

Forschung · Praxis · Fortbildung

Organ für die gesamte praktische und theoretische Medizin
Herausgeber und Schriftleiter: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Goerke, Berlin

SONDERDRUCK

18. Jahrgang, 1967, Heft 20
Seiten 621—625

Klinische Bedeutung erblich bedingter Merkmale

KLINIK UND FORSCHUNG

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin

(Direktor: Prof. Dr. med. H. Frhr. von Kreß)

Klinische Bedeutung erblich bedingter Merkmale*)

Von

K. E. HAMPEL

Unter biologischen Merkmalen verstehen wir physiologische oder auch pathologische Eigenschaften von Lebewesen, die deren Struktur und Funktionen betreffen. Sie lassen sich als Merkmalsunterschiede mit morphologischen, biochemischen und anderen Methoden erfassen. Merkmale entstehen durch das Zusammenspiel eines oder mehrerer Gene mit dem genotypischen Milieu und der wirksamen Umwelt (105). Als wirksame Umwelt bezeichnen wir die Summe der exogenen Faktoren, die neben den genannten endogenen zur Prägung eines Merkmals beitragen.

Für die Betrachtung erblich bedingter Merkmale ist 1. die quantitative Faßbarkeit der Merkmalsunterschiede, 2. deren Zuordnung zu unterschiedlichen Erbanlagen und 3. die Überschaubarkeit der exogenen Faktoren Voraussetzung. Diese Voraussetzungen sind jedoch vielfach nicht gegeben. Gerade jene Merkmale, die unser persönliches Schicksal weitgehend beeinflussen, wie Klugheit oder Dummheit, Schönheit oder Häßlichkeit oder viele familiär gehäuft auftretende Krankheiten sind wegen der Vielzahl der beteiligten Gene und der unübersichtlichen exogenen Faktoren derzeit kaum exakt zu erfassen.

Die klinische Bedeutung erblich bedingter Merkmale soll daher nur an wenigen, dafür aber gut überschaubaren Beispielen gezeigt werden.

Ein Beispiel für *speziesabhängige Merkmale* ist die erblich bedingte Fähigkeit der Synthese von l-Ascorbinsäure, bekannt als Vitamin C. Diese Fähigkeit besitzen alle untersuchten Tierarten, nur nicht Meerschweinchen, Primaten, sowie der Mensch.

Extrem könnte man formulieren, daß es sich hier um einen genetisch bedingten Defekt handele, der durch fortgesetzte „Substitutionstherapie“ auszugleichen sei (114). Ist dies unter extremen Umweltbedingungen nicht möglich, tritt die als Skorbut bekannte, u. U. letal verlaufende Avitaminose auf. So verlor bekanntlich Vasco da Gama 1498 bei der Umsegelung des Kaps der Guten Hoffnung 100 von 160 Mann Besatzung an Skorbut, Lord Anson gar verlor 2½ Jahrhunderte später ⅔ seiner 961-köpfigen Besatzung und mußte von 6 Schiffen 3 aufgeben (117).

Bei anderen Merkmalen können Umwelteinflüsse untergeordnete Bedeutung haben. Wir unterscheiden familiäre und nicht familiäre Formen des seit jetzt 100 Jahren beschriebenen Down'schen Syndroms (23) oder Mongolismus, welches bekanntlich u. a. durch Schlitzäugigkeit (17, 78), Schrägstellung der Lidspalten (17), Epikanthus (78), Querfurchung der Handinnenfläche (34) und Demenz (23) (Übers. bei 5, 40) gekennzeichnet ist. Die häufigere, nicht familiäre Form tritt in Abhängigkeit vom Lebensalter der

Mutter (98, 99) auf. Die Abbildung aus einer Arbeit von T. Lüers (83) zeigt den typischen Befund einer Trisomie 21 (76), d. h. es ist ein überzähliges Chromosom Nr. 21 (21) vorhanden. Chromosomenanalysen bei den Eltern dieser Kinder ergeben im allgemeinen keine pathologischen Befunde.

Zu den familiären Formen des Mongolismus gehören die Translokationsformen. Die Abbildung aus der Arbeit Macintyre u. Mitarb. (86) zeigt die Chromosomen eines Kindes mit Translokationsmongolismus. Wieder sind drei Chromosomen der Gruppe 21 vorhanden und zwar 2 freie und eines ist an ein Chromosom Nr. 15 geheftet. Dieser Vorgang wird als Translokation 15/21 bezeichnet. Nun besitzt die gesunde Mutter dieses mongoloiden Kindes ebenfalls das zytologische Merkmal der Translokation 15/21, dafür ist natürlich nur ein freies Chromosom Nr. 21 vorhanden.



Klaus Erich Hampel, geboren am 18. 3. 1932 in Leipzig. Juli 1950 Abschlußprüfung der Oberschule. 1950—1952 Lehrstelle in der Fabrik photographischer Reproduktionsapparate Hoh & Hahne, Leipzig, mit Abschlußprüfung als Industriekaufmann, da zunächst keine Zulassung zum Studium. 1952—1954 vorklinisches Studium und ärztliche Vorprüfung in Leipzig. 1955—1958 klinisches Studium und ärztliche Prüfung an der Freien Universität Berlin. 1960 Promotion, anschließend wissenschaftlicher Assistent der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität. 1964 Studienaufenthalt am Genetischen Institut der Universität Lund/Schweden. Facharztanerkennung Juni 1966. Arbeitsgebiete: Hämatologie, Zytogenetik. Venia legendi für das Fach innere Medizin am 1. 6. 1967.

*) Öffentliche Probevorlesung im Rahmen des Habilitationsverfahrens für das Fach „Innere Medizin“, gehalten am 24. 4. 1967 in Berlin.

Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist folgende: Die Mutter mit dem Merkmal der Translokation hat das Risiko von 1:3, ein weiteres mongoloides Kind zu bekommen. Eine Mutter ohne dieses Merkmal hat folgendes vergleichbare Risiko:

Lebensalter über 45 Jahre: 1:15
Lebensalter unter 29 Jahre: 1:1000

Das Merkmal der Translokation führt somit bei der sonst gesunden Mutter in jüngerem Alter zu einem etwa 300-fach größeren Risiko (41, 84).

Handelt es sich nicht um ein zytologisches, sondern um ein biochemisches Merkmal, wie einen angeborenen Enzymdefekt, so sind quantitative Untersuchungen möglich.

Ein Beispiel ist die 1934 von Fölling (29) beschriebene Phenylketonurie. Durch den genetisch bedingten Mangel an Phenylalaninhydroxylase (60) wird der Übergang von Phenylalanin zu Tyrosin blockiert (111). Bei den betroffenen Kindern kommt es zur Ausscheidung und toxischen Akkumulation abnormer Phenylalaninmetabolite (2) und damit ohne entsprechende Diät (9, 10) zu irreversiblen Hirnschäden (42, 54). Der Erbgang ist autosomal rezessiv. Daher ergibt sich folgende Situation:

1. der Enzymdefekt oder das klinische Syndrom der Phenylketonurie äußert sich nur bei Homozygoten als Erbkrankheit,
2. die heterozygoten Eltern dieser erkrankten Kinder gelten als gesunde Überträger.

Es erhebt sich sogleich die Frage, ob bei diesen heterozygoten Eltern nicht auch ein partieller Enzymdefekt vorhanden ist, oder vereinfachend: ob das bei ihnen vorhandene „physiologische“ Gen die Wirkung des pathologischen zu kompensieren vermag.

Es hat sich gezeigt, daß diese Kompensation unter physiologischen Bedingungen vorhanden ist, nicht jedoch bei unphysiologischer Phenylalaninbelastung (50, 51).

Hsia u. Mitarb. (55) untersuchten 19 Eltern von erkrankten Kindern. Nach einer oralen Belastung von 0,1 g Phenylalanin pro kg Körpergewicht wurde die Phenylalaninkonzentration im Plasma nach 1, 2 und 4 Stunden bestimmt. Wenn auch die heterozygoten Eltern einen partiellen Enzymdefekt aufweisen, dann müßte bei ihnen der Übergang von Phenylalanin zu Tyrosin verzögert sein und damit eine erhöhte Phenylalaninkonzentration im Plasma gegenüber den Kontrollen auftreten. Tatsächlich war die Phenylalaninkonzentration bei den Heterozygoten auf etwa das Doppelte erhöht.

Jervis (61) ermittelte die Tyrosinkonzentration nach Phenylalaninbelastung. Bei Homozygoten mit vollständigem Enzymdefekt müßte keine Umwandlung von Phenylalanin in Tyrosin erfolgen, die Tyrosinkonzentration im Plasma bliebe konstant. Bei Normalpersonen müßte die Tyrosinkonzentration ansteigen, eine Mittelstellung müßten die Heterozygoten einnehmen. Wie die Abbildung 1 aus dieser Arbeit zeigt, ist dies tatsächlich der Fall.

Dieses Beispiel läßt erkennen, daß als gesund geltende Heterozygote und Überträger einer Erbkrankheit unter bestimmten Voraussetzungen durch einen Belastungstest ermittelt werden können, wenn der entscheidende exogene Faktor — hier die Phenylalaninzufuhr — in definierter Weise verändert werden kann (Übers. bei 52, 53, 79). Man muß natürlich die Frage stellen, ob derartige Heterozygote mit partiellem Enzymdefekt wirklich als gesund gelten können.

Ein anderer genetisch bedingter Enzymdefekt verursacht schwerwiegende klinische Symptome bei Zufuhr von Fruktose, Lävulose oder Fruchtzucker, welcher als Disaccharid u. a. in Rohrzucker, Früchten, Gemüsen und Süßigkeiten aller Art vorhanden ist. Das Syndrom der Fruktoseintoleranz wurde erstmals 1956 von Chambers u. Mitarb. (18)

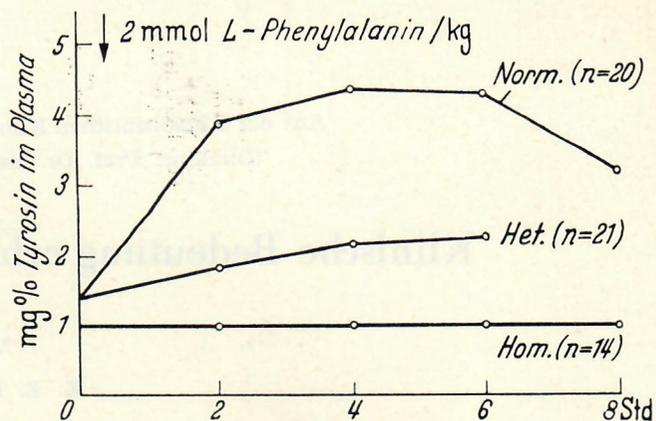


Abb. 1: Tyrosinkonzentration im Plasma nach Phenylalaninbelastung (Norm.: Kontrollen, Het.: heterozygote Blutsverwandte der Homozygoten (Hom.), an Phenylketonurie erkrankten Kinder, aus Jervis (61))

