt von der Mutter, der andere vom Vater. 22 Chromsomenpaare, die Autosomenpaare, sind beim Mann und bei der Frau gleich, nicht aber das Geschlechtschromosomen- oder Gonosomenpaar. Beim Manne finden wir ein Y-Gonosom und ein X-Gonosom, bei der Frau 2 X-Gonosomen. Die Präsenz des Y-Gonosoms ist notwendig, damit sich aus der Gonadenanlage des Embryos das Hodengewebe differenzieren kann.

Da die Chromosomen die Träger des Erbgutes sind, führen ihre zahlenmäßigen und strukturellen Veränderungen häufig zu schweren Störungen der Entwicklung und Funktion verschiedener Organsysteme. Solche Abnormalitäten der Chromosomen sind beim Menschen häufig. Auf Grund sorgfältiger Untersuchungen kann man schätzen, daß etwa 5—10 % aller erfaßten Schwangerschaften wegen eines Chromosomendefektes der Frucht als Spontanabort verloren gehen. Trotzdem ist immer noch etwa jedes 150. Neugeborene Träger einer Chromsomenveränderung. Gut bekannt ist das häufige Krankheitsbild des Mongolismus, das durch ein 3faches statt nur ein 2faches Vorkommen des kleinen Chromosoms Nr. 21 (siehe Abb. 1) verursacht wird. Die meisten solcher Defekte im Chromosomensatz sind während der Bildung der Ei- und Samenzellen neu entstanden und bleiben auf das betroffene Individuum beschränkt, das sich seines Leidens wegen nicht fortpflanzen kann. Gewisse Chromosomenveränderungen, wie uns zum Beispiel eine Familie aus dem Prättigau lehrt, können bei mehreren Mitgliedern einer Familie über Generationen hinweg auftreten und immer wieder zu einer Beeinträchtigung des Lebens ihrer Träger führen.

Hier wollen wir uns aber nicht den Erbkrankheiten zuwenden, die wegen Aberrationen der Chromosomen entstehen, sondern von jenen berichten, bei denen sich der Defekt auf der nächst tieferen Stufe der genetischen Elemente, nämlich auf der Stufe der Gene, ereignet. Sie sind die Träger der Information für ein bestimmtes einzelnes Merkmal unseres Körpers. Der Mensch besitzt schätzungs-

