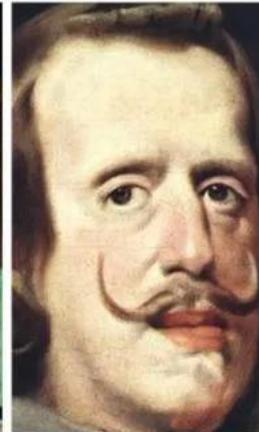


Verstärkung von Erbkrankheiten – Wahrscheinlichkeiten in der Genetik

Raj Spielmann, Gymnasium Kirchenfeld

35. Schweizerischer Tag über Mathematik und Unterricht
St. Gallen, Mittwoch, den 10.9.2025



„Die Habsburger Unterlippe“ (echte Progenie) – eine erbliche Fehlstellung des Unterkiefers

Teil 1: Das Risiko von Erbkrankheiten bei Inzucht

Karl II von Spanien (1661- 1700)

«El Hechizado»

gesundheitliche Probleme, u.a.

- Atemwegserkrankungen
- häufiger Durchfall
- Geistesschwäche
- Infantilismus

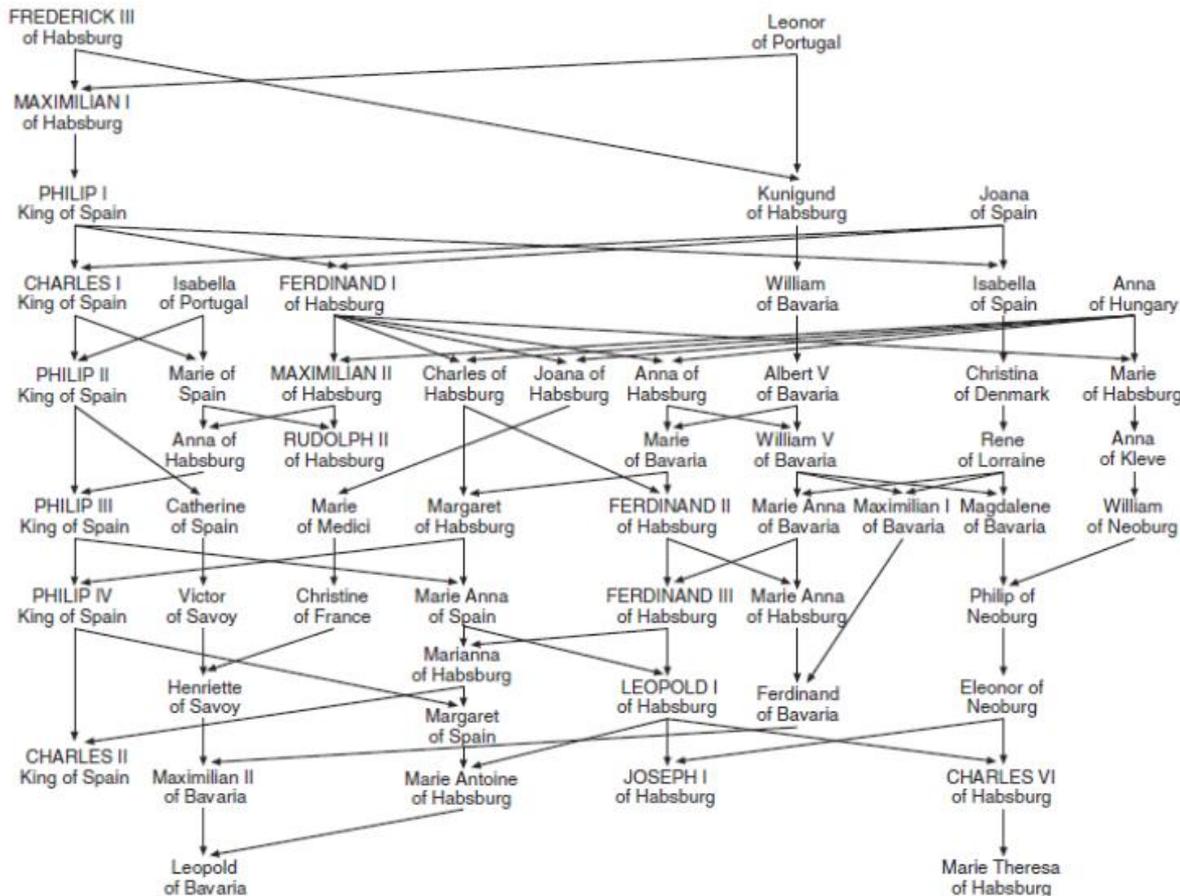
Kinderlosigkeit trotz zweier Ehen



Gemälde von Juan Carreño de Miranda, um 1685.

Ursache: hochgradige Inzestbelastung

Eltern: mehrere gemeinsame Vorfahren



Partial pedigree of the Habsburg dynasty.

Holy Roman Emperors and Spanish Habsburg kings are shown in capital letters.

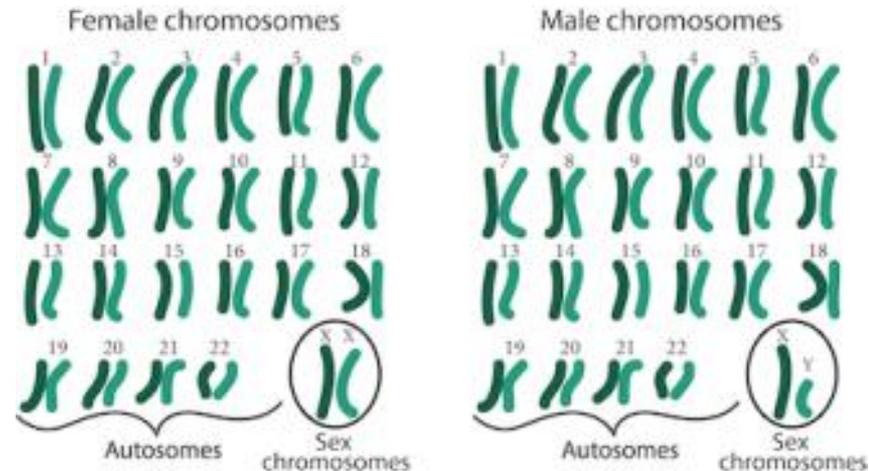
Quelle: Alvarez, Ceballos

→ Nachkomme trägt erhöhtes Risiko rezessiver Erbkrankheiten

Grundlagen aus der Genetik

Das Erbgut liegt in Chromosomensätzen vor.

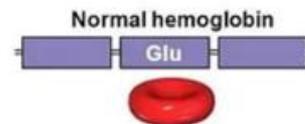
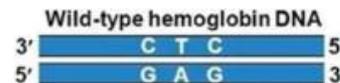
Der Mensch besitzt 23 Chr-Paare
(pro Paar jeweils ein Chr. von Vater und Mutter)
davon sind 22 Paare von gleicher Struktur
(homologe bzw. autosomale Paare)
sowie ein Paar als geschlechtsbestimmende
Chromosomen (XX für Frauen, XY für Männer).



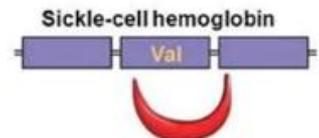
- **Gen-Orte** sind Abschnitte eines Chr., die wichtige Information codieren, meist zur Synthese von Enzymen.
- **Allele** sind mögliche Varianten an einem Gen-Ort.

The molecular basis of sickle-cell disease

Wild-type hemoglobin



Sickle-cell hemoglobin



Genotypen und ihre Merkmalsvererbung

An einem Gen-Ort können die Allele A und a auftreten.