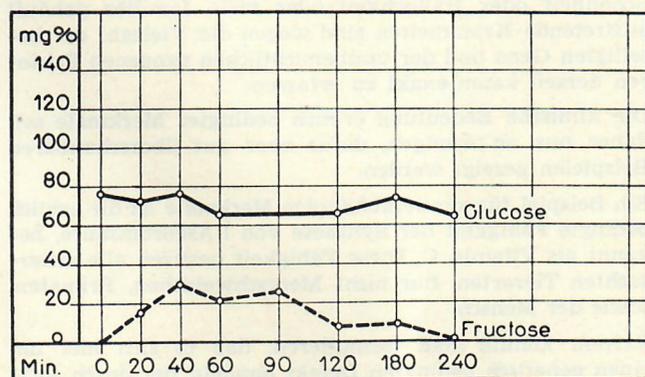
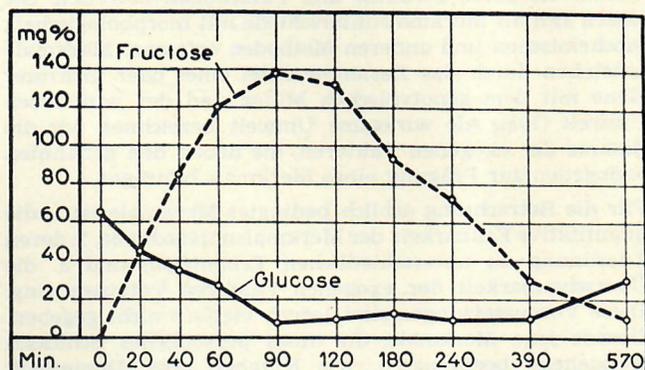


Abb. 2: Blutglukose- und -fruktosekonzentrationen nach Fruktosebelastung (50 g/m² Körperoberfläche). Oben: 6-jähriges Kind mit Fruktoseintoleranz, unten: 7-jähriges Kontrollkind, aus Froesch u. Mitarb. (31)

und ausführlich 1957 von Froesch u. Mitarb. (31) beschrieben. Durch den Mangel an 1-Phosphofruktaldolase (32, 46) kommt es zur Anreicherung von Fruktose-1-phosphat und dadurch zur Hemmung der Fruktokinase, sowie der Phosphoglukomutase, der 1,6-Diphosphofruktaldolase, u. a. (33). Im Vordergrund der klinischen Symptome steht die Hypoglykämie nach Fruktoseaufnahme. Die Abbildung 2 (31) zeigt den Verlauf der Blutglukose- und Blutfruktosekonzentration nach einer oralen Belastung von 50 g Fruktose/m² Körperoberfläche. Bei dem gesunden Kinde (unterer Teil) blieb erwartungsgemäß die Glukosekonzentration annähernd konstant, die Fruktosekonzentration stieg vorübergehend auf maximal etwa 30 mg% an. Ganz anders die Verhältnisse bei dem Kind mit der Fruktoseintoleranz! Die Fruktosekonzentration erreichte hier einen Maximalwert von 140 mg%. Die Glukosekonzentra-

tion aber fiel auf unter 20 mg% ab, wobei es zum ausgeprägten hypoglykämischen Schock kam. Das Merkmal der Fruktoseintoleranz manifestiert sich meist bei Umstellung des Kindes von Muttermilch auf gesüßten Vollmilchbrei. Es kommt zu hypoglykämischen Symptomen, Leberzirrhose und schließlich zum letalen Ausgang. Überlebende Erwachsene haben eine starke Aversion gegen fruktosehaltige Nahrungsmittel entwickelt. Verabfolgt man ihnen zu Testzwecken geringe Mengen von Fruktose, kommt es zu unstillbarem Erbrechen, Hypoglykämie und zu einem 24 Stunden anhaltenden Schwächegefühl (31, 32). Natürlich sind Laevuloseinfusionen bei diesen Merkmalsträgern kontraindiziert!

Die klinische Bedeutung der Blutgruppen für die Bluttransfusion und für die Entstehung der fötalen Erythroblastose (70) ist allgemein bekannt. Bereits 10 Jahre nach der Entdeckung des ABO-Systems durch Landsteiner (69) wiesen Hirszfeld und von Dungern (47) nach, daß die Blutgruppen zu den erblich bedingten Merkmalen gehören. Wegen des einfachen Erbgangs (7), der leichten Bestimmbarkeit der Phänotypen, wegen des Wegfalls exogener Faktoren und aus anderen Gründen sind diese Merkmale gut für genetische Untersuchungen geeignet.

Vermeintliche Zusammenhänge von bestimmten Blutgruppeneigenschaften mit bestimmten Krankheiten, ja sogar Charaktereigenschaften, Konstitutionstypen, usw., wurden in den 20er und 30er Jahren beschrieben. Besonders bekannt, ja geradezu volkstümlich wurde die Blutgruppe B. Bömer 1927 (11) und Palmieri 1929 (97) degradierten sie ganz zu Unrecht zur sog. Verbrecherblutgruppe. Dabei hätten spätestens 1928 die Träger dieses suspekten Merkmals nach den Untersuchungen von Foerster (28) wieder aufatmen können. Neuere Ergebnisse bei Magen- und Genitalkarzinom, Duodenalulkus, Diabetes, u. a. bleiben nicht unwidersprochen (Übers. bei 102). Gänzlich sind derartige Zusammenhänge nicht von der Hand zu weisen, wie gesicherte Beispiele von Genkoppelung zeigen (Übers. bei 19).

Das erblich bedingte Nagel-Patella-Syndrom ist gekennzeichnet durch „Fingernageldystrophie“, Hypoplasie der Patella, durch Knochenvorsprünge am Os ileum u. a. Skelettdeformitäten (Übers. bei 91). Dieses Merkmal ist zu 90% gekoppelt mit dem Merkmal der jeweiligen ABO-Blutgruppe (103). Die vereinfachte Erklärung für diesen Vorgang ist folgende: Je näher zwei Genloci in einem gegebenen Chromosom liegen, desto geringer ist in der Reifezeit die Wahrscheinlichkeit ihrer Trennung oder Rekombination und desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß diese beiden Gene gemeinsam vererbt werden. Eine ähnliche Koppelung ist u. a. auch für den kongenitalen zonulären Katarakt und die Duffy-Blutgruppen gesichert (104).