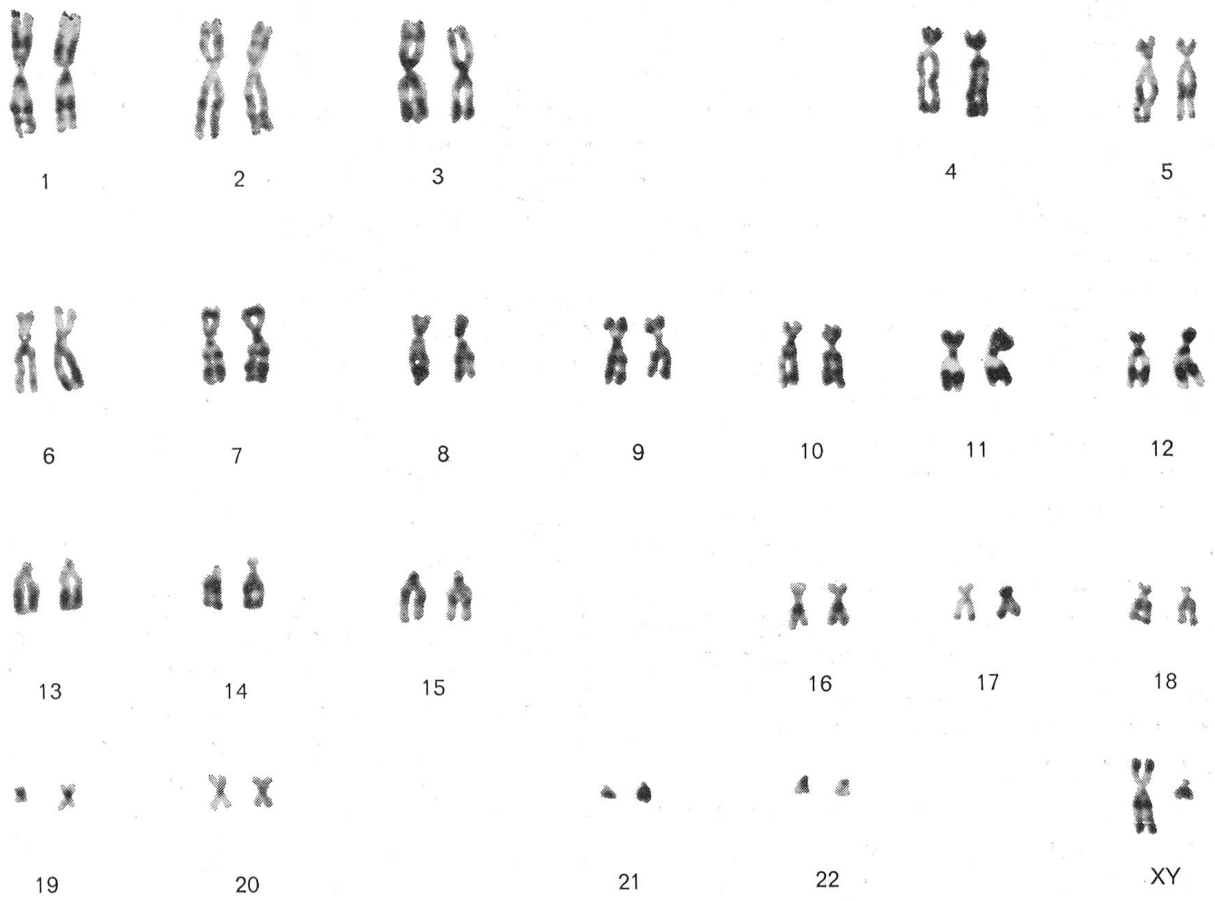

Abb. 1
Chromosomensatz einer weißen Blutzelle eines normalen Mannes nach seiner Anfärbung mit der G-Bändertechnik. Die einzeln identifizierten Chromosomen wurden zu einem sogenannten Karyogramm zusammengestellt.

weise etwa 100 000 solcher Vererbungseinheiten oder Gene, die paarweise eine spezifische Eigenschaft bestimmen. Wenn Gene in ihrem chemischen Aufbau verändert werden, so führt dies nicht nur zur Vielgestaltigkeit oder Individualität, sondern gelegentlich auch zu schwerer Krankheit. Bis zum heutigen Tage kennen wir über 2300 menschliche Krankheiten, die durch den Defekt eines bestimmten Genes ausgelöst werden. Untersuchungen von Sippen in Inzuchtgebieten Graubündens, in denen seltene, damals kaum erforschte Leiden auffällig häufig auftraten, erlaubten grundlegende Einblicke in die Vererbung von Krankheiten. Über diese Untersuchungen, die in der ersten Hälfte unseres Jahrhunderts unternommen wurden, als moderne Laboranalysen noch weitgehend fehlten, werden wir nun berichten.

Um die Jahrhundertwende gelang den drei Botanikern CORRENS, DE VRIES und VON TSCHERMARK die Wiederentdekkung der Vererbungsgesetze, die der Mönch GREGOR MENDEL auf Grund von einfachen Kreuzungsexperimenten mit Erbsen und anderen Pflanzen im stillen Garten des Augustinerklosters in Brünn erkannte und 1865 beschrieb. Schon bald sah man, daß diese Mendel' schen Erbgesetze praktisch unbeschränkt für die ganze höhere Tier- und Pflanzenwelt gelten. Nun versuchte man herauszufinden, ob sie sich auch auf den Erbgang von familiär vorkommenden Krankheiten anwenden lassen. Da Kreuzungsexeperi-

mente beim Menschen undenkbar sind, wurde die sogenannte Geschlechterkunde oder Genealogie zum unentbehrlichsten Mittel für die Erforschung der humangenetischen Probleme. Man stellte umfangreiche Sippentafeln auf, welche Eltern, Großeltern und möglichst noch frühere Vorfahren von Trägern einer bestimmten Krankheit umfaßte. Da damals in Graubünden die Familien oft sehr kinderreich waren, die Einwohner heimattreu blieben und die Kirchenbücher meist sorgfältig geführt wurden, konnten gerade bei der Analyse solcher Stammbäume aus unserem Kanton zuverlässige Angaben über den Vererbungsmodus bestimmter Krankheiten gewonnen werden. Zusätzliche machte die hohe Zahl von Verwandtenehen, wie sie in der Abgeschiedenheit unserer Täler damals häufig waren, Graubünden wie natürlich auch die anderen Alpenkantone zu einem besonders fruchtbaren Untersuchungsgebiet für den Vererbungsforscher.

