© Gesellschaft für Salzburger Landeskunde, Salzburg, Austria; download unter www.zobodat.at

Eine Ahnentafel aus Großarl

Genealogisch-mathematische Suche nach den Erbträgern einer rezessiven Enzymmangelerkrankung[1]

Von Theresia Rassem und Günther Karigl

Indeed one does not see why the disease should die out so long as those affected continue to marry within the stock i.e. within the local population which is nearly the same thing; for in a district where numbers are almost stationary and the inhabitants live entirely by a single and old established industry there is but little inducement for them to emigrate, or for new blood to be brought in.[2]

E. NETTLESHIP, 1907

Eine Vorbemerkung

Zu einer vollständigen Landeskunde gehören demografische Informationen. Für den Humanbiologen ist weniger die Statistik der jeweils vorhandenen Landesbewohner interessant als deren genealogisches Geflecht, also die Blutsverwandtschaften. In Einzelfällen, die historisch hervorstechen, kann man die Genealogie verhältnismäßig leicht feststellen – wenn auch oft in einer nicht ganz befriedigenden Weise, wo etwa nur die väterlichen Ahnen aufgezählt werden, wie in den genealogischen Listen des Alten Testaments. Will man die vollständige Genealogie eines Probanden herstellen, stehen die Tauf- und Heiratsregister der Kirchengemeinden zu Verfügung; die Arbeit war aber bis jetzt sehr aufwendig und zeitraubend. Die EDV hat nun ermöglicht, die Massen von genealogischen Einzeldaten zu registrieren und zu einem geordneten Inventar zusammenzustellen, das man nach den verschiedensten Gesichtspunkten analysieren kann.

Die im Folgenden geschilderte spezielle Forschung behandelt einen scheinbar abwegigen Sonderfall, der aber methodologisch für die Familienforschung interessant sein dürfte. Demografisch geht es um ein „Isolat", für den Humangenetiker ein seltener, die Verwandtschaftsanalyse erleichternder Fall. Und es geht um eine sehr seltene Erbkrankheit. Erbliche Merkmale, seien es Krankheiten oder „Gesundheiten", treten gerade in „Genetischen Isolaten" intensiver auf.

Der Anlaß

In einer Großarler Familie wurden neben einer gesunden Tochter drei Knaben geboren, die alle kurz nach der Geburt verstarben. Der letztgeborene Knabe ist Proband einer eingehenden Untersuchung[3], die Carbamylphosphatsynthetasemangel (in der Folge CPS) diagnostizierte, eine sicher zum Tod eines dafür reinerbigen Neugeborenen führende Erbkrankheit (McKUSICK 2372)[4].

© Gesellschaft für Salzburger Landeskunde, Salzburg, Austria; download unter www.zobodat.at

Da die Probandeneltern von einer Verwandtschaft nichts wußten, aber bei der sehr niedrigen Mutationsrate der Krankheit eine Zufallsehe zweier mischerbiger Personen nicht wahrscheinlich war, wurde eine umfassende Erforschung der Ahnentafel des Kindes und seiner Geschwister unternommen.

Genetische Isolate[5]

Wenn wir an den Anfang unserer Überlegung über die Vererbung von zu Krankheiten führenden Gendefekten die Panmixie, d. h. die absolut zufallsbedingte Paarung von Individuen und damit zufallsbedingte Mischung der Erbanlagen stellen, so haben wir in einer Bevölkerung (Population) ein Gesamterbgut (Gesamtgenom), aus dem sich die Nachkommenschaft einer bestimmten Generation „wahllos" bedient. Dieser Zustand entspricht wohl fast nie der Realität des menschlichen Lebens. Selbst in einer Großstadt wird es nicht möglich sein, daß „Jede" „Jedem" begegnen kann. Dem Kontakt sind Grenzen gesetzt.

Die erste Grenze ist die begrenzte Verfügbarkeit von Personen für die zufällige Auswahl, einfach die begrenzte Anzahl der verfügbaren geschlechtsaktiven Personen einer Population. Diese Zahl kann durch Sitte und Gesetz weiter eingeschränkt sein: Zum Beispiel kann es sein, daß es bestimmten Bevölkerungsgruppen nicht erlaubt oder zumindest erschwert ist zu heiraten – etwa in früherer Zeit den nicht vermögenden, jüngeren Geschwistern von Hoferben.

Eine zweite Grenze ist die Distanz zwischen den Personen. Die Wahl wird häufiger auf in der Nachbarschaft lebende Partner fallen als auf Personen, die weit entfernt zu Hause sind. Ebenso kann die Distanz einer Population kultureller Art sein, etwa ethnische, religiöse oder soziale Gruppen, die den Austausch von Ehepartnern innerhalb ihrer Gruppe pflegen, das heißt, Heiratsfähige werden am genetischen Austausch mit Personen außerhalb der Gruppe ausdrücklich gehindert.

Lebt ein Volk in einer Gegend mit wirklich trennenden natürlichen Grenzen, also auf einer Insel oder in einem abgeschlossenen Gebirgstal, findet außerdem noch wenig Zu- und Abwanderung statt, so werden wir von einem „Genetischen Isolat" sprechen, in dem sich nach einigen Generationen eine aus dieser Situation resultierende spezifische Veränderung des Gesamterbguts der isolierten Population einstellt[6].

Da Verwandtenehen in dieser zahlenmäßig beschränkten Bevölkerung häufiger vorkommen als in einer gut durchmischten Flächenbevölkerung, wird diese enger miteinander verwandt sein; die mischerbigen (heterozygoten) Genpaare werden abnehmen, die reinerbigen (homozygoten) Genpaare werden zunehmen. Dies ist besonders auffällig bei rezessiv erblichen Merkmalen, die nur bei Reinerbigkeit in Erscheinung treten und in einer gut durchmischten Flächenbevölkerung in den Heterozygoten verborgen bleiben und seltener zutage treten. Die Folge kann das gehäufte Auftreten von seltenen rezessiven Erbkrankheiten sein, aber auch im positiven Sinn gehäuft Menschen guter Gesundheit und hohen Alters hervorbringen.

© Gesellschaft für Salzburger Landeskunde, Salzburg, Austria; download unter www.zobodat.at

Das Großarltal, ein „Genetisches Isolat"

Das Großarltal hat bis vor kurzer Zeit die Kriterien eines Genetischen Isolats weitgehend erfüllt. Es ist an allen Seiten von hohen Bergen umschlossen, die möglichen Zugänge waren in den langen Wintermonaten nur schwer passierbar. Erst 1000 Jahre nach der Landnahme wurde das Tal durch eine Fahrstraße direkt mit dem Salzachtal verbunden. Auch diese Straße war im Winter wohl oft von Lawinen verschüttet und wurde über 300 Jahre lang nicht verbessert[7]. Bis zum Bau der großen Straßenbrücke in jüngster Vergangenheit konnte man auf dem kühn in den Felsen gehauenen Straßenabschnitt bei der „Alten Wacht" noch einen Eindruck von der Beschwerlichkeit des Verkehrs bekommen.

Auch die diesem Aufsatz als Motto vorangestellten Bedingungen für die Entstehung eines Genetischen Isolats[8], formuliert im Jahr 1907 von einem englischen Humangenetiker der Pionierzeit, kann man für das Großarltal übernehmen:

Die in anderen Alpengebieten beobachtete, ständige Abwanderung aus wirtschaftlichen Gründen hielt sich in Grenzen, da das Tal lohnende Landwirtschaft ermöglichte, und denen, die in der Landwirtschaft nicht das Auskommen fanden, Arbeit in dem bis in das 19. Jahrhundert vorhandenen Bergbau und bei der Holzbringung geboten wurde.