Mögliche Genotypen

heteozygoter Typ: Aa

homozygoter Typ: aa, AA

		Vater	
		A	a
Mutter	A	AA	Aa
	a	Aa	aa

Dominante Allele setzen sich durch:

A dominant → AA, Aa sind Merkmalsträger

Rezessive Allele prägen sich nur im homozygoten Genotyp aus:

a rezessiv → aa ist Merkmalsträger

Jeder Mensch trägt **1-2 rezessive Allele** in sich, die eine Fortpflanzung im homozygoten Typ komplett verhindern würden (Sterilität oder vorzeitiger Tod.)

Sie sind uns ungefährlich, da wir sie im heterozygoten Typ besitzen.

[Humans carry one to two lethal recessive mutations on average study estimates - UChicago Medicine](#)

Beispiele für dominante Erbkrankheiten sind

- [Chorea Huntington](#) (motorische und psychische Störungen)
- [Myotone Dystrophie](#) (Muskelschwäche)
- [Marfan-Syndrom](#) (Skelett und Herzgefäße)

Dominante Erbkrankheiten nehmen oft erst ab 40-50 Jahren einen schwerwiegenden Verlauf. Damit wird ihre Vererbung nicht beeinträchtigt und sie erhalten sich.

Beispiele für rezessive Erbkrankheiten sind

- [Albinismus](#) (Pigmentations- und Sehstörungen)
- [Phenylketonurie](#) (Stoffwechselkrankheit)
- [Tay-Sachs-Krankheit](#) (motorische, Seh- und Entwicklungsstörungen)
- [Sichelzellanämie](#) (Fehlbildung der roten Blutkörperchen)
- [Thalassämie](#) (Fehlbildung der roten Blutkörperchen)

Ihre Weitervererbung wird durch den leichten Krankheitsverlauf im heterozygoten (gemischten) Genotyp Aa begünstigt.

Was ist der Inzuchtkoeffizient?

Inzucht: Eltern besitzen gemeinsamem Vorfahren

Ereignis **IBD** (identical by descend):

Nachkomme erbt von einem seiner Vorfahren mit ein identisches Allelpaar.

Voraussetzung:

→ Stammbaum enthält geschlossene Kreise

Inzuchtkoeffizient von Wright: $p(\text{IBD})$

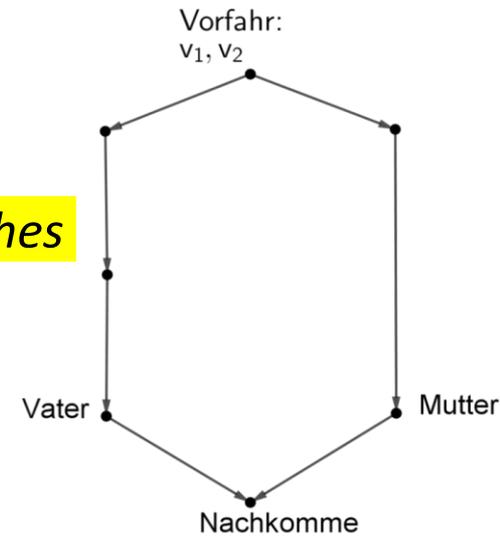
Im Bild: $p(\text{IBD}) = p(v_1v_1 \cup v_2v_2)$

Beispiel 1

Verschiedene rezessive Erbkrankheiten verhindern die Fortpflanzungsfähigkeit des homozygoten Trägers durch frühzeitigen Tod oder Sterilität.

Mit Hilfe seines Inzuchtkoeffizienten ist das Risiko der Kinderlosigkeit für den Nachkommen abzuschätzen, falls der Vorfahr

- ein entsprechendes Allel*
- zwei entsprechende Allele (für zwei derartige Krankheiten) trug.*



Sewall Green Wright
(1889 -1988)

Lösung zu Beispiel 1

a) Der Nachkomme ist gefährdet, falls er das Paar v_1v_1 erbt:

$$p(v_1v_1) = p(IBD)/2.$$

b)

- Wir können voraussetzen, dass der Vorfahr an jedem Genort zumindest ein intaktes Allel besass. Damit befanden sich die rezessiv letalen Allele des Vorfahren an zwei Genorten, d.h. sie wurden unabhängig voneinander vererbt.
- Der Nachkomme ist gefährdet, falls er (v_1, v_1) , (v_2, v_2) oder beide Paare erbt.

$$\begin{aligned} p(v_1v_1 \cup v_2v_2) &= p(v_1v_1) + p(v_2v_2) - p(v_1v_1 \cap v_2v_2) && \text{(Additionssatz)} \\ &= p(v_1v_1) + p(v_2v_2) - p(v_1v_1) \cdot p(v_2v_2) && \text{(Unabhängigkeit)} \end{aligned}$$

Wegen $p(v_1v_1) = p(v_2v_2) = p(IBD)/2$ erhält man

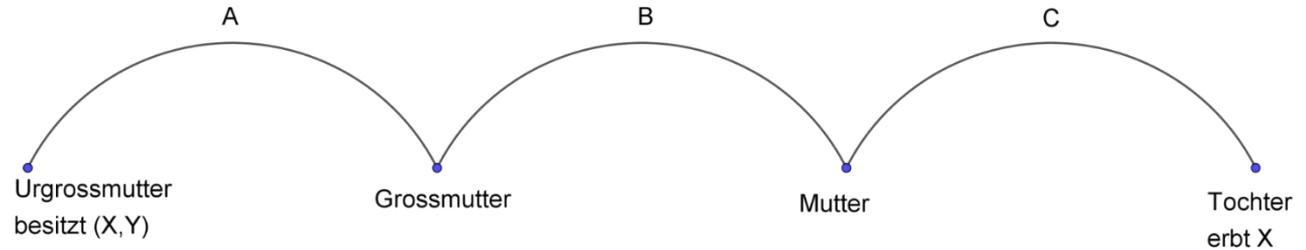
$$p(v_1v_1 \cup v_2v_2) = \frac{p(IBD)}{2} + \frac{p(IBD)}{2} - \left(\frac{p(IBD)}{2}\right)^2 = p(IBD) - \frac{[p(IBD)]^2}{4}$$

Verallgemeinerung auf n Allele mittels Inklusions- Exklusions- Prinzip:

$$p(\cup_{i=1}^n A_i) = \sum_{k=1}^n p(A_i) - \sum_{i<j} p(A_i \cap A_j) + \sum_{i<j<k} p(A_i \cap A_j \cap A_k) - \dots + (-1)^{n-1} p(\cap_{i=1}^n A_i)$$

Beispiel 2: Gesucht ist die Wahrscheinlichkeit zur Vererbung eines Allels X

- a) von Grossmutter zur Enkelin
- b) von Urgrossmutter zur Enkelin



Lösung zu Beispiel 2a

Gesucht: $p(B \cap C)$

Rechnungsweg:

$$p(B) = \frac{1}{2}$$

$$p(C | B) = \frac{1}{2} \quad (\text{Die Mutter kann das Allel nur übertragen, wenn sie es erhält.})$$

$$\text{Mittels Formel der bedingten Wkt: } p(B \cap C) = p(B) \cdot p(C | B) = \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$$

Lösung zu Beispiel 2b

Gesucht: $p(A \cap B \cap C)$

Rechnungsweg:

$$p(A) = \frac{1}{2}, \quad p(B \mid A) = \frac{1}{2}, \quad p(C \mid A \cap B) = \frac{1}{2}$$

$$\text{bedingte Wkt: } p(A \cap B \cap C) = p(A \cap B) \cdot p(C \mid A \cap B) = \frac{1}{4} \cdot \frac{1}{2} = \frac{1}{8}$$