Ganz anders sind die Zusammenhänge zwischen Blutgruppen und bestimmten Infektionskrankheiten.

Nach Mourant u. Mitarb. (89) ist die Häufigkeitsverteilung der ABO-Blutgruppen der Weltbevölkerung

1. nicht gleichmäßig, also nicht zufallsbedingt,
2. müssen Selektionsvorgänge stattgefunden haben und
3. kann eine selektionsbedingte Änderung der Verteilung erst nach vielen Generationen eintreten.

Nach Vogel, Pettenkofer u. Helmbold (114) kann eine Selektion z. B. durch verheerende Pestepidemien stattgefunden haben. Die Autoren wiesen auf folgendes hin:

1. die Blutgruppe 0 ist selten in alten Pestgebieten, z. B. Indien und Kleinasien,
2. die Blutgruppe 0 ist häufig in Gebieten ohne wesentlichen Pestbefall, z. B. Amerika, Australien sowie in Isolaten wie Inseln und Hochalpentälern, die natürlich weniger infektgefährdet sind,

3. wurde nachgewiesen, daß Pestkeime H-Antigen enthalten (101), welches auch bei der Blutgruppe 0 vorhanden ist. Träger anderer Blutgruppen mit geringen oder fehlenden H-Antigenen können leichter Anti-H-Substanzen bilden. Sie sind bei Pestepidemien gegenüber Trägern der Blutgruppe 0 im Vorteil.

Pockenviren wiederum enthalten A-Antigen. Daher sind Patienten mit Anti-A, also Träger der Blutgruppe B und 0 bei Pockeninfektion und auch bei Spätschäden nach Vakzination deutlich begünstigt (113).

Erblich bedingte Blutgruppenmerkmale können somit bei Infektionskrankheiten immunbiologische Vorgänge beeinflussen.

Die Struktur der Gewebseiweiße gehört zu den erblich bedingten *individuellen Merkmalen*. Klinische Bedeutung gewinnen sie bei Transplantationen (Übers. bei 107). Der Idealzustand für Transplantationen, nämlich die identische Eiweißstruktur oder identische Erbsubstanz bei Transplantat und Empfänger ist leider nur bei zwei Fällen gegeben:

1. Bei Gewebsüberpflanzungen innerhalb des gleichen Organismus, auch Autotransplantation, und
2. bei Gewebsüberpflanzungen zwischen eineiigen Zwillingen.

Homologe Transplantate, d. h. Gewebsüberpflanzungen zwischen Individuen der gleichen species gehen als antigenes Agens beim Empfänger im allgemeinen nach einer Latenzperiode zugrunde (38). Klinisch bedeutsame Ausnahmen sind die Kornea- (27), Knochen- (77) und Gefäßtransplantate (39), die dem nachspendenden empfangereigenen Gewebe als Stützgerüst dienen sollen.

Von großer klinischer Bedeutung wäre es, wenn Homotransplantationen von Organen von dauerhaftem Erfolg wären. Die Ergebnisse der Nierentransplantation konnten durch zwei Bedingungen verbessert werden:

1. möglichst enger Verwandtschaftsgrad von Spender und Empfänger und
2. durch künstliche Drosselung der Antikörperbildung, z. B. durch Zytostatika (94).

Patienten mit dem erblich bedingten Merkmal der Hypogammaglobulinämie, die sonst durch das Antikörpermangelsyndrom benachteiligt sind (15, 35, 106), könnten theoretisch durch diesen Antikörpermangel bei Homotransplantationen begünstigt sein.

Schon lange ist bekannt, daß die Reaktion verschiedener Menschen auf ein Pharmakon sehr unterschiedlich sein kann. Ist diese unterschiedliche Reaktion quantitativ faßbar, so findet man bei einer größeren Population als Ausdruck der biologischen Streuung häufig eine eingipfelige Verteilung der Meßwerte um einen Mittelwert. Ist jedoch erstens die Verteilung nicht ein- sondern zwei- oder dreigipfelig und kann zweitens gezeigt werden, daß bei sonst großer Streubreite die individuelle Reaktionsweise konstant ist und läßt sich schließlich drittens nachweisen, daß bei eineiigen Zwillingen mit bekanntlich identischem Erbgut unter verschiedenen exogenen Einflüssen die individuelle Reaktionsweise gleichfalls konstant bleibt, so ist die unterschiedliche Reaktion auf ein Pharmakon sehr wahrscheinlich genetisch bedingten Merkmalen zuzuordnen (37, 88). Die Arbeitsrichtung, die sich mit der Erforschung derartiger Zusammenhänge befaßt, wird nach Vogel (112) als Pharmakogenetik bezeichnet.

Ein Beispiel dafür ist die unterschiedliche Wirkung von Suxamethonium oder Sukzinylbischolein (Handelsname Pantolax, u. a.) (Übers. bei 3, 37, 62). Diese Substanz wurde 1951 von Bovet (13) als kurzfristig wirksames Muskelrelaxans erkannt mit einer nur wenige Minuten anhaltenden Apnoe. Der enzymatische Abbau erfolgt über die seit 40 Jahren bekannte Serumcholinesterase oder Pseudocholinesterase. Bereits 1952 berichteten Bourne (12) und