Die an der Straße seit dem Mittelalter bekannte „Wacht" war nicht nur gegen Eindringlinge gerichtet, sondern sollte die vermehrte Ausfuhr von Viktualien kontrollieren sowie Knappen und andere von Grundherren Abhängige daran hindern, sich dem Dienst zu entziehen[9]. Die Kontrolle des Personenverkehrs an der „Wacht" verstärkte also die Isolierung der Großarler Bevölkerung noch. Größere Einwanderungswellen in historischer Zeit sind nicht bekannt und auch nicht aus den Matrikeneinträgen (etwa durch gehäuftes Auftreten von neuen Namen) abzuleiten. Einzelne Einwanderer waren oft Handwerker, die in ein Gewerbe einheirateten, oder Lehrer, Musiker, Funktionäre der Bergbaubetriebe etc. Im großen und ganzen ist das Großarltal Kulturland, das seit vielen Jahrhunderten von einer etwa gleichbleibenden Personenzahl bewohnt wurde. Nach Epidemien füllte der traditionelle Kinderreichtum die Population bald wieder auf.

Nach der Emigration von etwa 500 Protestanten in den Jahren 1731/32[10] wurden die freigewordenen Bauernhöfe nicht – wie anderswo üblich – an Katholiken von auswärts vergeben, sondern an jüngere Söhne katholisch gebliebener Großarler Familien sowie an katholische Knappen[11]. Neben der geografischen Abgeschlossenheit findet man noch die soziale Isolierung (Soziales Isolat) der verschiedenen Stände innerhalb des Tales. Besonders der Bauernstand war, wegen der dort herrschenden Erbgepflogenheiten (Anerbenrecht)[12], immer gezwungen gewesen, eine auf Vermögenszuwachs gerichtete, exklusive Heiratspolitik zu betreiben. In der Ahnentafel finden sich Aszendenzen (aufsteigende Ahnenlinien), die seit zehn und mehr Generationen über Vater oder Mutter dem besitzenden Bauernstand angehören.

© Gesellschaft für Salzburger Landeskunde, Salzburg, Austria; download unter www.zobodat.at

Die Familie

Familienanamnese

In der Familie des Probanden waren schon zwei männliche Neugeborene an ähnlichen Symptomen wie der Proband selbst verstorben. Die vorliegende Diagnose einer rezessiv vererbbaren Enzymmangelkrankheit (CPS) legte Verwandtschaft der Probandeneltern nahe. Diese gaben auf Befragen[13] aber an, nicht miteinander verwandt zu sein. Ihre Eheschließung war nach dem kanonischen Recht der römisch-katholischen Kirche auch nicht dispenspflichtig gewesen[14]. Bekannt war in der Familie nur, daß ein Urgroßvater des Mannes (im Folgenden: Vater) mit der Seite der Frau (im Folgenden: Mutter) verwandt sei.

Bruderfamilie

In der Familie eines Bruders des Vaters (Vaterbruder) wurden einige ungeklärt frühverstorbene Kinder gefunden. Verwandtschaft zwischen Vaterbruder und Vaterbruderfrau war ebenfalls verneint worden. Die Arbeit an der Ahnentafel brachte dann zutage, daß die Vaterbruderfrau ziemlich nahe mit ihrer Schwägerin, der Mutter des Probanden, verwandt ist und deshalb für die Ahnentafel der Bruderfamilie die gleichen Verhältnisse gelten, wie sie im Folgenden für die Ahnentafel des Probanden und seiner Geschwister diskutiert werden.

Die Ahnentafel

Quellen

Im Großarltal befinden sich die Kirchengemeinden Großarl und Hüttschlag, deren Kirchenbücher ab 1625 gemeinsam, von 1675 an getrennt geführt wurden und noch, bis auf wenige durch Feuchtigkeit verdorbene Seiten, vollständig erhalten sind[15].

Die Trauungseinträge enthalten meistens die Angabe der Eltern von Bräutigam und Braut. Nicht verheiratete Väter und Mütter konnten in den Geburts-(Tauf-)Urkunden ihrer Kinder gefunden werden. Dort ist in den meisten Fällen der Vater oder die ebenfalls schon illegitime Mutter der Kindesmutter angegeben. Der illegitime Vater ist häufig verzeichnet und mit seinem Wohnsitz näher bestimmt, so daß man ihn im Taufbuch finden kann.

Automatische Datenerfassung

Es wurde ein Programmpaket entwickelt, das alle Ahnenpersonen und ihre Daten in der Computeranlage erfaßt, zur Erstellung der Ahnentafel verknüpft und die vorkommenden Verschwisterungen aufsucht und dokumentiert (Dr. Franz Daschil). Erleichtert hat die Arbeit mit den Quellen, daß die Autorin nach und nach, zusammen mit einer Mitarbeiterin (Dr. Eva Lechner-Simek), das ganze Matrikenmaterial zu einer EDV-Datei verarbeitet hat und daher Zweifelsfälle, wie etwa Eintrage-Irrtümer der Pfarrer, durch Querabfragen des Materials oft bereinigt werden konnten[16]. Jede Ahnenperson der vorliegenden Ahnentafel ist also nachprüfbar in den Kirchenbüchern dokumentiert.

© Gesellschaft für Salzburger Landeskunde, Salzburg, Austria; download unter www.zobodat.at

Erstellung der Ahnentafel

Die Ahnentafel ATCPS1 konnte ziemlich vollständig über 10–14 Generationen erstellt werden. Sie liegt in herkömmlicher Form als beschriftete Grafik vor. Jede Person ist in Klarschrift mit Familien- und Vornamen, Geburtsjahr und, wenn bekannt, Sterbejahr sowie dem Wohnort (Hof) angegeben. Alle Personen sind darüber hinaus durch eine „Individualzahl" (IZ, identisch mit der laufenden Recordnummer aus der Taufbuchdatei oder der Founderdatei) unverwechselbar gekennzeichnet.

Die Stellung der einzelnen Ahnenpersonen innerhalb der Ahnentafel ist an der ihr zugeordneten Ahnenzahl (AZ, „numéro de généalogie"[17]) abzulesen: Der Proband und seine Geschwister tragen die AZ (1), der Vater die AZ (2), die Mutter die AZ (3). Liest man die Ahnentafel weiter bei den Eltern des Vaters, so tragen diese die Ahnenzahlen (4) und (5), die Eltern der Mutter die Ahnenzahlen (6) und (7). Allgemein formuliert heißt das: Eine bestimmte Ahnenperson trägt die Ahnenzahl n, ihr Vater die Zahl 2n, die Mutter die Zahl 2n+1. So kann die Stellung jeder Ahnenperson innerhalb der Ahnentafel ermittelt werden. Eine Ausnahme von der Regel entsteht dann, wenn eine Ahnenperson (n) noch Geschwister innerhalb der Ahnentafel besitzt: so sind etwa die Eltern beider Brüder (18) und (56) mit 36/37 bezeichnet.

In der ausführlichen Ahnentafel kann jede aufsteigende Linie bis zu ihrem „Founder" (Stammvater) verfolgt werden. Founder sind jene Vorfahren, die nur in den Dokumenten ihrer Kinder erwähnt werden, selbst jedoch nicht mehr in den Taufbüchern aufscheinen. Diese Founder wurden in einem eigenen Verzeichnis festgehalten. Aufsteigende Linien, die aus dem Tal hinausführten, wurden nicht weiter verfolgt. Eine Ausnahme wurde – aufgrund der hohen Mortalität in ihrer Geschwisterreihe – bei den Vorfahren von Ururgroßmutter (31) gemacht, auf die später noch eingegangen werden wird.

Geschwisterreihen innerhalb der Ahnentafel wurden mit gleichlautenden Buchstaben gekennzeichnet und in einer „Verschwisterungsliste" zusammengefaßt. Diese Daten waren die Grundlage für einen ersten Versuch, die wahrscheinlichsten Überträger für CPS aufzufinden[18].

Darstellung und Vereinfachung der Ahnentafel zur mathematischen Auswertung

Wie bereits erwähnt, können alle Personen in einem Stammbaum durch individuelle Numerierung erfaßt und verarbeitet werden. Dazu dienen entweder Individualnummern (numéro d'identité), die eine Person innerhalb des gesamten erfaßten Datenbestands charakterisieren, oder genealogische Nummern (numéro de généalogie), welche sich auf die Position an einer bestimmten Stelle einer Ahnentafel beziehen.