Verallgemeinerung auf eine Vererbungskette

mit n Übertragungen bzw. $n+1$ Personen

A_i = Übertragung von einer Person der i -ten Generation auf sein Kind

$$A_1 \rightarrow A_2 \rightarrow \dots \rightarrow A_n$$

Dann ist die Übertragungswahrscheinlichkeit

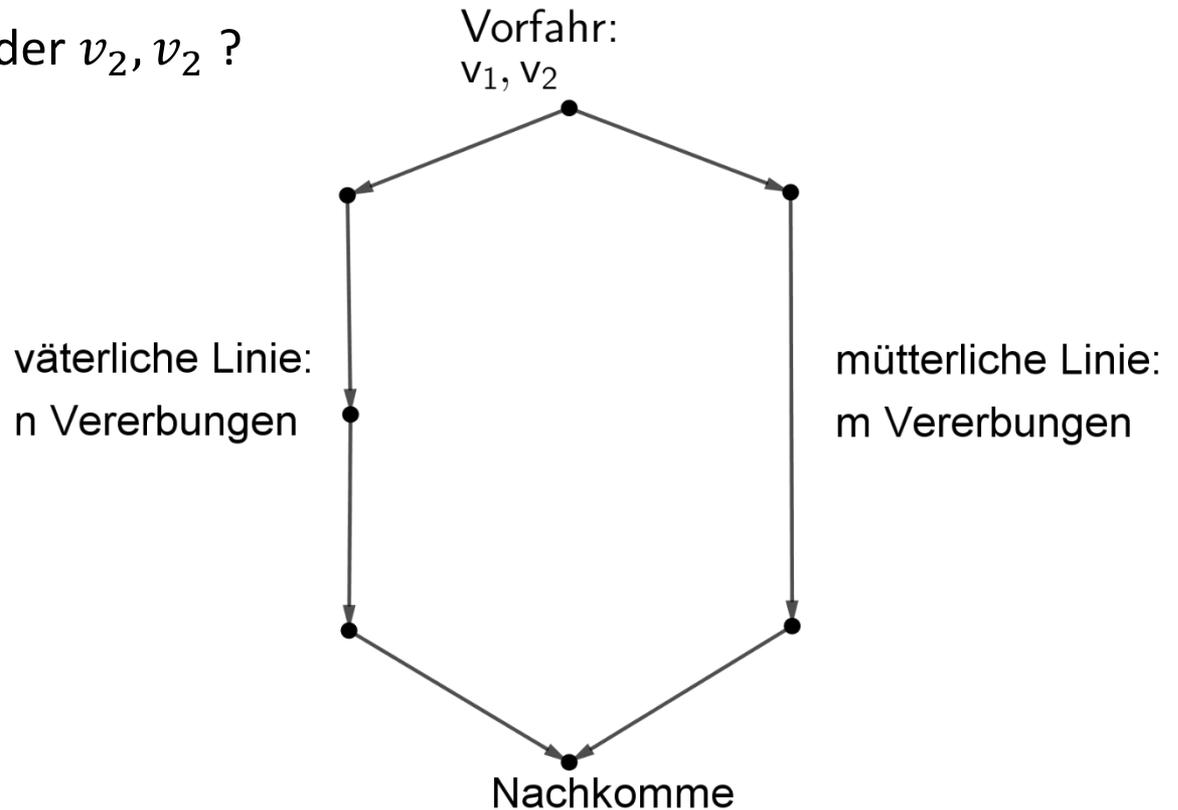
$$p(A_1 \cap \dots \cap A_n) = p(A_1) \cdot p(A_2 | A_1) \dots \cdot p(A_n | A_1 \cap \dots \cap A_{n-1})$$

$$= \left(\frac{1}{2}\right)^n$$

Beispiel 3: Vererbung von einem gemeinsamen Vorfahren

Mit welcher Wahrscheinlichkeit erhält der Nachkomme

- das Allelpaar v_1, v_1
- das Allelpaar v_1, v_1 oder v_2, v_2 ?



Lösung zu Beispiel 3

Gesucht: $p(v_1v_1)$; $p(IBD)$

Ereignisse:

V_{v_1} Vererbung von v_1 auf väterlicher Linie

M_{v_1} Vererbung von v_1 auf mütterlicher Linie

Rechnungsweg:

$$p(V_{v_1}) = (1/2)^n, \quad p(M_{v_1}) = (1/2)^m$$

Unabhängige Vererbung auf beiden Linien

$$p(v_1v_1) = p(V_{v_1} \cap M_{v_1}) = p(V_{v_1}) \cdot p(M_{v_1}) = (1/2)^{n+m}$$

(Gleichzeitige) Vererbung von v_1v_1 und v_2v_2 ist **unvereinbar**, also

$$p(IBD) = p(v_1v_1 \cup v_2v_2) = p(v_1v_1) + p(v_2v_2) = (1/2)^{n+m-1}$$

Beispiel 4: Warum ist Inzest zwischen Geschwistern in jeder Kultur tabu?

Gesucht:

Inzuchtkoeffizient des Nachkommen eines Geschwisterpaares

Voraussetzung: Grossvater besitzt Allele v_1, v_2

Grossmutter besitzt Allele m_1, m_2

In Schöpfungsmythen mit zwei Gründern (Götter oder Menschen) ist starke Inzucht zu Beginn unvermeidlich und wird zur geheiligten Ausnahme.



Osiris (Mitte), Isis, Horus



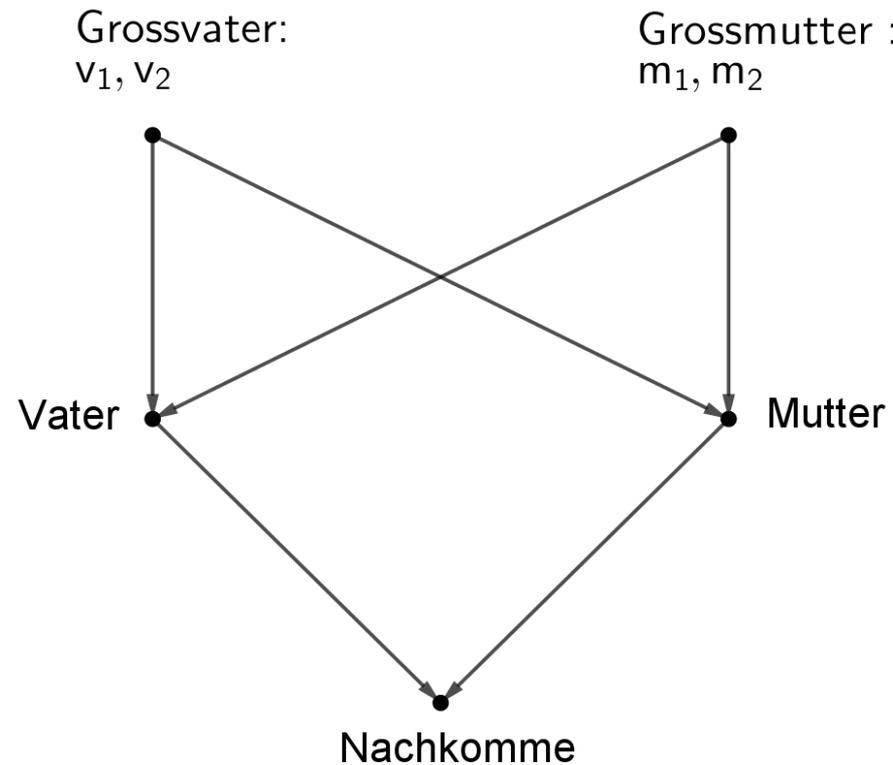
Zeus und Hera



Adam und Eva

Lösung zu Beispiel 4

Erbschema:



→ Zwei gemeinsame Vorfahren der Eltern

Ereignisse

IBD_v Vererbung eines identischen Allelpaares vom Grossvater (also v_1, v_1 oder v_2, v_2)

IBD_m Vererbung eines identischen Allelpaares von Grossmutter (also m_1, m_1 oder m_2, m_2)

Unvereinbarkeit: $IBD_v \cap IBD_m = \emptyset$

Gesucht: $p(IBD)$

Rechnungsweg:

$$\begin{aligned} p(IBD) &= p(IBD_v \cup IBD_m) = p(IBD_v) + p(IBD_m) \\ &= \left(\frac{1}{2}\right)^{2+2-1} + \left(\frac{1}{2}\right)^{2+2-1} = \left(\frac{1}{2}\right)^2 = \frac{1}{4} \end{aligned}$$

Reale Geschwisterehen?