auch Evans (26) über insgesamt 8 von 946 Patienten, bei denen es nach Sukzinylbischoin zu einer dramatischen, stundenlang andauernden Apnoe gekommen war. Lehman u. Mitarb. (74, 75) fanden bei Familienuntersuchungen derartiger Patienten eine dreigipfelige Verteilung der Pseudocholinesteraseaktivitäten. Patienten mit dem Merkmal der Sukzinylbischoinempfindlichkeit hatten die niedrigste Enzymaktivität und wurden als homozygot angesehen. Die Enzymaktivitäten der Kontrollen und der heterozygoten Blutsverwandten zeigten zwar eine Überlappung, jedoch war die dreigipfelige Verteilung deutlich. K a l o w u. Mitarb. (64, 66) zeigten bereits 1957, daß die verminderte Pseudocholinesteraseaktivität nicht auf einen Enzymmangel, sondern auf qualitative Unterschiede der genetisch bedingten Enzymvarianten zurückzuführen ist. Sie konnten zwei Enzymvarianten an ihrer Hemmbarkeit durch das Lokalanästhetikum Dibucain unterscheiden. Die normale Pseudocholinesterase wurde dadurch *in vitro* unter gewissen standardisierten Bedingungen um 80% gehemmt (Dibucainzahl 80), Homozygote, also Sukzinylbischoinempfindliche hatten eine Dibucainzahl von etwa 20, die Heterozygoten nahmen eine Mittelstellung ein (64, 65). Durch unterschiedliche Hemmbarkeit mit Natriumfluorid (44, 45) und durch das Fehlen jeglicher Enzymaktivität (36, 73) sowie durch Stärkeblockelektrophorese (43) konnten weitere Varianten erkannt werden (37, siehe auch 63):

Allele	Genotypen		
Ch ^U (usual, normal)	Ch ^U /Ch ^U	ca. 96	%
Ch ^D (Dibucain-resistent)	Ch ^D /Ch ^D	ca. 0,05	%
Ch ^F (Fluorid-resistent)			
Ch ^S (silent gene)	Ch ^U /Ch ^D	ca. 3,6	%

Bei etwa 0,05% der Patienten (Homozygote) dauert daher die Apnoe nach diesem Muskelrelaxans nicht wenige Minuten, sondern 6–10 Stunden (63). Die Anwendung von Pantolax ohne Möglichkeit der künstlichen Beatmung ist daher kontraindiziert. Abbruch oder fehlende Möglichkeit der Beatmung bei Zwischenfall führt zum Tode des Merkmalsträgers. Ein Antidot ist nicht bekannt, lediglich Bluttransfusionen (frische Vollblutkonserven) können die Dauer der Apnoe verkürzen (24, 25).

Andere erblich bedingte Merkmale verursachen bei ihren Trägern hämolytische Krisen nach bestimmten Pharmaka. Seit dem Altertum ist bekannt, daß Gelbsucht nach bestimmten Gemüsen (72), besonders nach *Vicia faba* bei Verzehr in ungekochtem Zustand auftreten kann. Früher starben auf Sardinien allein 8% der Kinder an Favismus, wie dieses damals ungeklärte Krankheitsbild genannt wurde (85).

1926 beobachtete Cordes (20) bei amerikanischen Negerhämolytische Krisen nach dem Antimalariamittel Plasmodin. Später wurde dieses auch nach folgenden Pharmaka, meist Methämoglobinbildnern beschrieben: Primaquine (49), Sulfonamide (109), Furadantin (68), Phenazetin (110), Methylenblau (14), wasserlösliches Vitamin K (118), Chloramphenicol (71), Thalomalol und Thiopental (116), u. a. Als Ursache dieser Hämolysen wurde schließlich von Carson u. Mitarb. 1956 (16) und von Waller u. Mitarb. (115) der genetisch bedingte Mangel an Glukose-6-Phosphatdehydrogenase der Erythrozyten erkannt (Übers. bei 80, 110), nachdem zuvor Beutler u. Mitarb. 1955 (8) die Verminderung des reduzierten Glutathions beschrieben hatten. Dabei wird bekanntlich die Umwandlung von Glukose-6-phosphat zu Phosphoglukonat mittels NADP als Koenzym blockiert, durch den entstehenden NADPH-Mangel kommt es zur Verminderung von reduziertem Glutathion, welches wiederum als Wasserstoffdonator zur Methämoglobinreduktion erforderlich ist. Der Entstehungsmechanismus der Hämolyse durch die genannten Pharmaka wurde von L ö h r u. Waller (81) untersucht. Kli-

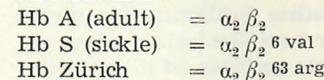
nische Symptome sind neben dem Ikterus u. a. Schüttelfrost, Fieber, Koliken, Anämie, Heinz'sche Innenkörper (1), phasenhafter Verlauf (67).

Nach Motulsky (87) sind etwa 100 Millionen Angehörige der Erdbevölkerung vorwiegend in den Tropen und Subtropen von diesem Enzymdefekt betroffen. Er bietet nämlich einen Selektionsvorteil bei Befall mit Malaria Plasmodien, da diese Erreger den Hexosemonophosphatzyklus der Wirtserythrozyten für ihre eigene Nukleotidsynthese benötigen. Bisher sind bereits 11 Varianten des Ferments beschrieben worden (82). Das erblich bedingte Merkmal des Glukose-6-phosphatdehydrogenasemangels führt somit zu einer Gefährdung eines erheblichen Teils der Weltbevölkerung durch häufig gebrauchte Pharmaka.

Hämolytische Krisen können auch bei einer Hämoglobino-pathie auftreten. Unter diesem Merkmal verstehen wir eine genetisch bedingte Variante des Globinteils (Übers. bei 59). In dem einfachen Schema nach Ingram (58), dessen Arbeiten wesentlich zur Strukturaufklärung des Hämoglobins beigetragen haben, ist der Aufbau des normalen Hb A angedeutet. Bei einem Molekulargewicht von etwa 68 000 besteht das Hämoglobinmolekül aus 4 eisenhaltigen Hämgruppen, die mit je einer Polypeptidkette verbunden sind. Diese Polypeptidketten bestehen aus 2 identischen alpha- und 2 identischen beta-Ketten mit bekannter Aminosäuresequenz, deren räumliche Anordnung durch Faltung eine annähernde Kugelform des Moleküls ergibt. Die Substitution lediglich einer Aminosäure in den alpha- oder beta-Ketten genügt, um klinisch bedeutsame oder harmlose Hämoglobinvarianten entstehen zu lassen.