Während nur ausnahmsweise, wie bei den Pharaonen der 18. Dynastie, Ehen unter Geschwistern und Vettern geduldet wurden, galten solche im gesamtchristlichen Raum als unerwünscht, denn die Auffassung war hier schon früh weit verbreitet, daß Kinder aus solcher Paarung in besonderem Maße für Mißbildungen und Gebrechen gefährdet seien und häufig auch eine verminderte Intelligenz aufweisen. Möglicherweise beruhen diese Eheinschränkungen nicht allein nur auf medizinischen Erwägungen und Erfahrungen, sondern auch auf soziologischen Notwendigkeiten. Die Ermittlung der Blutsverwandtschaft in den damaligen Inzuchtgebieten Graubündens ergab dann auch, daß die meisten Ehepaare erst ab dem 3. oder 4. kanonischen Grade blutsverwandt waren, daß sie jedoch, je weiter man in der Ahnenreihe zurückging, immer mehr gemeinsame Vorfahren hatten. Daher ist die Gesamtzahl aller Ahnen eines Individuums, die sich mit jeder vorangehenden Generation theoretisch verdoppeln sollte, stark reduziert.

Diese Reduktion der effektiven Ahnenzahl bezeichnet man in der Genetik als «Ahnenverlust». Es ist leicht einzusehen, daß ein solcher Ahnenverlust in besonderem Maße in Bevölkerungsgruppen auftrat, wo Hochzeiten innerhalb der Gemeinde oder wenigstens innerhalb einer Talschaft die Regel waren. KARL JAKOB HAUSER führte in den dreißiger Jahren eine erbbiologische Bestandesaufnahme im Bergeller Dorf Soglio durch. Der Gesamtahnenverlust der dort alteingesessenen, gut erfaßbaren Bevölkerung betrug nicht weniger als 92,7 %, denn die Zuwanderung auswärtiger Ehepartner war damals im Bergell noch recht gering. Sie hat erst in den letzten Jahrzehnten merklich zugenommen.

Blutsverwadtschaft führt zum Auftreten von Erbkrankheiten, die dem sogenannten rezessiven Erbgang folgen (beachte Abb. 2 b). Für jede einzelne genetisch bestimmte Eigenschaft besitzen wir 2 Gene, die an gleicher Stelle auf den beiden Partnerchromosomen sitzen, von denen je eines vom Vater und das andere von der Mutter stammt. Beim rezessiven Erbgang kann das «normale» Gen mit seinem normalen Genprodukt die Fehlleistung des abnormen Gens auf dem anderen Chromosom überdecken. Die Träger nur eines abnormen Gens wirken gesund und sind vielleicht nur besonderen Belastungen etwas weniger gewachsen als Individuen, die auf beiden homologen Chromosomen nur je ein normales Gen aufweisen. Erkannt werden aber die Genträger, wenn sie einen nur anscheinend gesunden Partner heiraten, der ebenfalls auf einem Chromosom das gleiche funktionsuntüchtige Gen (r) trägt, und beide einem gemeinsamen Kind gerade das Chromosom mit dem abnormen Gen vererben. Jedes Kind aus der Verbindung von 2 derartig scheinbar gesunden Genträgern hat ein Risiko von 25 %, das abnorme Gen in doppelter Dosis zu erhalten und daher zu erkranken. Alle Menschen sind Träger von einigen funktionsuntüchtigen Genen, die sich aber nicht manifestieren können, da im Erbgut auch ein funktionstüchtiges Gen vorhanden ist. Statistische Überlegungen zeigen denn auch daß die Chance gering ist, daß nicht verwandte Ehepartner genau die gleichen abnormen Gene in ihrem Erbgut aufwei-