Die genealogische Struktur, welche die Grundlage für alle mathematischen Verfahren darstellt, wird mit Hilfe sogenannter Tripletts der Form

$$(n, f(n), m(n))$$

beschrieben. Dabei enthält jedes Triplett die Individualnummer einer Person n,

© Gesellschaft für Salzburger Landeskunde, Salzburg, Austria; download unter www.zobodat.at

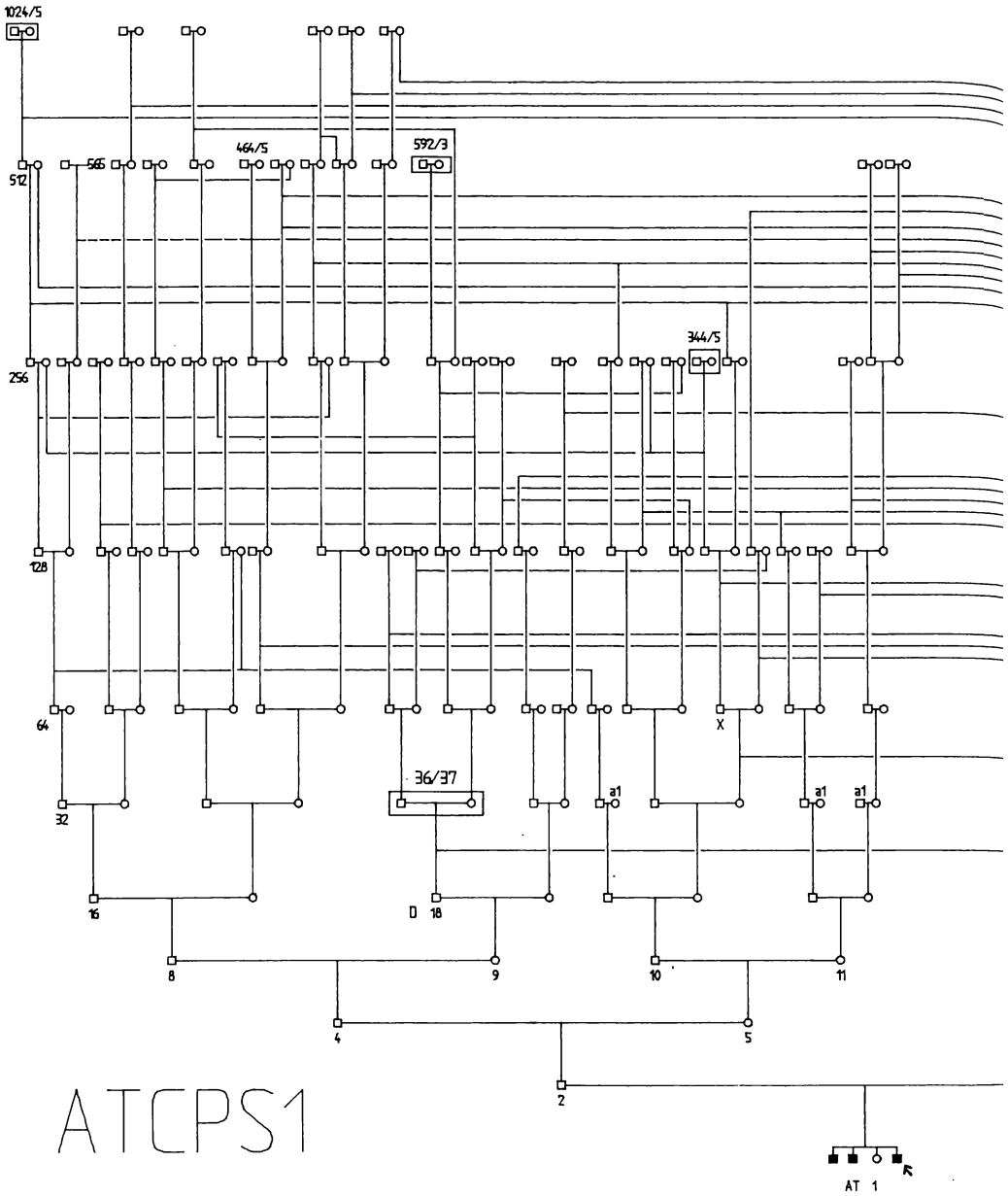
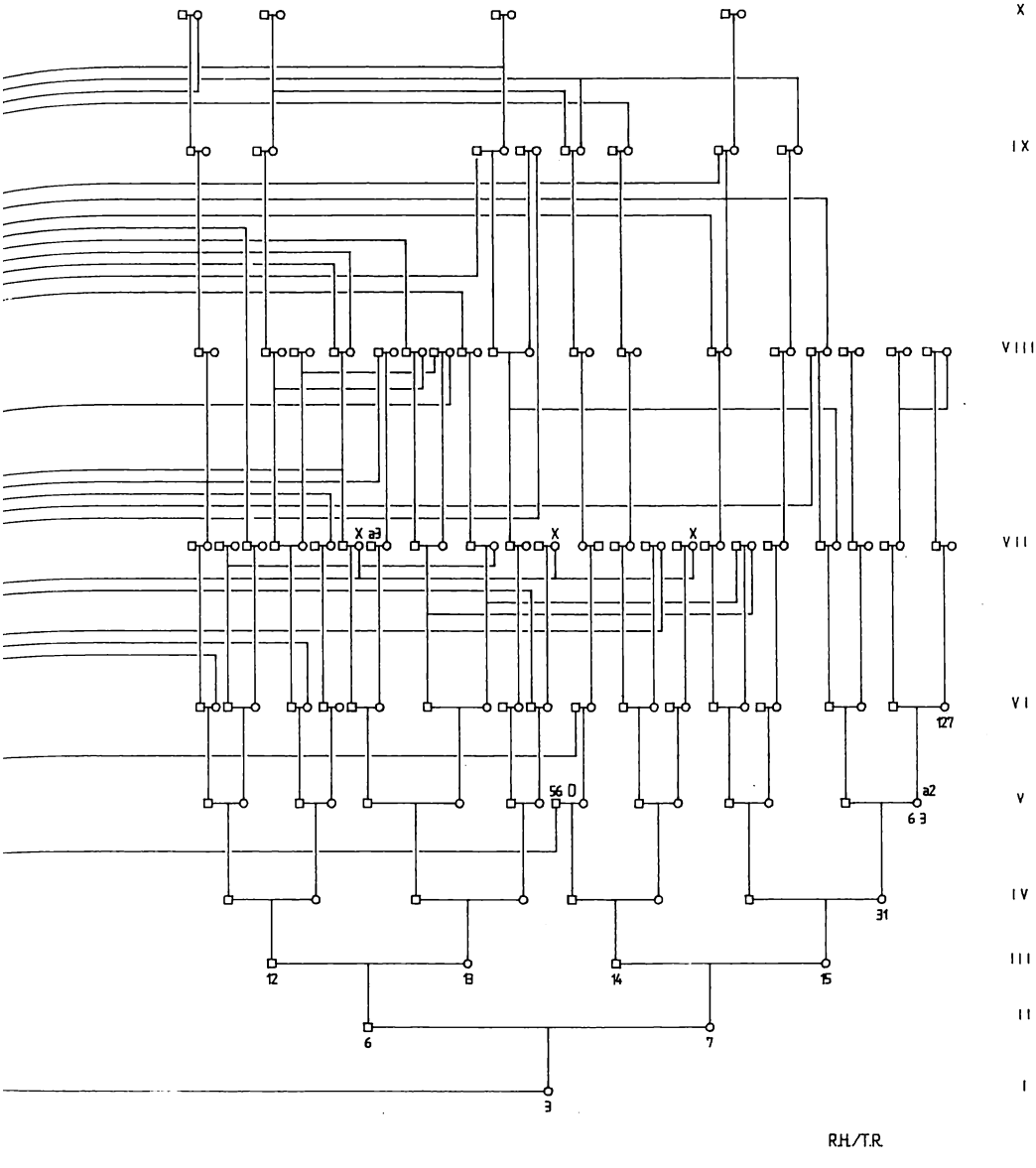


Abb. 1 Ahnentafel eines an Carbamylphosphatsynthetasemangel verstorbenen Neugeborenen denzlinien eingezeichnet, die zu Verschwisterungen führen. Das Ende einer Aszendenzlinie in dem Großarltal hinausführen, sind als solche bezeichnet (a1: < 20 km, a2: 20 km–70 km, a3: sonen und ohne Deszendenzen darstellt, wurden die Generationen von den Probandeneltern auftretenden Geschwistern wurden mit horizontalen Linien eingezeichnet. Die Aszendenz von scheint in der Grafik nur einmal auf.