Zwei Beispiele für erblich bedingte beta-Ketten-Varianten sollen kurz geschildert werden.

0,3–1,3% der amerikanischen Neger sind Homozygote und Merkmalsträger der Sichelzellanämie (92, 95), die als hämolytisches Syndrom oft im Kleinkindesalter letal endet. Die sichelartige Deformierung der Erythrozyten ist für diese beta-Variante typisch (4). In Position 6 ist die Glutaminsäure durch Valin ersetzt (57). Über die abgekürzte Schreibweise der Hämoglobinstrukturformeln wurde auf dem X. Kongreß der Europäischen Gesellschaft für Hämatologie 1964 in Stockholm Übereinstimmung erzielt (108). Danach schreibt man:



Durch diese Schreibweise ist die Struktur der Hämoglobinvarianten eindeutig festgelegt. Demnach handelt es sich bei der 1960 in Zürich entdeckten Variante (48) um eine beta-Ketten-Variante, bei der in Position 63 Histidin durch Arginin substituiert ist (56). Im Gegensatz zur Sichelzellanämie ist diese Variante zunächst harmlos. Man kann sogar behaupten, daß sie ohne Sulfonamide noch nicht entdeckt worden wäre. Verschiedene Sulfonamide aber, wie Gantrisin, Lederkyn, Madribon, Dosulfon, wie auch Primaquine führen bei den Trägern dieses Merkmals zu schweren hämolytischen Krisen (30). Mittels Stärkeblockelektrophorese wurde eine abnorme Hämoglobinbande ermittelt, deren Wanderungsgeschwindigkeit zwischen Hb S und dem fötalen Hb F lag (30, 48). Die Aminosäuresequenz wurde schließlich von Huismann u. Mitarb. (56), sowie von Muller u. Mitarb. (90) mit Hilfe der fingerprint-Methode aufgeklärt. Vereinfachend kann man sagen, es handelt sich dabei um eine definierte tryptische Zerlegung der Polypeptidketten des Hämoglobins in Oligopeptide. Diese wiederum lassen sich zweidimensional trennen, nämlich horizontal durch Elektrophorese und vertikal durch Chromatographie. Beim Hb Zürich wurden 3 abnorme Oligopeptide gefunden, deren weitere Aufarbeitung schließlich zur Strukturaufklärung führte.

Das letzte Beispiel zeigt, daß die unerwartete Nebenwirkung von Sulfonamiden zur Entdeckung einer erblich bedingten Hämoglobinopathie geführt hat.

Es ist bemerkenswert, daß man diese Sulfonamidgabe als unfreiwilliges Experiment im Rahmen der Pharmakogenetik ansehen kann. Von diesem Gesichtspunkt aus könnte man unsere gesamte Arzneimitteltherapie als ein groß angelegtes pharmakogenetisches Experiment betrachten.

Andere genetische Varianten äußern sich z. B. durch Polyneuritis nach INH-Therapie (6, 22, 25), durch extrapyramidale Symptomatik bei bestimmten Phenothiazinen (93), durch Resistenz gegen Kumarin (96), u. a.

Vielleicht stehen wir erst am Anfang einer Entwicklung, die uns zur klinischen Betrachtungsweise des einzelnen Menschen, des Menschen als Individuum, des Menschen als auch genetisch geprägten Individuums mehr als bisher zu führen vermag.