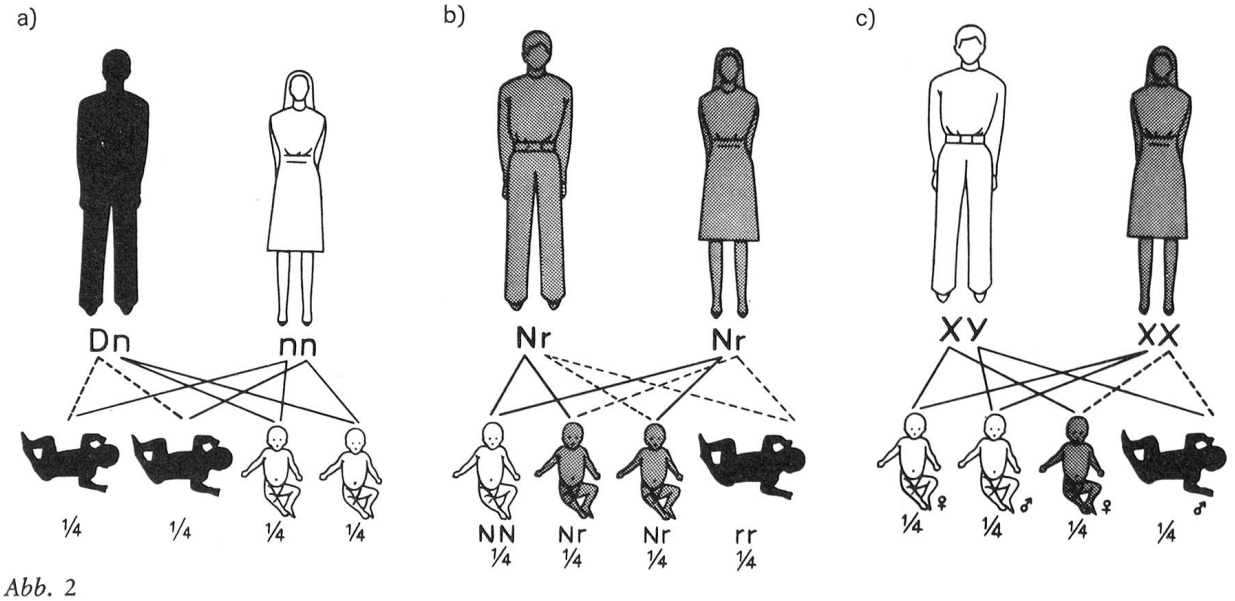

Abb. 2

Die 3 klassischen monogenen Erbgänge beim Menschen:

a) Autosomal-dominanter Erbgang. = kranke Individuen
b) Autosomal-rezessiver Erbgang. = gesunde Träger des abnormen Gens
c) X-gonosomal-rezessiver Erbgang. = Individuen, die das abnorme Gen nicht aufweisen

sen. Der Nachteil der «Blutsverwandtschaft» besteht darin, daß Verwandte über den der Gesamtbevölkerung gemeinsamen Genbestand hinaus von gemeinsamen Ahnen einen durch den Grad der Verwandtschaft bestimmten zusätzlichen Anteil gemeinsamer Gene besitzen. So haben Vettern oder Basen 1. Grades durch ihre gemeinsame Abstammung ein Achtel aller Gene gemeinsam. Für Nachkommen verwandter Individuen steigt damit das Risiko deutlich an, von beiden Eltern das gleiche abnorme Gen zu erhalten und damit als sogenannt homozygoter Genträger am Erbleiden zu erkranken.

Im Kanton Graubünden sind den Vererbungsforschern zahlreiche Familien aufgefallen, in denen eine bestimmte seltene Krankheit bei mehreren Mitgliedern auftrat. ERNST HANHART, ein Pionier der humangenetischen Forschung in der Schweiz, beschrieb 1936 7 Patienten, die an einer besonderen Form der cerebralen Kinderlähmung, nämlich an einer spastischen Diplegie litten. In der überwiegenden Zahl der Fälle wird dieses Krankheitsbild durch eine Schädigung des Gehirns während der Schwangerschaft, der Geburt oder der frühen Kindheit hervorgerufen. Die 7 Patienten aus Soglio entstammen aber 4 verwandten Familien und alle 8 Eltern weisen einen gemeinsamen Vorfahren auf, der bereits im 17. Jahrhundert lebte. Diese Beobachtung weist darauf hin, daß das Krankheitsbild der angeborenen spastischen Lähmung der unteren Extremitäten nicht nur durch äußere Ursachen, sondern auch durch Erbfaktoren ausgelöst werden kann.