© Gesellschaft für Salzburger Landeskunde, Salzburg, Austria; download unter www.zobodat.at



aus Großarl. Um die grafische Darstellung übersichtlich zu halten, sind nur diejenigen Aszen-
der Grafik bedeutet also nicht das Ende der dokumentierten Aszendenz. Aszendenzen, die aus
> 70 km). Da die Grafik eine aufsteigende Ahnentafel ohne Geschwisterreihen von Ahnenper-
her mit Generation I aufwärts numeriert. Die Verwandtschaften zwischen in der Ahnentafel
Geschwistern wurde nur an einer genealogischen Position weitergeführt. Jede Ahnenperson

© Gesellschaft für Salzburger Landeskunde, Salzburg, Austria; download unter www.zobodat.at

die Nummer f(n) von n's Vater und m(n) von n's Mutter. Falls ein oder beide Elternteile von n außerhalb der betrachteten Ahnentafel liegen, schreiben wir f(n) = 0 bzw. m(n) = 0.

Der Datenbestand von ATCPS1 umfaßte ursprünglich 411 manuell bestimmte dokumentierte Tripletts. Durch automatische Ergänzung von Tripletts nicht dokumentierter Vorfahren (mit unbekannten Eltern) wurde der Bestand auf 709 Datensätze vervollständigt. Dieser erweiterte Datenbestand enthielt somit die Tripletts aller Mitglieder der Ahnentafel einschließlich aller Stammeltern. Im Hinblick auf die genetische Struktur des Probanden können jedoch Vorfahren dann unberücksichtigt bleiben, wenn sowohl sie selbst wie auch alle deren Vorfahren ihre Gene nur über jeweils einen Nachkommen an den Probanden weitergeben. Damit wird eine Reduktion der Ahnentafel auf jene Vorfahren möglich, die entweder selbst Eltern von mindestens zwei Geschwistern sind oder deren Vorfahren diese Bedingung erfüllen.

In einem letzten Schritt zur Datenvorbereitung wurde ein Bezeichnungswechsel vorgenommen: Aus der Individualnummer ist nämlich im allgemeinen nicht erkennbar, ob eine Person Vorfahre oder Nachkomme einer anderen Person ist oder ob überhaupt keine Vergleichbarkeit in diesem Sinn möglich ist. Diese Information ist für die nachfolgenden Berechnungen aber ganz wesentlich und wurde durch die Einführung von neuen Ordnungsnummern ermöglicht. Durch eine geeignete Numerierung aller Mitglieder der Ahnentafel von „oben nach unten" kann daher auf einfache Art und Weise erreicht werden, daß die so vergebenen Ordnungsnummern von Vorfahren stets kleiner sind als jene ihrer Nachkommen.

In der wie beschrieben reduzierten und geordneten Ahnentafel verbleiben insgesamt 308 Datensätze, welche den Ausgangspunkt für die folgenden mathematischen Verfahren bilden.

Mathematische Untersuchungen

Berechnung der Inzucht- und Verwandtschaftskoeffizienten

Zwei verbreitete Verwandtschaftsmaße in der mathematischen Genetik sind der Inzuchtkoeffizient f und der Verwandtschaftskoeffizient Φ. Der Inzuchtkoeffizient f_n einer Person n mißt die a priori-Wahrscheinlichkeit, daß die beiden Gene eines (beliebigen) autosomalen Genorts von n abstammungsgleich sind, das heißt von einem bestimmten Gen eines gemeinsamen Vorfahren abstammen. Die Inzuchtkoeffizienten aller Mitglieder der Ahnentafel ATCPS1 wurden mit Hilfe der Verwandtschaftskoeffizienten ihrer Eltern gemäß der Formel

$$f_n = \Phi_{f(n),m(n)}$$

sowie der Rekursion

$$\Phi_{a,b} = (1/2)\,[\Phi_{f(a),b} + \Phi_{m(a),b}]$$

– falls a kein Vorfahre von b ist – berechnet[19]. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

© Gesellschaft für Salzburger Landeskunde, Salzburg, Austria; download unter www.zobodat.at

Tabelle 1: Inzuchtkoeffizienten und Kindersterblichkeit

Genealogische Nr.	Inzuchtkoeffizient f	Verstorbene Kinder/ von insges.
1	0,00507	3/4
2	0,00346	3/8
3	0,00312	1/12
4	0,00156	0/1
5	0,00177	1/6
6	0,00348	0/1
7	0,00133	1/8
8	0,00983	7/12
9	0,00049	3/6
10	0,00439	4/12
12	0,00098	–
13	0,00476	4/12
14	0,00906	0/2
15	0,00159	0/12

Genealogische Nr.	Inzuchtkoeffizient f	Verstorbene Kinder/ von insges.
17	0,00586	4/11
21	0,00977	1/8
24	0,00391	–
26	0,00195	3/8
27	0,00049	4/8
28	0,00439	3/11
29	0,00049	1/9
30	0,00049	3/14
31	0,00195	7/17
32	0,00195	2/7
42	0,00391	3/5
43	0,00195	4/15
71	0,00781	1/10
114	0,00195	4/15

Unter dem oben verwendeten Verwandtschaftskoeffizienten $\Phi_{a,b}$ zweier Personen a und b versteht man die Wahrscheinlichkeit dafür, daß ein an einem autosomalen Genort zufällig ausgewähltes Gen von a abstammungsgleich mit einem am selben Genort zufällig ausgewählten Gen von b ist. Die rekursive Berechnung von $\Phi_{a,b}$ ist in nachfolgendem Struktogramm veranschaulicht (siehe Abb. 2).

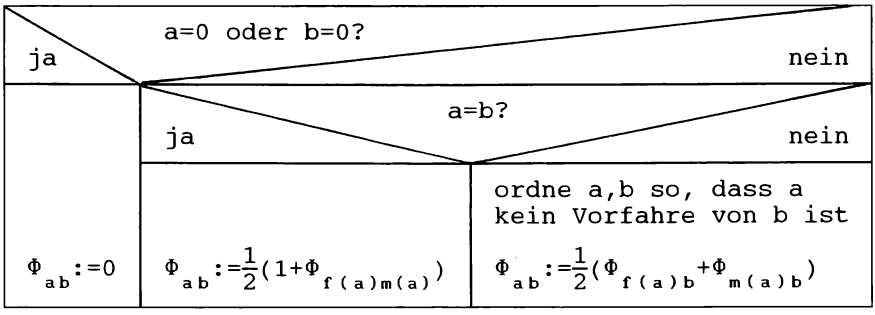


Abb. 2 Rekursive Berechnung des Verwandtschaftskoeffizienten.