Literatur

- (1) Allen, D. W. u. I. H. Jandl: *J. clin. Invest.* 40, 454 (1961). — (2) Armstrong, M. D. u. K. S. Robinson: *Arch. Biochem.* 52, 287 (1954). — (3) Baitsch, H., H. W. Goedde u. K. Bross: *Verh. dtsh. Ges. inn. Med. (Wiesbaden)* 70, 531 (1964). — (4) Beck, J. S. u. C. S. Hertz: *Am. J. clin. Path.* 5, 325 (1935). — (5) Benda, C. E.: *The child with mongolism (congenital acromicria)*. Grune and Stratton, New York-London, 1960. — (6) Benson, E. M., J. Peters, M. A. Edwards u. C. A. Storvick: *Fed. Proc.* 23, 138 (1964). — (7) Bernstein, F.: *Ztschr. indukt. Abstamm. Vererb.lehre* 37, 237 (1925). — (8) Beutler, E., R. J. Dern, C. L. Flanagan u. A. S. Alving: *J. Lab. clin. Med.* 45, 286 (1955). — (9) Bickel, H.: *Lancet* II, 812, 1953. — (10) Bickel, H. u. W. Grüter: *Dtsch. med. Wschr.* 86, 39 (1961). — (11) Böhmer, K.: *Dtsch. Ztschr. ger. Med.* 9, 426 (1927). — (12) Bourne, J. G., H. O. J. Collier u. G. F. Somers: *Lancet* I, 1225, 1952. — (13) Bovet, D.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 54, 407 (1951). — (14) Brewer, G. J. u. A. R. Tarlov: *Clin. Res.* 9, 65 (1961). — (15) Bruton, O. C.: *Pediatrics* 9, 722 (1952). — (16) Carson, P. E., C. L. Flanagan, C. E. Ickes u. A. S. Alving: *Science* 124, 484 (1956). — (17) Carter, C. und D. MacCarthy: *Brit. J. soc. Med.* 5, 83 (1951). — (18) Chambers, R. A. u. R. T. C. Pratt: *Lancet* II, 340, 1956. — (19) McConnell, R. B.: *Am. J. Med.* 34, 692 (1963). — (20) Cordes, W.: *zit. nach* 110. — (21) Denver study group: *J. am. med. Ass.* 174, 159 (1960). — (22) Devadatta, S., P. R. J. Gangadharam, R. H. Andrews, V. Fox, C. V. Ramakrishnan, J. B. Selkon u. S. Velv: *Bull. W. H. O.* 23, 587 (1960). — (23) Down, J. L. H.: *Clin. lect. rep. med. surg. Staff Lond. hosp.* 3, 259 (1866), *zit. nach* 40. — (24) Evans, D. A. P.: *Am. J. Med.* 34, 639 (1963). — (25) Evans, D. A. P.: *J. chron. Dis.* 18, 59 (1963). — (26) Evans, F. T., P. W. S. Gray, H. Lehmann u. E. Silk: *Lancet* I, 1229, 1952. — (27) Filatov, V. P.: *zit. nach* 107. — (28) Foerster, A.: *Dtsch. Ztschr. ger. Med.* 11, 487 (1928). — (29) Fölling, A.: *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 227, 169 (1934). — (30) Frick, P. G., W. H. Hitzig u. K. Betke: *Blood* 20, 261 (1962). — (31) Froesch, E. R., A. Prader, A. Labhart, H. W. Stuber u. H. P. Wolf: *Schweiz. med. Wschr.* 87, 1168 (1957). — (32) Froesch, E. R., A. Prader, H. P. Wolf u. A. Labhart: *Helv. paediatr. Acta* 14, 99 (1959). — (33) Froesch, E. R., H. P. Wolf u. H. Baitsch: *Am. J. Med.* 34, 151 (1963). — (34) Geipel, G.: *Acta genet. med.* 10, 80 (1961). — (35) Gitlin, D., P. A. M. Gross u. C. A. Janeway: *New Engl. J. Med.* 260, 21 (1959). — (36) Goedde, H. W., K. Altland u. K. Bross: *Dtsch. med. Wschr.* 52, 2510 (1963). — (37) Goedde, H. W. u. E. Schoepf: *Med. Klinik* 59, 1849 (1964). — (38) Gohrbandt, E.: *Plastiken und Transplantationen, in A. Bier, H. Braun u. H. Kümmel: Chirurg. Operationsl. Barth, Leipzig, 1952.* — (39) Gross, R. E., A. H. Bill u. E. C. Peirce: *Surg. Gyn. Obstetr.* (Chicago) 88, 689 (1949). — (40) Hall, B.: *Mongolism in newborns (Diss.) Lund (Schweden)* 1964. — (41) Hamerton, J. L., F. Giannelli u. C. O. Carter: *Cytogenetics* 2, 194 (1963). — (42) Harris, H.: *Human biochemical genetics*, Cambridge University Press, 1959. — (43) Harris, H., D. A. Hopkinson, E. B. Robson u. M. Whittaker: *Ann. hum. Genet.* 26, 359 (1963). — (44) Harris, H. u. M. Whittaker: *Nature (Lond.)* 191, 496 (1961). — (45) Harris, H. u. M. Whittaker: *Ann. hum. Genet.* 26, 59 (1962). — (46) Hers, H. G. u. G. Joassin: *Enzymol. biol. clin.* 1, 4 (1961). — (47) Hirsfeld, L. u. E. von Dungern: *zit. nach* 102. — (48) Hitzig, W. H., P. G. Frick, K. Betke u. T. H. J. Huisman: *Helv. paediatr. Acta* 15, 499 (1960). — (49) Hockwald, R. S., J. Arnold, C. B. Clayman u. A. S. Alving: *J. am. med. Ass.* 149, 1568 (1952). — (50) Hsia, D. Y.-Y.: *Am. J. hum. Genet.* 9, 97 (1957). — (51) Hsia, D. Y.-Y.: *Inborn errors of metabolism*, Year Book Publ. Inc., Chicago, 1959. — (52) Hsia, D. Y.-Y.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 134, 946 (1966). — (53) Hsia, D. Y.-Y.: *Pediatrics* 38, 173 (1966). — (54) Hsia, D. Y.-Y., W. E. Knox, K. V. Quinn u. R. S. Paine: *Pediatrics* 21, 178 (1958). — (55) Hsia, D. Y.-Y., W. Troll u. W. E. Knox: *Acta genet. (Basel)* 7, 189 (1957). — (56) Huisman, T. H. J., B. Horton u. M. T. Bridges: *Clin. chim. Acta* 6, 347 (1961). — (57) Ingram, V. M.: *Nature (Lond.)* 180, 326 (1957). — (58) Ingram, V. M.: *Nature (Lond.)* 183, 1795 (1959). — (59) Ingram, V. M.: *The hemoglobins in genetics and evolution*, Columbia Univ. Press, New York, 1963. — (60) Jervis, G. A.: *Proc. Soc. exp. Biol.