Hohes Gesundheitsrisiko → **Verbot in allen Kulturen**

Prominente Ausnahme:

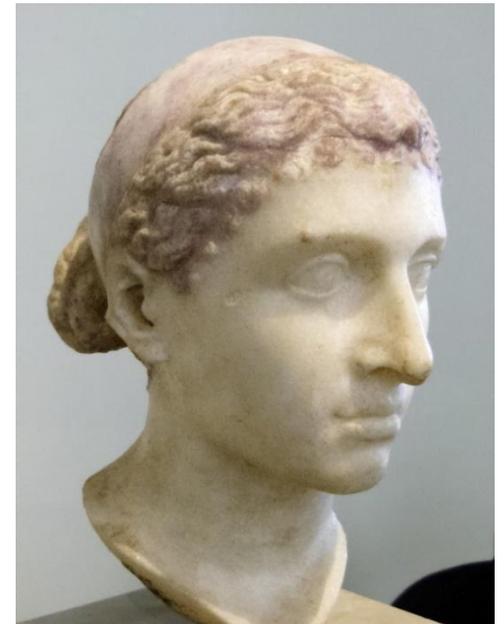
Kleopatra VII regierte nacheinander in Ehe mit ihren minderjährigen Brüdern Ptolemaios XIII und Ptolemaios XIV (10 bzw. 12 Jahre jünger)

zweite Verbindung evtl. von Iulius Caesar arrangiert

Formal ging es um die Legitimierung der Schwester und einen Machtausgleich innerhalb der Dynastie.
Kleopatra war de facto Alleinregentin von Roms Gnaden

→ **Scheinehen?**

Kleopatra VII (69 v. Chr. -30 v. Chr.)
oben: im Horus-Tempel von Edfu,
unten: Altes Museum Berlin



Beispiel 5

Gesucht:

Inzuchtkoeffizient des Nachkommen von Cousin und Cousine

Voraussetzung: sämtliche Allele der gemeinsamen Vorfahren sind verschieden.



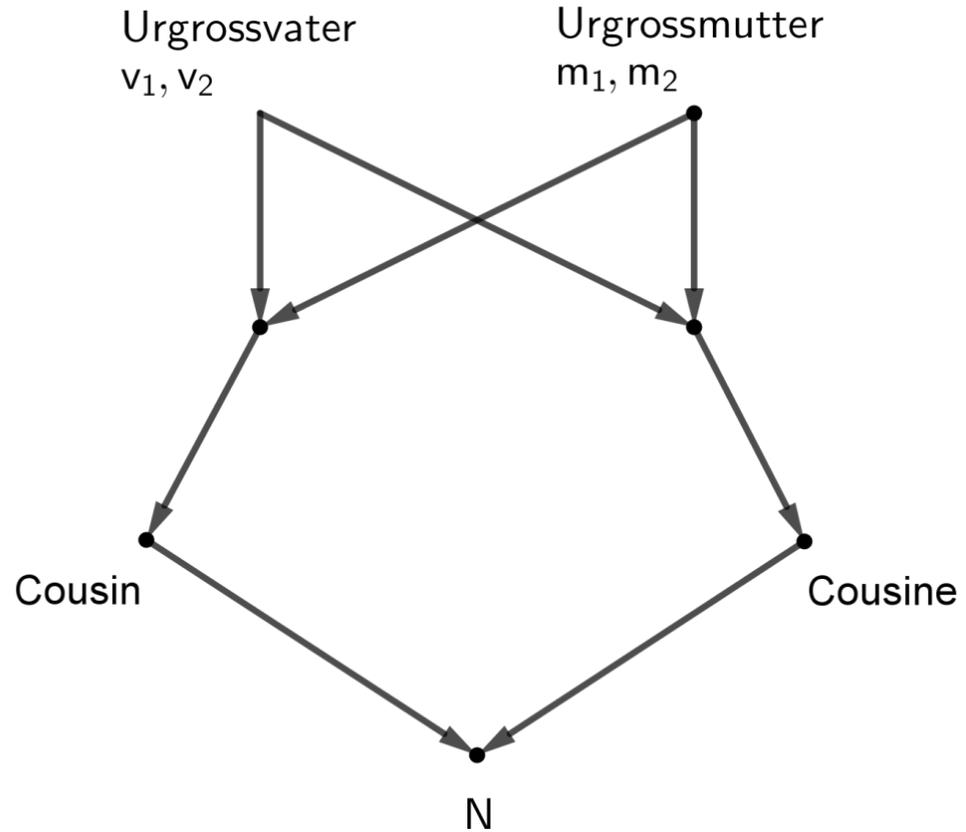
Der römische Imperator Marc Aurel (121-180) und Faustina die Jüngere (130-175). Das Paar hatte 13 Kinder.

Aktuelle Beispiele für Vorkommen:

Naher und Mittlerer Osten, Teile von Afrika, (Süd-) Indien, Südasien (vorwiegend ländliche Gebiete)

Lösung zu Beispiel 5

Erbschema:



→ Zwei gemeinsame Vorfahren der Eltern

Ereignisse

IBD_v Vererbung eines identischen Allelpaares von Urgrossvater (also v_1, v_1 oder v_2, v_2)

IBD_m Vererbung eines identischen Allelpaares von Urgrossmutter (also m_1, m_1 oder m_2, m_2)

Unvereinbarkeit: $IBD_v \cap IBD_m = \emptyset$

Gesucht: $p(IBD)$

Rechnungsweg:

$$\begin{aligned} p(IBD) &= p(IBD_v \cup IBD_m) = p(IBD_v) + p(IBD_m) \\ &= \left(\frac{1}{2}\right)^{3+3-1} + \left(\frac{1}{2}\right)^{3+3-1} = \left(\frac{1}{2}\right)^4 = \frac{1}{16} \end{aligned}$$

Inzuchtverstärkung durch belastete Vorfahren

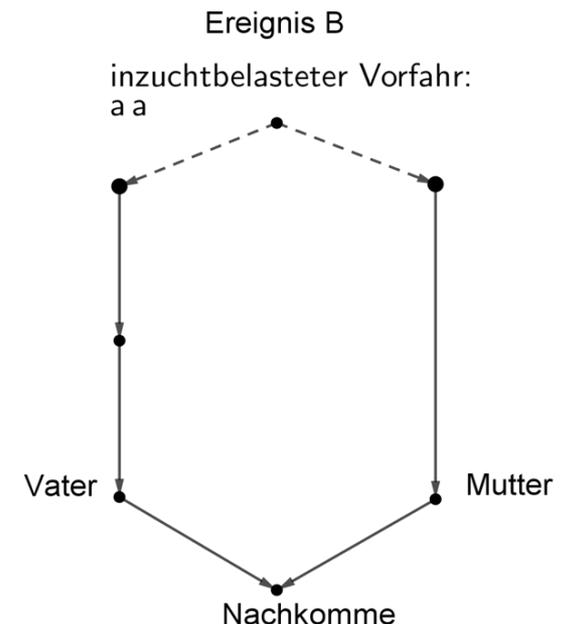
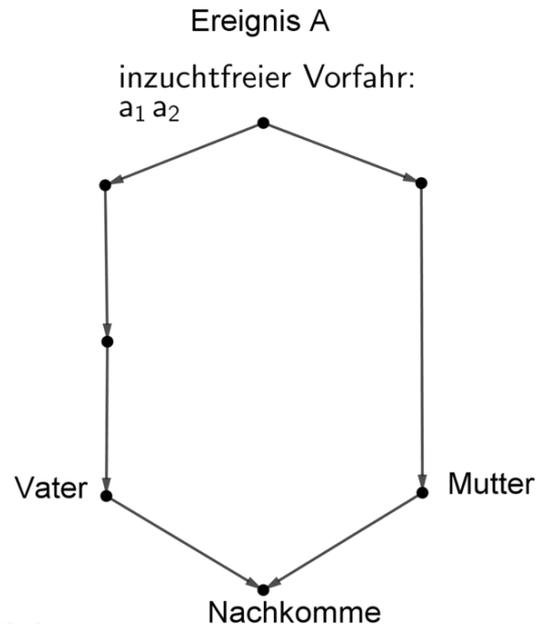
mittelschwere rezessive Krankheit: **Homozygote Träger sind zeugungsfähig.**