In die medizinische Literatur ist auch eine Abstammungstafel von 8 Zwergen aus dem Samnaun eingegangen, die dort in 4 Familien in den dreißiger Jahren beobachtet wurden. Anhand des damals im Pfarrhaus vorhandenen alten Familienbuches war es möglich nachzuweisen, daß das bei den Zwergen wahrscheinlich in doppelter Dosis vorhandene Gen bereits bei einem Partner eines sich 1707 verheirateten Stammelternpaares vorhanden war. Die sorgfältige Analyse ähnlicher Familien erbrachte für zahlreiche Krankheiten den

Beweis, daß ihr Erbgang direkt den Mendel'schen Gesetzen folgt. So wurden wichtige Informationen gewonnen, auf die wir uns heute bei der genetischen Familienberatung stützen.

Gene, die eine falsche Information enthalten, können sich bei einem Träger manifestieren, auch wenn sie nur einfach vorhanden sind, nämlich dann, wenn das Genprodukt direkt als ein Baustein in die Zelle eingebaut wird (siehe Abb. 2a). In dieser Situation ist die Kompensationsmöglichkeit durch das normale Gen auf dem anderen Chromosom weit weniger möglich als bei Fällen, wo das Genprodukt ein im Überschuß vorhandenes Enzym oder zum Beispiel Bluteiweiß ist. Ein zur Hälfte mit schlechtem Material errichtetes Haus ist schlecht gebaut; diese Tatsache gilt auch für den menschlichen Körper. Werden Individuen krank, die ein abnormes Gen nur in einfacher Dosis tragen, so spricht man vom dominanten Erbgang. Das schlechte Gen dominiert in seiner Manifestation über das gute. Träger solcher dominant vererbten Krankheiten kommen oft überhaupt nicht zur Fortpflanzung, weil sie vor Erreichen der Pubertät sterben oder weil sie wegen ihrer schweren körperlichen Behinderung kaum einen Ehepartner finden. Patienten mit dominant vererbten Krankheiten haben das abnorme Gen somit oft nicht von einem Vorfahren erhalten; vielmehr ist der Gendefekt erst in ihrem Erbgut durch eine Mutation neu entstanden. Erbkrankheiten brauchen sich aber nicht schon bei der Geburt zu äußern. So gibt es ein schweres, dominant vererbtes Nervenleiden, das als Chorea Huntington bezeichnet wird und sich erst recht spät im Leben manifestiert. Die Genträger können sich noch fortpflanzen bevor sie überhaupt von ihrer Erbbelastung wissen. Auf Grund von Patientenbeobachtungen in der kantonalen Heil- und Pflegeanstalt Waldhaus in Chur konnte man eine Sippe mit gerade dieser Krankheit bis ins frühe 18. Jahrhundert zurückverfolgen.

Bis anhin wurden ausschließlich Krankheiten diskutiert, die durch einen Gendefekt auf den Autosomen verursacht werden, also auf jenen Chromosomen, die unabhängig vom Geschlecht von einer Generation auf die nächste weitergegeben werden. Nun wenden wir uns Genen zu, die auf den Geschlechtschromosomen oder Gonosomen lokalisiert sind. Das recht kleine Y-Chromosom des Mannes trägt nur wenige Gene. Sie sind vor allem für die Entwicklung des männlichen Geschlechtes von Bedeutung. Auf dem X-Chromosom dagegen sind zahlreiche Gene lokalisiert, die mit der Geschlechtsentwicklung nicht im Zusammenhang stehen und auf dem Y-Chromosom fehlen (siehe Abb. 2c). Ein abnormes Gen auf dem X-Chromosom mit seinem abnormen Genprodukt kann bei der Frau durch die gesunde Anlage auf dem anderen X-Chromosom ganz oder fast ganz überdeckt werden, während im Falle des Mannes wegen des genarmen Y-Chromosoms keine derartige Kompensationsmöglichkeit besteht.