* 75, 83 (1950) und 82, 514 (1953). — (61) Jervis, G. A.: *Clin. chim. Acta* 5, 471 (1960). — (62) Kalow, W.: *Pharmacogenetics*. Saunders, Philadelphia-London (1962). — (63) Kalow, W.: *Fed. Proc.* 24, 1259 (1965). — (64) Kalow, W. u. K. Genest: *Canad. J. Biochem. Physiol.* 35, 339 (1957). — (65) Kalow, W. u. D. R. Gunn: *Ann. hum. Genet.* 23, 239 (1959). — (66) Kalow, W. u. N. Staron: *Canad. J. Biochem. Physiol.* 35, 1305 (1957). — (67) Kellermeier, R. W., A. R. Tarlov, S. L. Schrier, P. E. Carson u. A. S. Alving: *J. Lab. clin. Med.* 58, 225 (1961). — (68) Kimbro, E. L. jr., M. V. Sachs u. J. V. Torbert, jr.: *Feder. Proc.* 16, 312 (1957). — (69) Landsteiner, K.: *Wien. klin. Wschr.* 14, 1132 (1901). — (70) Landsteiner, K. u. A. S. Wiener: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 43, 223 (1940). — (71) Larizza, P.: *Z. Klin. Med.* 156, 287 (1960). — (72) Larizza, P., P. Brunetti u. F. Grignani: *Arch. haemat. (Pavia)* 45, 1 und 129 (1960). — (73) Lehmann, H. u. J. Liddell: *Med. Hyg.* 20, 961 (1963). — (74) Lehmann, H. u. E. Ryan: *Lancet* II, 124, 1956. — (75) Lehmann, H., E. Silk u. J. Liddell: *Brit. med. Bull.* 17, 230 (1961). — (76) Lejeune, J., M. Gautier u. R. Turpin: *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 248, 1721 (1959). — (77) Lentz, W.: *Die Grundlagen der Transplantation von fremdem Knochengewebe*. Thieme, Stuttgart, 1955. — (78) Levinson, A., A. Friedman u. F. Stamps: *Pediatrics* 16, 43 (1955). — (79) Linneweh, F.: *Verh. dtsh. Ges. inn. Med. (Wiesbaden)* 70, 539 (1964). — (80) Löhr, G. W.: *Verh. dtsh. Ges. inn. Med. (Wiesbaden)* 70, 495 (1964). — (81) Löhr, G. W. u. H. D. Waller: *Dtsch. med. Wschr.* 86, 27 u. 87 (1961). — (82) Löhr, G. W.: *Diskussionsbemerkung auf der 73. Tg. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1967.* — (83) Lüers, T.: *Ztschr. naturwiss.-med. Grundl.forsch.* 2, 1 (1964). — (84) Lüers, T.: *Med. Welt*, 1965, 65. — (85) Luisada, A.: *Medicine* 20, 229 (1941). — (86) Macintyre, M. N., W. I. Staples, A. G. Steinberg u. J. M. Hempel: *Am. J. hum. Genet.* 14, 335 (1962). — (87) Motulsky, A. G.: *Hum. Biol.* 32, 28 (1960). — (88) Motulsky, A. G.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 123, 167 (1965). — (89) Mourant, A. E. u. A. C. Kopec u. K. Domaniewska-Sobczak: *The ABO blood groups*. Blackwell, Oxford, 1958. — (90) Muller, C. J. u. S. Kingma: *Biachim. biophys. Acta* 50, 595 (1960). — (91) Muth, R. G.: *Ann. int. Med.* 62, 1279 (1965). — (92) Myerson, R. M., E. Harrison u. H. W. Lohmuller: *Am. J. Med.* 26, 543 (1959). — (93) Myrianthopoulos, N. C., A. G. Kurland u. L. T. Kurland: *Arch. Neurol.* 6, 5 (1962). — (94) Nagel, R.: *Verh. dtsh. Ges. Urol.* 21, 159 (1966). — (95) Neel, J. V.: *Science* 110, 64 (1949). — (96) O'Reilly, R. A. u. P. M. Aggeler: *Fed. Proc.* 24, 1266 (1965). — (97) Palmieri, V. M.: *Nuova Riv. clin. Psich.* 2, 155 (1929). — (98) Penrose, L. S.: *J. Genet.* 27, 219 (1933). — (99) Penrose, L. S.: *Ann. Eugen.* 6, 108 (1934). — (100) Penrose, L. S.: *The biology of mental defect*. Sidgwick u. Jackson, London, 1949. — (101) Pettenkofer, H. J. u. R. Bickerich: *Zbl. Bakt.* 179, 433 (1960). — (102) Prokop, O. u. G. Uhlenbruck: *Lehrbuch der menschlichen Blut- und Serumgruppen*. Edition Leipzig, 1963. — (103) Renwick, J. H. u. S. D. Lawler: *Ann. hum. Genet.* 19, 312 (1955). — (104) Renwick, J. H. u. S. D. Lawler: *zit. nach* 19. — (105) Rieger, R. u. A. Michaelis: *Genetisches und zytogenetisches Wörterbuch*. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1958. — (106) Rosen, F. S., S. V. Kevy, E. Merler, C. A. Janeway u. D. Gitlin: *Pediatrics* 28, 182 (1961). — (107) Scheiffarth, F.: *Med. Welt*, 1962, 1874. — (108) Sess. *abnorm. haemogl., Xth Congr. europ. Soc. Haematol. Stockholm 1964. Lancet* II, 957, 1964. — (109) Szeinberg, A. B., E. Ramot, N. Hirschhorn u. E. Bodony: *Bull. Res. Council. Israel* 6 (E), 115 (1957). — (110) Tarlov, A. R., G. J. Brewer, P. E. Carson u. A. S. Alving: *Arch. int. Med.* 169, 209 (1962). — (111) Udenfriend, S. u. J. R. Cooper: *J. biol. Chem.* 194, 503 (1952). — (112) Vogel, F.: *Erg. inn. Med. Kinderh.* 12, 52 (1959). — (113) Vogel, F.: *Lehrbuch der allgemeinen Human-genetik*. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1961. — (114) Vogel, F., H. J. Pettenkofer u. W. Helmbold: *Acta genet. (Basel)* 10, 267 (1960). — (115) Waller, H. D., G. W. Löhr u. M. Tabatabai: *Klin. Wschr.* 35, 1022 (1957). — (116) Wörner, W. u. H. Löffler: *Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden, 73, (im Druck).* — (117) Zellweger, H. und W. H. Adolph: *Vitamine und Vitaminkrankheiten; im Handb. inn. Med.* VI/2, 751 ff., Springer, Berlin-Heidelberg-Göttingen, 1954. — (118) Zinkham, W. H., B. Childs: *Am. J. Dis. Child.* 94, 420 (1957).

Anschr. d. Verf.: Priv.-Doz. Dr. K. E. Hampel, I. Med. Klinik der FU, 1 Berlin 19, Spandauer Damm 130.