Inzuchtkoeffizient des Vorfahren: p_0

(=Wahrscheinlichkeit für Allelpaar aa im betrachteten Ort)

Ereignisse:

- A Vorfahr am betrachteten Genort inzuchtfrei
- B Vorfahr am betrachteten Genort inzuchtbelastet
- IBD Vererbung eines identischen Allelpaares an den Nachfahren



Bei inzuchtfreien Vorfahren:

$$p(\text{IBD} \mid A) = \left(\frac{1}{2}\right)^{m+n-1}$$

Bei inzuchtbelasteten Vorfahren:

Jedes Kind des Vorfahren erbt ein Allel a und vererbt es

-in väterlicher Linie (durchgezogen links) mit Wahrscheinlichkeit

$$p_v = \left(\frac{1}{2}\right)^{n-1}$$

-in mütterlicher Linie (durchgezogen rechts) mit Wahrscheinlichkeit

$$p_m = \left(\frac{1}{2}\right)^{m-1}$$

Somit gelangt das Allel a mit Wahrscheinlichkeit

$$p(\text{IBD} \mid B) = p_v \cdot p_m = \left(\frac{1}{2}\right)^{m+n-2}$$

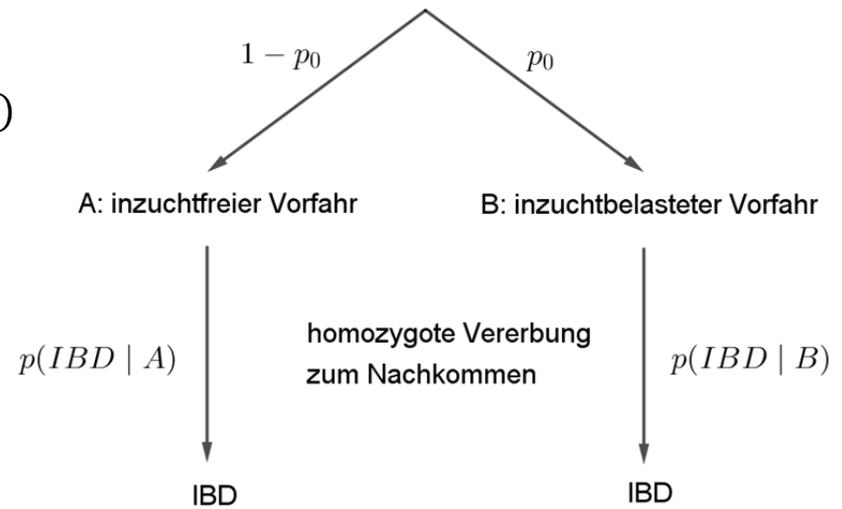
auf beiden Linien zum Nachkommen.

Totale Wahrscheinlichkeit

$$p(\text{IBD}) = p_0 \cdot p(\text{IBD} | B) + (1 - p_0) \cdot p(\text{IBD} | A)$$

(inzuchtbelastet)
(inzuchtfrei)

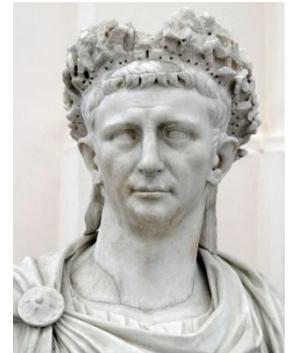
$$\text{[Yellow Box]} = (1 + p_0) \cdot (1/2)^{n+m-1}$$



Beispiel 6:

Gesucht ist der Inzuchtkoeffizient eines Nachkommen aus einer Beziehung Onkel-Nichte, wobei deren gemeinsame Vorfahren

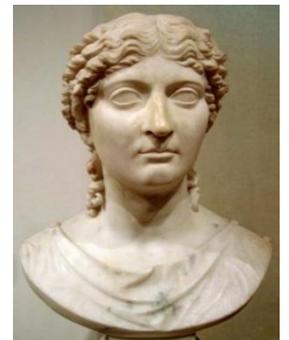
- a) heterozygot sind,
- b) mit $p_1 = 0,15$ sowie $p_2 = 0,1$ inzuchtbelastet sind.



Beispiele für Vorkommen:

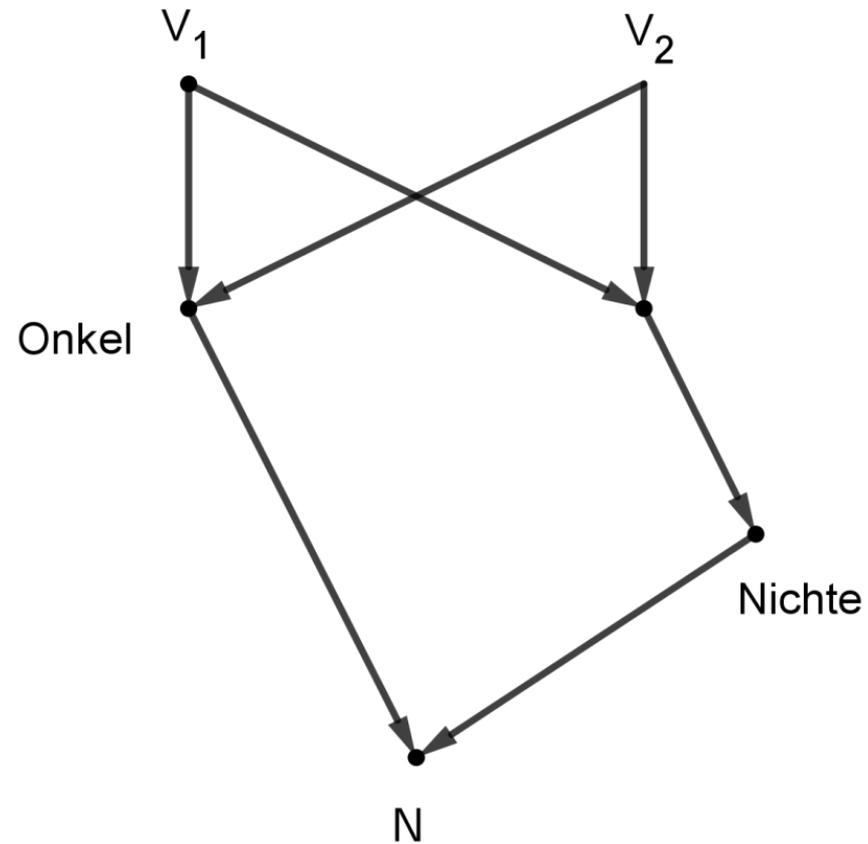
- ehemals: europäischer Hochadel (z.B. Habsburger)
- gegenwärtig: ländliche Gebiete in Südindien

Rechts: Claudius (10 v.Chr.-54 n.Chr.) und Julia Agrippina (15 -59 n.Chr.). Die Ehe blieb kinderlos. Agrippina stand im Verdacht, ihren Ehemann vergiftet und ihrem Sohn Nero damit zur Macht verholfen zu haben.