Krankheiten, die durch Gene auf dem X-Chromosom vererbt werden, sind die Bluterkrankheiten A und B. Der aus dem Mecklenburgischen nach Chur eingewanderte Arzt FRIEDRICH THORMANN berichtete am 17. Dezember 1830 vor einem Ärztegremium unserer Stadt über Probleme von Männern, die an der Bluterkrankheit oder Hämophilie litten und die ausschließlich aus dem Bergdorf Tenna, einem Valserisolat am Eingang des Safientales, stammen. Die ersten für die Erbforschung interessanten Angaben über die Bluter von Tenna machte der Rhäzünser Arzt Doktor PETER JOSEF ALOIS VIELI. Im Jahre 1846 berichtete er über die ausgesprochene Blutungsneigung, die in Tenna als eigentliche Erbkrankheit auftrat und bereits 20 Männer erfaßte. Die Bluter von Tenna haben in der Folge die Gerinnungsforscher und Humangenetiker über Jahre beschäftigt, da sie die noch spärlichen Angaben von VIELI überprüfen und vervollständigen mußten. Als es schließlich gelang, alle Bluterfamilien auf ein gemeinsames Stammelternpaar zurückzuführen, wurden die Bluter von Tenna zu einer der größten in der medizinischen Weltliteratur bekannten Blutersippen. In zahl-

reichen Veröffentlichungen und Lehrbüchern wird sie als Beispiel herangezogen und immer wieder diskutiert. Die gute Zusammenarbeit internationaler Wissenschaftler mit den Ärzten der Gegend, ganz besonders auch mit dem Versamer Arzt GAUDENZ TRUOG, ermöglichte es, seit dem 17. Jahrhundert über 55 Bluter zu erfassen und schließlich auch die eigentliche Grundlage für die Gerinnungsstörung zu finden.

Die Hämophilie oder Bluterkrankheit wurde allgemein bekannt, weil die englische Königin Victoria sie auf zahlreiche männliche Nachkommen verschiedenster Fürstenhäuser Europas vererbte. Verfeinerte Laboruntersuchungen zeigen aber, daß die Bluterkrankheit dieser Fürstenhäuser nicht die gleiche ist, wie diejenige der Bürger von Tenna, obwohl die klinischen Erscheinungen beider Leiden vorerst einander recht ähnlich sind. Während bei dem erstern eine verminderte Aktivität des Serumeiweißkörpers im Blut vorliegt, den wir als Faktor VIII oder antihämophiles Globulin bezeichnen, leiden die Bluter von Tenna an einem Mangel des Factors IX des sogenannten «Christmas-factor».

Das Schicksal der Bluter von Tenna bewegte auch den Schriftsteller ERNST ZAHN, den damaligen Wirt des Bahnhofbuffets von Göschenen, der 1911 die Probleme dieser Dorfgemeinschaft im packenden Roman «Die Frauen von Tannò» beschrieb.

Der Bündner Chirurg und Pionier der Gerinnungsforscher, Professor Dr. med ANTON FONIO, hat noch zahlreiche weitere Bluterstämme in Graubünden ausfindig gemacht, die in verschiedenen Tälern unseres Kantons lebten und mit den Blutern von Tenna nicht verwandt waren. Sie zeigen dann auch mehrheitlich die häufigere Form A der Hämophiliekrankheit, wie sie von der Königin Victoria weitervererbt wurde. KARL JAKOB HAUSER konnte die vollständige mütterliche Stammlinie einer solchen Blutersippe aus Soglio bis zum Anfang des 17. Jahrhundert zurückverfolgen. Da keine Verbindung zu einem anderen Herd von Hämophilie bestand, muß man annehmen, daß die ausschlaggebende Genveränderung bei einer Vertreterin dieser Stammlinie neu entstanden ist.

In dieser kurzen Übersicht beschränkten wir uns auf Erbkrankheiten, für deren Manifestation nur ein einziges abnormes Gen in einfacher oder doppelter Dosis notwendig ist. Eine große Zahl von Krankheiten und Mißbildungen entstehen aber auch durch ein Zusammenspiel von mehreren Genen und Umweltfaktoren. Da bei der unmittelbaren Auslösung eines multifaktoriell verursachten Leidens Umweltfaktoren oft die entscheidende Rolle spielen, bleibt die dazu ebenfalls notwendige genetische Disposition im Einzelfalle unerkannt. Ihre Erfassung wird erst durch ausgedehnte Zwillingsuntersuchungen und durch entsprechende Familienbeobachtungen möglich.