Diesem Standardverfahren liegt allerdings die de facto unrealistische Annahme zugrunde, daß alle Personen außerhalb der Ahnentafel weder miteinander verwandt noch ingezüchtet sind. Der beschriebene Algorithmus berücksichtigt lediglich die Information, die in der Ahnentafel selbst enthalten ist. Berücksichtigt man darüber hinaus ein generelles Maß an Inzucht aufgrund der verhältnismäßig

© Gesellschaft für Salzburger Landeskunde, Salzburg, Austria; download unter www.zobodat.at

kleinen Bevölkerungsgröße, so kann der totale Inzuchtkoeffizient gemäß

$$f_{total} = f + (1-f)\,\alpha$$

ermittelt werden, wo α für den durchschnittlichen Inzuchtkoeffizienten der Gesamtbevölkerung steht.

Somit beträgt der Inzuchtkoeffizient des Probanden – berechnet allein aus der Ahnentafel ATCPS1 – f = 0,507% und der totale Inzuchtkoeffizient ungefähr f_{total} = 1% (mit dem Schätzwert α = 0,5%). Dieser Wert entspricht etwa jenem eines Kindes, dessen Eltern Cousins zweiten Grades sind.

Die folgende Tab. 2 zeigt, wie sich der Inzuchtkoeffizient des Probanden aus den Beiträgen aller gemeinsamen elterlichen Vorfahren zusammensetzt. Der größte Beitrag eines einzelnen Vorfahren stammt von den nächsten gemeinsamen Vorfahren 36 und 37 (je knapp 20%). Alle anderen weit zurückliegenden Vorfahren tragen jedoch insgesamt mehr als 60% zum Verwandtschaftsverhältnis zwischen den Eltern des Probanden bei.

Tabelle 2: Inzuchtkoeffizient des Probanden, gegliedert nach den Beiträgen aller gemeinsamen elterlichen Vorfahren

Genealogische Nummer	Anteil am Inzuchtkoeffizienten absolut	relativ (%)
36	0,00098	19,24
37	0,00098	19,24
86	0,00024	4,81
87	0,00024	4,81
140	0,00012	2,41
141	0,00012	2,41
144	0,00006	1,20
145	0,00006	1,20
146	0,00006	1,20
172	0,00018	3,61
173	0,00018	3,61
178	0,00012	2,41
179	0,00012	2,41
316	0,00012	2,37
344	0,00017	3,38
345	0,00017	3,38
422	0,00006	1,20
512	0,00009	1,80
513	0,00009	1,80
592	0,00007	1,32
593	0,00007	1,32
1024	0,00001	0,15
1025	0,00001	0,15
andere	0,00075	14,57
	0,00507	100,00

© Gesellschaft für Salzburger Landeskunde, Salzburg, Austria; download unter www.zobodat.at

Ein ähnliches Bild zeigt sich, wenn der Verwandtschaftskoeffizient der Eltern des Probanden nach den Beiträgen der einzelnen Vorfahrengenerationen aufgeschlüsselt wird. Das Ergebnis ist grafisch in Abb. 3 dargestellt.

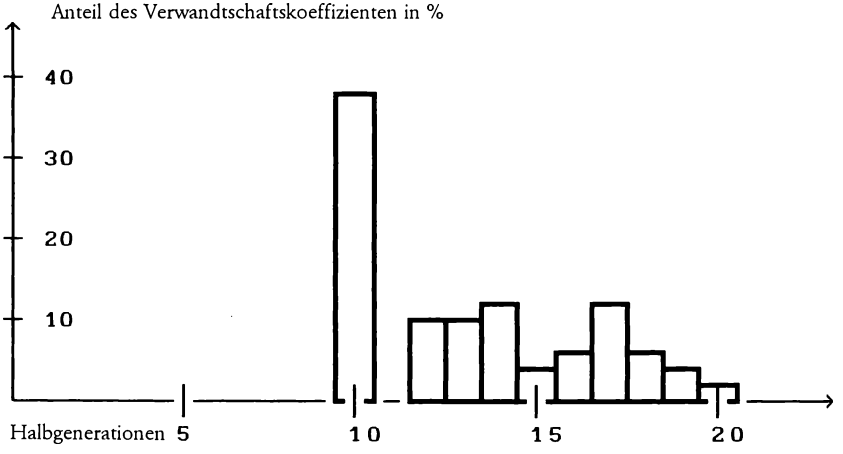


Abb. 3 Beiträge der Vorfahrengenerationen zum Verwandtschaftskoeffizienten der Eltern des Probanden.

Das Krankheitsrisiko für homozygot Rezessive

Die genetische Struktur jeder Person wird durch deren Inzuchtkoeffizienten bestimmt. Insbesondere beträgt das Krankheitsrisiko für jede autosomal rezessive Erbkrankheit (mit dem defekten Gen a und der Genhäufigkeit q) für aa-Homozygote

$$P(aa) = q^2,$$

falls sie Kinder einer Zufallsehe sind, und

$$P(aa\,|\,R) = q^2 + q\,(1-q)\,f,$$

falls sie Kinder einer Verwandtenehe mit elterlichem Verwandtschaftsverhältnis R sind. Daraus ergibt sich ein erhöhtes Risiko für die Nachkommen einer Verwandtenehe gemäß

$$P(aa\,|\,R)/P(aa) = (q^2 + q\,(1-q)\,f)/q^2 \approx 1 + f/q.$$

Bei gleicher Größenordnung der Genhäufigkeit q und des Inzuchtkoeffizienten f folgt daraus bereits ein doppelt so hohes Krankheitsrisiko gegenüber den Kindern einer Zufallsehe. Folglich kommt im Fall von CPS-Mangel, einer außerordentlich seltenen Erbkrankheit, der Feststellung elterlicher Verwandtschaft ganz besondere Bedeutung zu.

Das Überträgerrisiko für Heterozygote

Da der Verwandtschaftskoeffizient der Eltern des Probanden – im Vergleich zu anderen dokumentierten Isolaten – nicht besonders hoch ist, besteht a priori auch kein extrem hohes Krankheitsrisiko für deren Kinder. A posteriori wissen

© Gesellschaft für Salzburger Landeskunde, Salzburg, Austria; download unter www.zobodat.at

wir jedoch, daß beide Elternteile (2) und (3) des Probanden Träger des defekten CPS-Gens sein müssen. Folglich stellt sich sogleich die Frage nach weiteren Trägern dieses Gens innerhalb der Ahnentafel.

Wir haben versucht, diese Frage durch eine Monte-Carlo-Simulation des Genflusses für den vorliegenden Stammbaum zu beantworten und so das Überträgerrisiko für jeden einzelnen Vorfahren abzuschätzen: Aus einer großen Anzahl von Simulationsläufen wurde für jedes Mitglied in der Ahnentafel die relative Häufigkeit ermittelt, mit der diese Person als Überträger eines defekten Gens, welches schließlich in beiden Eltern des Probanden wieder auftritt, beteiligt ist. Die gefundenen Häufigkeiten stellen untere Schranken für das tatsächliche CPS-Trägerrisiko dar. Die numerischen Ergebnisse dieser Genfluß-Simulation sind in Abb. 4 wiedergegeben und ermöglichen es, die höchstwahrscheinlichen Vererbungslinien des CPS-Gens zurückzuverfolgen. Darüber hinaus können diese Resultate als Ausgangspunkt weiterer Untersuchungen herangezogen werden.

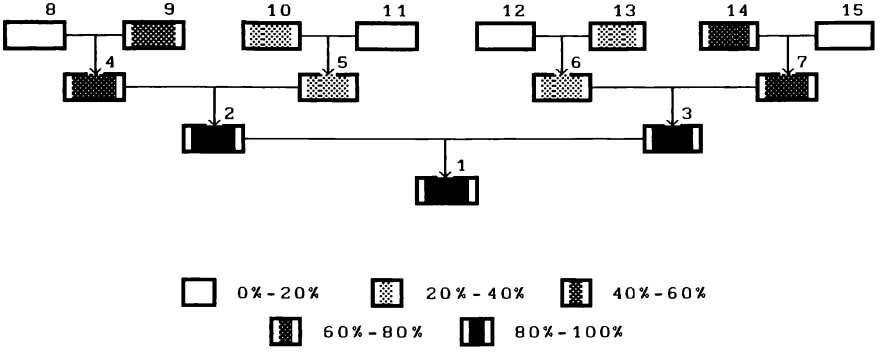


Abb. 4 CPS-Trägerrisiko für einzelne Vorfahren.