Lösung zu Beispiel 6

Erbschema:



→ Zwei gemeinsame Vorfahren der Eltern

Ereignisse:

IBD_{v1} Vererbung eines identischen Allelpaares vom ersten Vorfahren

IBD_{v2} Vererbung eines identischen Allelpaares vom zweiten Vorfahren

Unvereinbarkeit: $IBD_{v1} \cap IBD_{v2} = \emptyset$

Gesucht: $p(IBD)$

Rechnungsweg: $p(IBD) = p(IBD_{v1}) + p(IBD_{v2})$

Fallunterscheidung:

a) Beide Vorfahren sind heterozygot

$$\begin{aligned} p(IBD) &= p(IBD_{v1}) + p(IBD_{v2}) \\ &= (1/2)^{5-1} + (1/2)^{5-1} \\ &= 0,125 \end{aligned}$$

b) Beide Vorfahren sind inzuchtbelastet

$$\begin{aligned} p(IBD) &= p(IBD_{v1}) + p(IBD_{v2}) \\ &= (1 + 0,15) \cdot (1/2)^{5-1} + (1 + 0,1) \cdot (1/2)^{5-1} \\ &= 0,141 \end{aligned}$$

In gewissem Grade ist Inzucht unvermeidlich:

Partnersuche nach

- geographischer und kultureller Nähe
- sozialem Status
- Religionszugehörigkeit

→ Keine zufällige Partnerwahl → Begünstigung von (geringfügiger) Inzucht

Verstärkter Druck durch eingeschränkte Lebensbedingungen

isoliert lebende Populationen in lebensfeindlichen Gebieten

→ Ressourcen erlauben nur geringe Bevölkerungsdichte und Gruppengrösse

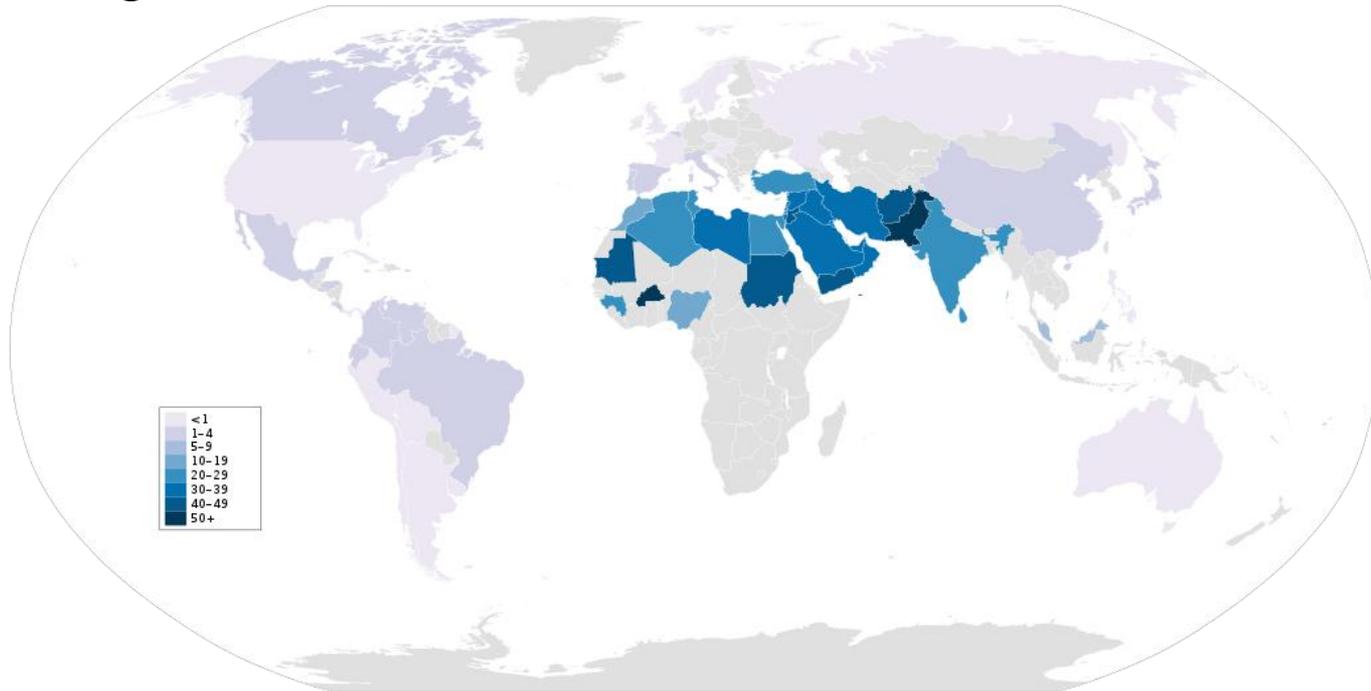


Gesellschaften mit geringen
Besitzunterschieden:

→ **soziale Regeln mildern Inzucht ab**
Cavalli-Sforza [2], S.43-44

Inzuchtbegünstigung durch gesellschaftliche Faktoren

- erzwungene soziale Isolation, z.B. Kastenwesen
- soziale Normen,
z.B. hohe Mitgift (Hindus) oder Sicherheit in Clanstrukturen
- Erhaltung von Besitz / Status



Prevalence of marriages **up to and including distance of second-degree cousin** in the world according to [The National Center for Biotechnology Information](#) in 2012

In Stammesgesellschaften ist die Erhaltung von Clanstrukturen wesentlich.

Beispiel: Altes Testament

- Das alte Testament ist für Judentum, Christentum und Islam massgeblich.
- Zentrale Figuren sind die Linie von Abraham → Isaak → Jacob (Israel) sowie Moses.



Abraham und Sara



Abraham und sein Sohn Isaak



Israel ringt mit dem Engel



Jakob und Rahel

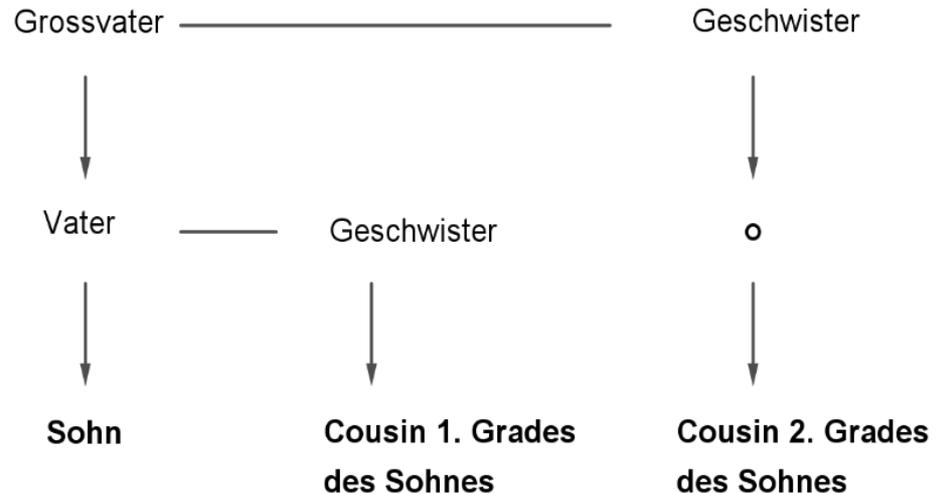


Moses

Verwandschaftsbeziehungen im alten Testament

Der mythische Stammvater Abraham wanderte von Ur (Mesopotamien) nach Hebron. Aus religiösen Gründen vermied er Blutvermischungen für sich und seine Nachkommen.

- **Abraham** heiratete seine Halbschwester Sarah (Genesis 20:12; cf. Genesis 17:15-16; 22:17)
- **Isaac** (Abrahams Sohn) heiratete seine Cousine zweiten Grades Rebekka (Genesis 22:20-23; 24:4,15)
- **Jacob** (Abrahams Enkel) heiratete seine Cousinen ersten Grades Rachel und Leah (Genesis 24:29; 29:15-30)
- **Amram** (Vater von Moses) heiratete seine Tante Jachebed (Exodus 6:20, emp. added; cf. Leviticus 20:19)



Andererseits: biblische Verbote von Verwandtenehen (Blutschande)

[Blutschande - www.die-bibel.de](http://www.die-bibel.de)

Inzest in Adelsfamilien – mit Sondergenehmigung der Kirche

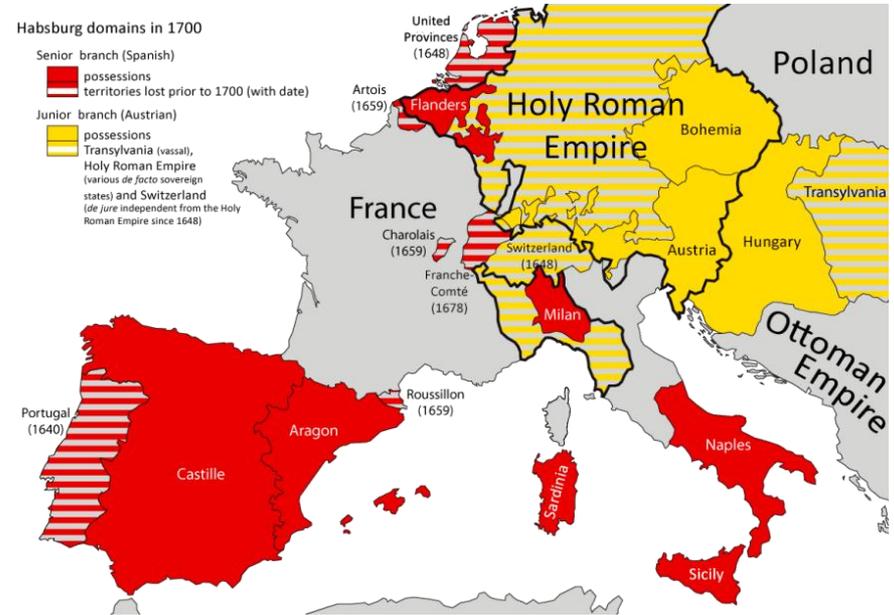
Erbrecht

Vermeidung von
Erbfolgekriegen

standesgemässe
Heirat

Heirat nicht
unter potentiellen Gegnern

Bevorzugung von Verwandtenehe



Habsburger Territorien um 1700
„[Bella gerant alii, tu felix Austria nube.](#)“
„Kriege führen mögen andere,
du, glückliches Österreich, heirate.“

Vaclav Brozik: Tu felix Austria nube

Raj Spielmann, 35. Schweizerischer Tag
über Mathematik und Unterricht, 2025



Die Inzestbelastung von Karl II entsprach der Verbindung Bruder/ Schwester

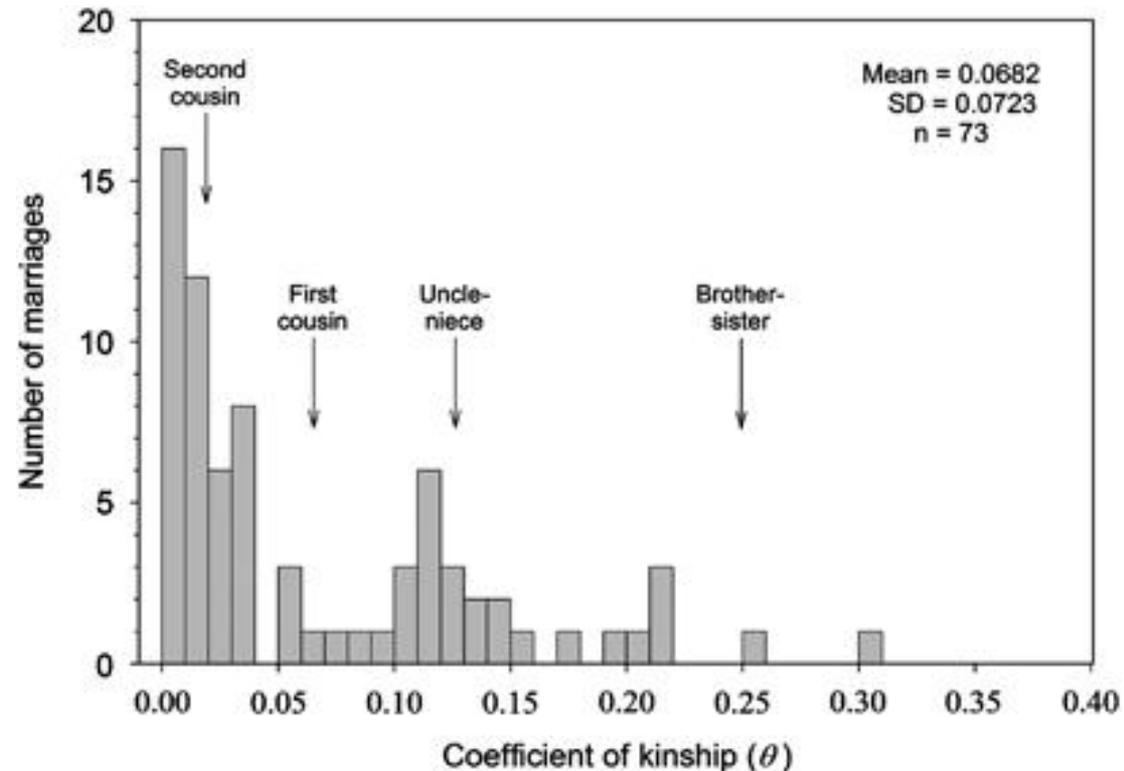
Ursache: wiederholte Verwandtenehen akkumulieren das Risiko

Interpretationsbeispiele:

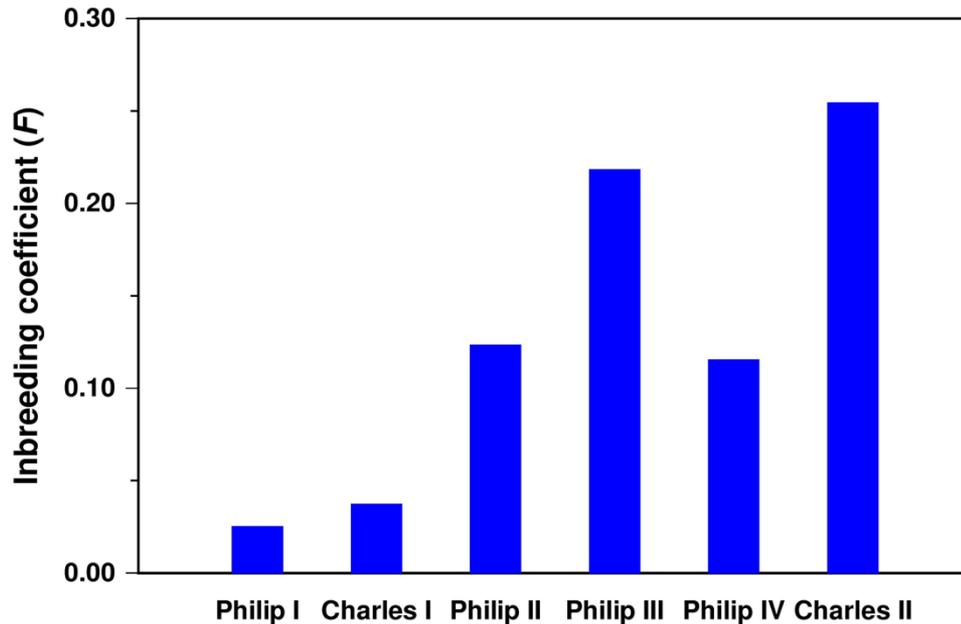
2. Balken: 12 Habsburger Ehen führten zur Inzestbelastung wie bei Verbindung Cousin/ Cousin 2. Grades.