Diskussion der Ahnentafel

Nahe und entfernte Verwandtschaft

Die Angabe der Probanden-Eltern, sie seien „nicht miteinander verwandt", wurde vorerst bestätigt: Die Ahnentafel zeigt keine rezente Verwandtschaft der beiden, sicher für CPS mischerbigen, Eltern miteinander. Die Gesetze der römisch-katholischen Kirche, die Verwandtenehen bis zum vierten Grad (verschwisterte Urgroßeltern) dispenspflichtig machen, prägen das Verwandtschaftsbewußtsein der Landbevölkerung bis heute. Obwohl dieses Eheverbot mit Verwandten heute von der Kirche de facto nicht mehr ausgesprochen wird[20], hält sich die Bevölkerung im allgemeinen doch noch daran und bezeichnet erst Personen, die mindesten ein gemeinsames Urgroßelternpaar haben, als miteinander verwandt.

Die erste Verwandtschaft in der Ahnentafel ergibt sich in den Generationen IV/V. Hier ist das Paar 36/37 Eltern von einem Urgroßvater (18) von Vater und einem Ururgroßvater (56) von Mutter. Betrachtet man also die ersten fünf Gene-

© Gesellschaft für Salzburger Landeskunde, Salzburg, Austria; download unter www.zobodat.at

rationen, so sind Vater (2) und Mutter (3) Vetter und Cousine 3./4. Grades. Aber diese „nahe Verwandtschaft" ist nur 38% der Consanguinität (Inzucht) des Probanden.

Nach JAKOBY-JACQUARD[21] rechnet sich die Consanguinität (Stammverwandtschaft) einer Ahnentafel umso höher, je mehr Generationen in die Berechnung einbezogen werden können. In unserem Fall sind die Eltern des Probanden nicht nahe verwandt im üblichen Sinn; von einer Verwandtschaft (3./4. Grades) haben sie eine vage Ahnung. Bezieht man nun die Generationen V–XI in die Berechnung ein, ändert sich das Ergebnis erheblich.

In den Generationen VI–XI wurden weitere 45 Paare gefunden, die Eltern von zwei oder mehreren Ahnenpersonen sind. Diese verschwisterten Ahnenpersonen wurden mit gemeinsamen Buchstaben gekennzeichnet und in einer Verschwisterungsliste zusammengefaßt. Diese Liste diente als Unterlage für einen ersten Versuch, wahrscheinliche Überträger unter den Ahnen aufzuspüren[22].

Die meist große Zahl von Geschwistern der Ahnenpersonen verursacht häufige Generationsverschiebung. Nur zwei Ahnenpersonen der Generationen V und VI sowie einige wenige aus den höheren Generationen stammen nicht aus dem Großarltal.

Die „entfernte" Verwandtschaft der Probandeneltern 2/3 bringt deren Verwandtheit auf 0,507%, was nahezu dem von Vettern zweiten Grades entspricht.

Die entfernten Verwandtschaftsverbindungen häufen sich in den Generationen VI–VIII (Abb. 1 und 2). Ahnenpersonen dieser Generationen sind zwischen 1680 und 1800 geboren. Die Einengung der Personenzahl in diesen Generationen geht über die graduelle, bei durch die Jahre etwa gleichbleibender Bevölkerungszahl im Isolat logisch begründbare Einengung der Auswahlmöglichkeit von Ehepartnern hinaus. Heiratsfähige Personen, die in dieser Zeitspanne in Großarl geboren waren, konnten offensichtlich ihre Partner nur aus einer noch beschränkteren Zahl von Familien auswählen: Zwischen 1680 und 1800 fanden einige Epidemien in der Bevölkerung, 1731/32 die Emigration von etwa 500 Protestanten aus dem Großarltal statt.

Wie oben erwähnt, wurden Höfe von Emigranten an jüngere Söhne aus katholisch gebliebenen Familien des Tals und nicht an Auswärtige verkauft. Diese verbliebenen Heiratskandidaten konnten also ihr (schon „ingezüchtetes") Erbgut in verstärktem Maß in der Population etablieren[23], und der traditionelle Kinderreichtum füllte die Einwohnerzahl schnell wieder auf; „frisches" Erbgut aus anderen Gegenden wurde auch jetzt nicht „importiert". Die Epidemien rotteten viele Familien fast aus. Andere Familien, die zufällig verschont geblieben waren, etwa weil sie in der Zeit der Epidemie eine weniger anfällige Altersstruktur hatten, konnten mit ihrer Schar gesunder Kinder später ebenfalls den Heiratsmarkt beherrschen. Von solchen Familien stammt heute ein großer Teil der bäuerlichen Bevölkerung Großarls ab. In unserer Ahnentafel ATCPS1 gibt es Eltern, die mit bis zu vier Kindern (X) dort vertreten sind.

© Gesellschaft für Salzburger Landeskunde, Salzburg, Austria; download unter www.zobodat.at

Stammverwandtschaft

Wie für den Probanden wurde für alle anderen Personen der Ahnentafel der Inzuchtkoeffizient berechnet. Für die Ahnenpersonen mit erhöhten Werten (mit $f \geq 0$) wurde die Geschwisterreihe zusammengestellt und die Rate der Frühverstorbenen (bereinigt, d. h. ohne Unfälle etc.) bestimmt (Tab. 1). Bei etwa einem Drittel der Geschwisterreihen (10 aus 28) ist die Kindersterblichkeit mehr als im Durchschnitt der Population erhöht. Einmal fällt hohe Sterblichkeitsrate mit stark erhöhtem Inzuchtkoeffizienten zusammen (8). Der Inzuchtkoeffizient der Ahnen aus hohen Generationen ist nicht berechenbar.

Überträgerwahrscheinlichkeit

Schon die Betrachtung der Grafik ATCPS (Abb. 1) läßt erkennen, daß es unter den Vorfahren des Probanden Founder gibt, von denen verschieden verzweigte „Wege" zu den Eltern des Probanden führen. Je verzweigter diese Wege sind, je größer ist die Möglichkeit, z. B. für das CPS-Mangel-Gen, von diesem Founder durch die Generationen zu den Eltern des Probanden zu gelangen. Als „verdächtige" Founder wurden fünf Paare gefunden:

Founder-paar	Wege	Beitrag zum Inzuchtkoeffizienten (%)
592/593	72	2,64
344/345	35	6,76
1024/1025	35	0,30
512/513	30	3,60
36/37	1	38,48

Vergleichen wir die Häufigkeit der Wege von den Foundern zum Probanden mit dem Beitrag der gleichen Ahnen zum Inzuchtkoeffizienten des Probanden (in Klammern rechts daneben), so finden wir keinen Zusammenhang.

Genfluß-Simulation und Kindersterblichkeit in den rezenten Generationen

Die Kindersterblichkeit in den Geschwisterreihen, die von Eltern mit erhöhtem Überträgerrisiko abstammen, bringt keine klaren Ergebnisse (Abb. 4). Gerade Urgroßvater (8), von dessen elf Geschwistern sieben früh verstarben und noch dazu fast alle an den „Fraisen", d. h. Krämpfen, was auf eine tödliche Stoffwechselstörung hindeutet, hat unter 20% Überträgerwahrscheinlichkeit. Der Inzuchtkoeffizient der Geschwisterreihe von (8) ist dagegen sehr hoch ($f = 0{,}00983$). Die Urgroßeltern 9/10 und 12/13, die auch erhöhte Sterblichkeit in der Geschwisterreihe aufweisen, sind mit 80–40% Wahrscheinlichkeit Überträger. In der Großelterngeneration 4/5 und 6/7 ist die Kindersterblichkeit nicht signifikant.

© Gesellschaft für Salzburger Landeskunde, Salzburg, Austria; download unter www.zobodat.at

Deszendenz

Die beschriebenen Methoden ergaben übereinstimmend bei vier Paaren in der Ahnentafel eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit, Founder für das Hyperammonaemie-Allel des CPS-Gens zu sein. Um die mathematische Wahrscheinlichkeit aus dem Material der Matrikenbücher heraus zu stützen, wurden aus der Tauf- und Trauungsdatei die Deszendenzen dieser Paare über drei Generationen aufgestellt (Abb. 5). Drei Paare haben eine große Zahl von Nachkommen:

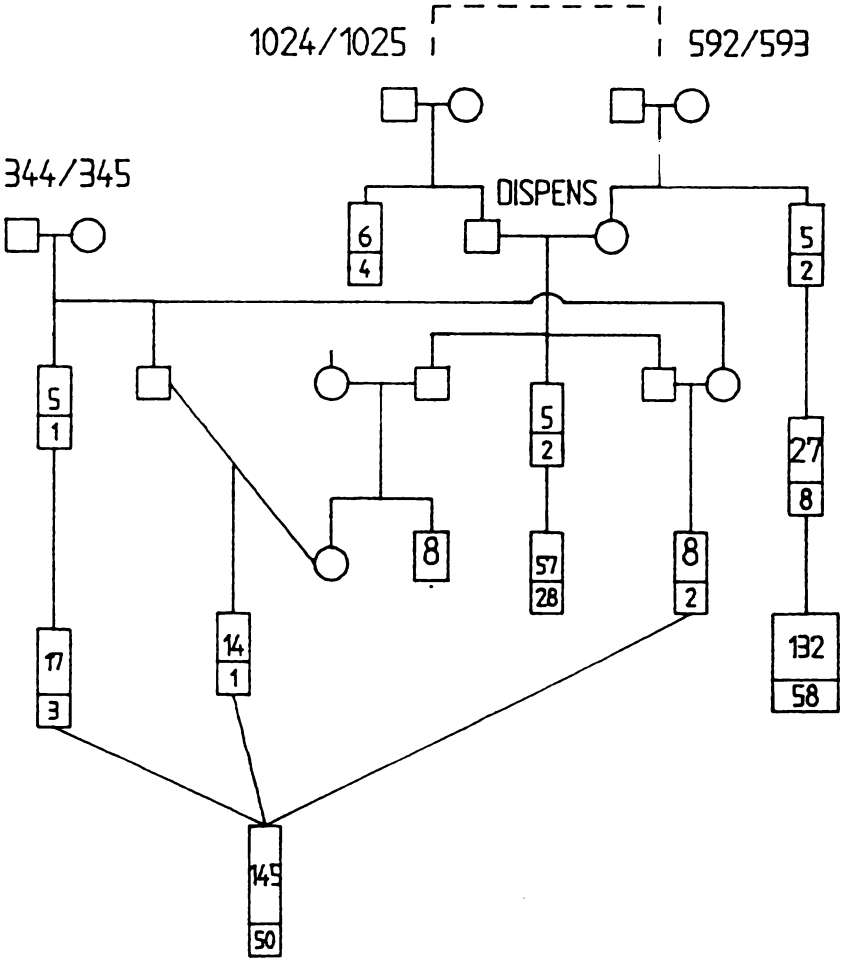


Abb. 5 Teil-Diagramm der Nachkommenschaft von drei Stammeltern, das die vielfach überkreuzte Verwandtschaft zeigt. Die Rechtecke stellen die Nachkommen dar, die daran unmittelbar beteiligt sind. – Obere Ziffer: Zahl der heiratsfähigen Nachkommen; untere Ziffer: früh verstorben.

Das Paar 592/593 hat 190 erwachsene Urenkel, das Paar 344/345 145 erwachsene Urenkel und das Paar 36/37 47 erwachsene Urenkel von immerhin 80 Geborenen. Das Paar 1024/1025 hat nur 24 erwachsene Urenkel.

© Gesellschaft für Salzburger Landeskunde, Salzburg, Austria; download unter www.zobodat.at

Diesen Nachkommen „verdächtiger" Paare ist es möglich gewesen, ein bestimmtes Gen weit in der Population zu verbreiten. Da sie nicht nur in der Ahnentafel unserer Probanden, sondern überhaupt in denen einer großen Zahl von Personen aus der Population vertreten sind, wird es schwierig sein, mit den bisher angewendeten Methoden CPS-Überträger in der heutigen Bevölkerung aufzuspüren (siehe Motto).

Schlußfolgerung

Mit klassischen genealogischen und mathematischen Methoden konnten vier wahrscheinliche Founderpaare eingegrenzt werden. Diese konnten über vermehrte Deszendenzlinien bestimmte Gene, also auch das rezessive Hyperammonaemie-Allel des CPS-Gens, in der Ahnentafel anreichern. Über ihre sehr zahlreiche Nachkommenschaft waren sie aber auch in der Lage, diese bestimmten Gene sehr weitläufig in der Population des Isolats zu etablieren. Deshalb besteht Zweifel, ob rezente Verwandtschaft mehr Homozygotenrisiko bringt als die Abstammung aus dem Tal ohnehin. Eine a posteriori-Methode, den Überträger zu suchen, ist, die gemeinsamen Vorfahren der Eltern von Geschwisterreihen mit starker Kindersterblichkeit zu bestimmen. Wenn diese mit den für die Probanden ermittelten wahrscheinlichsten Foundern für CPS übereinstimmen, wäre das ein weiterer Beweisschritt.

Ein weiterer Schritt wäre, gemeinsame Vorfahren von Eltern möglicher Probanden aus letzter Zeit – Frühverstorbene mit relevanter Todesursache („Lungenapoplexie", „Gehirnblutung", „Stoffwechselstörung") – zu bestimmen. Der sicherste Schritt wäre natürlich, die Genealogie einiger neuer Probanden mit Diagnose Hyperammonaemie mit unserer Ahnentafel ATCPS1 zu vergleichen. Die rezenten Geschwisterreihen mit hoher Kindersterblichkeitsrate innerhalb der ATCPS1 wurden daraufhin untersucht:

(8) 7 verst. Kinder von 12, (10) 4 verst. Kinder von 12, (13) 4 verst. Kinder von 12 stammen von drei Founderpaaren ab, (27) 4 verst. Kinder von 8, von den Paaren 1024/1025 und 592/593. Die hoch verdächtige Geschwisterreihe der Urgroßmutter (31), sie hat 7 frühverstorbene Brüder, stammt über den Vater (62) von den beiden letztgenannten Founderpaaren ab, die Aszendenz der aus einem Nachbartal (Eschenau) stammenden Mutter (63) führt zwar in das Großarltal zurück, ein urkundlich belegter, mit ihrem Mann gemeinsamer Vorfahre konnte aber nicht gefunden werden. Es besteht hier auch der Verdacht, daß die vielen verstorbenen Knaben an der im Isolat ebenfalls gefundenen x-chromosomalen Enzymmangelerkrankung Ornithin-Transcarbamylasemangel verstorben sind (mündliche Mitteilung PLÖCHL).

Erst die Ahnentafeln vieler Geschwisterreihen mit erhöhter Sterblichkeit könnten Founder für CPS-Mangel aufspüren.

© Gesellschaft für Salzburger Landeskunde, Salzburg, Austria; download unter www.zobodat.at

Zusammenfassung

Die Ahnentafel eines Probanden für die rezessive Enzymmangelerkrankung Hyperammonaemie I (CPS-Mangel), der aus Großarl stammt, wurde über elf Generationen aufgestellt und mit klassisch-genealogischen und mathematischen Methoden untersucht. Die Meinung der Probandeneltern, sie seien nicht verwandt, wurde widerlegt, es besteht eine Verwandtschaft von $\Phi = 0{,}00507$ (wie von Cousins zweiten Grades). Als mögliche Founder für das CPS-Mangel-Gen wurden ein Ahnenpaar aus der IV./V. Generation und drei Ahnenpaare aus höheren Generationen gefunden. Deren ungewöhnlich zahlreiche Nachkommenschaft (406 Personen nach drei Generationen) läßt aber den Schluß zu, daß die Zugehörigkeit zum Isolat überhaupt und dazu die Zugehörigkeit zum Sozialen Isolat des Bauernstandes für Paare aus dem Großarltal schon das Risiko bringt, für CPS-Mangel homozygote Kinder zu haben.

Dank

Herr Pfarrer Franz Königsberger, Großarl, erwies uns große Hilfsbereitschaft. Frau Margaretha Gehwolf, Hebamme in Großarl, konnte mir aus ihrer reichen Erfahrung wertvolle Hinweise geben. Die Matrikenbücher der Pfarren Großarl und Hüttschlag wurden uns einige Jahre zur Elektronischen Datenverabeitung anvertraut, wofür wir dem Erzbischöflichen Ordinariat sowie dem Erzbischöflichen Konsistorialarchiv sehr dankbar sind. Dr. Franz Daschil und Christian Behensky waren in der Pionierzeit des Computers unentbehrliche Beistände. Daß die große Datenmenge in übersehbarer Zeit bewältigt werden konnte, verdanke ich neben Frau Dr. phil. Eva Lechner-Simek auch Herbert Moessler und Birgit Maichel. Prof. Dr. A. Chaventré, I.N.E.D. Paris, nahm sich Zeit, mich in die dort entwickelten Methoden der Familienforschung in der Genetik einzuführen. Zuletzt und sehr herzlich danke ich Herrn Prof. Dr. Gerhard Czihak, der die Idee zu dieser Arbeit hatte, anfangs mit an der Ahnentafel arbeitete und es mir dann möglich machte, lange und intensiv an dem Projekt zu arbeiten.

Anmerkungen

1 Eine erweiterte Übersetzung des Aufsatzes: T. RASSEM, G. KARIGL, F. DASCHIL, G. CZIHAK (1992): Tracing the Origin of a Fatal Condition in an Alpine Isolate by Genealogical and Mathemathical Methods; Collegium Anthropologicum Zagreb 16, 191–202.

2 NETTLESHIP E. (1907): A History of Congenital Stationary Night-Blindness in Nine Consecutive Generations; Trans. Ophthalmol. Soc UK, 27, 269–293. – Übersetzung des Mottos:

Es ist wirklich nicht einzusehen, daß die Krankheit verschwinden sollte, so lange die Betroffenen fortfahren, Partner derselben Herkunft zu heiraten; das heißt innerhalb der örtlichen Bevölkerung, was beinahe dasselbe ist. Denn in einem Gebiet, in dem die Bevölkerungszahl lange gleich bleibt und die Bevölkerung von einem seit alters her etablierten Beruf leben kann, gibt es wenig Veranlassung für sie, zu emigrieren oder für neues Blut, hereingebracht zu werden.

3 PLÖCHL E. et al. (1982): Carbamylsynthetasemangel bei einem Neugeborenen mit letalem Verlauf; in: Pädiatrie und Pädologie 17, 371–382. Springer Heidelberg.

© Gesellschaft für Salzburger Landeskunde, Salzburg, Austria; download unter www.zobodat.at

4 McKUSICK V. A. (1978): Mendelian Inheritance in Man; John Hopkins Baltimore London. – Ein ständig evident gehaltenes Verzeichnis aller bekannten Erbleiden, geordnet nach dem zutreffenden Erbgang der Mendelschen Erbgesetze. Jede Krankheit ist mit einer mehrstelligen Zahl gekennzeichnet.

5 ROBERTS D. F. (1976): Les Concepts d'Isolats, in: JACQUARD, A. ed. (1976): L'Étude des Isolats – Espoirs et Limites (I.N.E.D. Paris), 75–93.

6 CHAPMAN A. M., A. JACQUARD (1971): Un isolat d'Amérique Centrale. Les Indiens Jicaques du Honduras, in: I.N.E.D Travaux et Documents Cahier 60 PUF Paris, 167. Siehe auch: CAVALLI-SFORZA, BODMER (1971): The Genetics of Human Populations; W. H.Freeman and Co San Francisco, und VOGEL-MOTULSKY (1982): Human Genetics; Problems and Approaches, Springer Heidelberg–Berlin–New York.

7 LAIREITER M. (1987): Straßen und Wege, in: Kulturvereinigung „die Erle", und Salzburger Bildungswerk (Hg.), Heimatbuch Großarl. Selbstverlag Gemeinde Großarl, 46–55.

8 Siehe Anm. 2.

9 Siehe Anm. 7.

10 AMMERER G. (1988): Die Große Protestantenemigration 1731/32, in: *Dopsch/Spatzenegger* II/1, 261–288. Pustet Salzburg.

11 LAIREITER M. (1987): Reformation und Emigration, in: Heimatbuch Großarl (wie Anm. 7), 65–71.

12 SCHWAB H. (1987): Heimatbuch Großarl (wie Anm. 7), 40.

13 Siehe Anm. 3.

14 BUCHBERGER M. (ed.) (1930 ff.): LThK, Herderverlag Freiburg, Art. „Blutsverwandtschaft, Ehehindernisse".

15 CAVALLI-SFORZA, BODMER (1971): The Genetics of Human Populations; W. H. Freeman and Co San Francisco. CAVALLI-SFORZA betont (S. 327), daß das Haupthemmnis für eine moderne humangenetische Familienforschung die Kargheit der Quellen darstellt, und daß die besten Quellen gut geführte, weit in die Vergangenheit vollständige Kirchenbücher sind. In Großarl und Hüttschlag trifft dies zu.

16 FLEURY M., L. HENRY (1976): Nouveau Manuel de Dépouillement et d'Exploration de l'État civil Ancien 2me ed.; I.N.E.D. Paris. FORST de BATTAGLIA O. (1948): Genealogie; A. Francke Verlag Bern (Sammlung Dalp). DUPAQUIER J., (1984): Pour la Démographie Historique. Presses Universitaires de France, Paris.

17 CHAVENTRÉ A. (1976): Les généalogies. Techniques de recueil – de présentation – de vérification; in: JACQUARD A. ed. (1976): L'Etudes des Isolats – Espoirs et Limites (I.N.E.D. Paris), 233–247.

18 CZIHAK G. u. F. ÖSTERREICHER (1988): Finding the most probable mutant in Human Pedigrees. New Trends in Genetics – Annual Meeting of the German Genetics Society, Salzburg 8.

19 Siehe Anm. 23 sowie KARIGL G. (1981): A Recursive Algorithm for the Calculation of Identity Coefficients – Ann. Hum. Genet. 45, 299–305; DERS. (1982): A Mathematical Approach to Multiple Genetic Relationship – Theor. Pop. Biol. 21, 379–393.

20 Mitteilung Pfarrer KÖNIGSBERGER, Großarl.

21 JAKOBI L., A. JACQUARD (1971): Consanguinité proche, consanguinité éloignée – Essai de mesure dans un village breton., in: JACQUARD A. (ed.): L'Etude des Isolats – Espoires et Limites. (I.N.E.D. Paris), 233–247.

22 Siehe Anm. 18.

23 JACQUARD A. (1974,1): Génétique des Populations Humaines; le Biologiste 5 PUF Paris.

Anschriften der Verfasser:

Mag. Theresia Rassem
Anton-Hochmuth-Straße 6
A-5020 Salzburg

Univ.-Doz. Dr. Günther Karigl
Technische Universität Wien,
Abteilung Mathematik in den Naturwissenschaften
Wiedner Hauptstraße 8–10/118
A-1040 Wien

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Mitt(h)eilungen der Gesellschaft für Salzburger Landeskunde

Jahr/Year: 1997

Band/Volume: 137

Autor(en)/Author(s): Rassem Theresia, Karigl Günther

Artikel/Article: Eine Ahnentafel aus Großarl. Genealogisch-mathematische Suche nach den Erbträgern einer rezessiven Enzymmangelerkrankung. 295-312