13. Balken: 3 Habsburger Ehen führten zur Inzestbelastung wie bei Verbindung Onkel/ Nichte.

21. Balken: 1 Habsburger Ehe führte zur Inzestbelastung wie bei Verbindung Bruder/ Schwester.



Distribution of the kinship coefficient (θ) in 73 Habsburg marriages. Expected kinships for second cousin ($\theta=0.0156$), first cousin ($\theta=0.0625$), uncle-niece ($\theta=0.125$) and brother-sister ($\theta=0.25$) are indicated by arrows. Quelle: Ceballos, Alvarez



Anstieg des Inzuchtkoeffizienten bei männl. Vorfahren von Karl II.

Quelle: Alvarez G, Ceballos FC, Quinteiro



Mögliche rezessive Erkrankungen bei Karl II

- Hypophysenhormon-Mangel (Unterfunktion der Hirnanhangdrüse)
- distale renal-tubuläre Azidose (Übersäuerung durch Defekt der H⁺-Ionensekretion im Tubulussystem der Niere)
- fragiles X-Syndrom (Verengung am X-Chromosom, Deaktivierung des FMR1-Gens)
- männl. XX-Hermaphroditismus mit fragilem X-Syndrom (Klinefelter Syndrom mit XXY)

Vom Familienproblem zum europäischen Krieg

- Karl II änderte (unter Druck) mehrfach sein Testament.
- endgültige Thronfolge an Philipp von Anjou.

Ludwig XIV. erklärt seinen Enkel Philipp von Anjou zum neuen König von Spanien.



Spanischer Erbfolgekrieg (1701 – 1714)

Haager Große Allianz	Frankreich
Österreich	Kurbayern
England	(Kurköln)
Niederlande	(Fstm. Braunschweig- Wolfenbüttel)
Dt. Reich (überwiegend)	
Savoyen	
Portugal	



Schlacht von Denain, 1712: Nach dem plötzlichen Abzug des britischen Kontingents besiegen franz. Truppen die niederländische Armee

Queen Anne's War (1702-1713)

(2. Franzosen- und Indianerkrieg)

- Kämpfe um Vorherrschaft in Nordamerika
- Seekrieg in der Karibik → Legalisierung der Piraterie



*Ergreifung des Piraten Blackbeard, 1718
(4 Jahre nach Kriegsende)*

Kriegsfolgen

- Spanische Thronfolge geht an die Bourbonen
- Span. Territorien in Italien und Belgien werden an Österreich abgetreten.
- Verlust der Autonomie für Katalonien und das Baskenland
- Hohe Kriegsbelastung für Frankreich und Spanien
- England gewinnt Gibraltar und Menorca → Dominanz im Mittelmeerraum
- England gewinnt französische Gebiete in Kanada



Diada Nacional de Catalunya.

im Gedenken an die Kapitulation Barcelonas am 11. 9. 1714 nach Belagerung der Stadt durch die französischen und spanischen Truppen von Philipp V. d'Anjou.

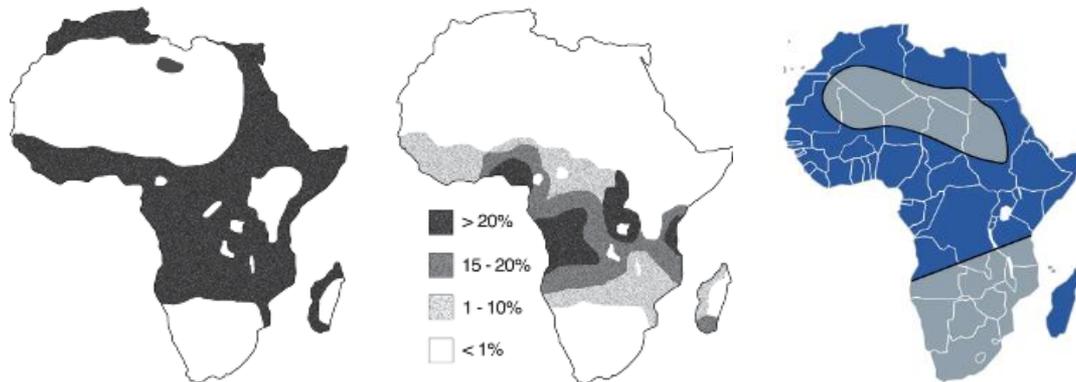


Belagerung von Gibraltar durch die britische und holländische Flotte, 1704

Teil 2: Erbkrankheiten bei natürlicher Selektion

Wir betrachten die Verbreitung von Malaria (links) und Sichelzellanämie (Mitte) bzw. Thalassämie (rechts) in Afrika.

- Sichelzellanämie und Thalassämie sind Erbkrankheiten, die zu einer Fehlbildung des Hämoglobins führen. Damit transportiert das Blut weniger Sauerstoff.
- Sie sind in Gebieten verbreitet, wo die Malaria auftritt oder bis vor wenigen Generationen aufgetreten ist (z.B. im Mittelmeerraum).
- In der leichten Form, d.h. bei Vererbung von nur einem Elternteil, bietet das defekte Hämoglobin einen Schutz gegen Malariaparasiten. Dieser kann sich schlechter einnisten.

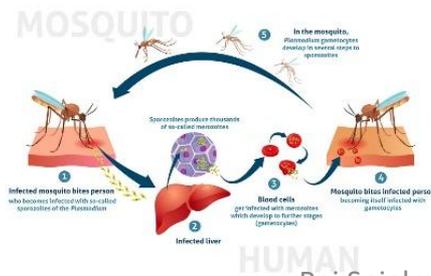


Malaria (links), Sichelzellanämie (Mitte), beta-Thalassämie (rechts) in Afrika

Zum Vergleich der Risiken von Malaria und S-Anämie betrachten wir folgende Übersicht:

Malaria

- 40% weltweit betroffen, davon 87% in Afrika
- jährlich ca. 500.000 Tote
- Verbreitung erfolgte mit Ausweitung der Landwirtschaft
- Durch Abholzung und Anschwemmung von Flüssen entstehen freie stehende Gewässer.
- Kriege traten durch Verödung stark zur Entstehung von Sümpfen bei.
- So breitete sich die Malaria in Italien besonders in der Spätzeit des römischen Reiches aus.



Sichelzellanämie

- Rote Blutkörperchen zerfallen schneller und verklumpen
- 50-80% der Babys vom Typ aa sterben vor dem 5. Jahr
- Hohe Gefährdung auch für Schwangere und Adoleszente
- Die Schutzfunktion der S-Anämie (Typ Aa) begünstigte die Durchsetzung der Landwirtschaft in Afrika.



**Fitness ist ein Wahrscheinlichkeitsmass, um bis zur Fortpflanzung zu kommen.
Wir untersuchen die Fitness bei gleichzeitiger S-Anämie und Malaria.**

An einem Gen-Ort
können auftreten:

- A → intaktes Allel
- a → S- Allel

	A (intakt)	a (defekt)
A (intakt)	AA (gesund, Malaria-Risiko)	Aa (leichte S-Anämie, Malariaschutz)
a (defekt)	Aa (leichte S-Anämie, Malariaschutz)	aa (S-Anämie)

Fitness der Genotypen:

Anteil der bis zur Fortpflanzungsfähigkeit überlebenden Vertreter eines Genotyps relativ zum besten Genotyp

	AA	Aa	aa
Fitness	1-s	1	1-t

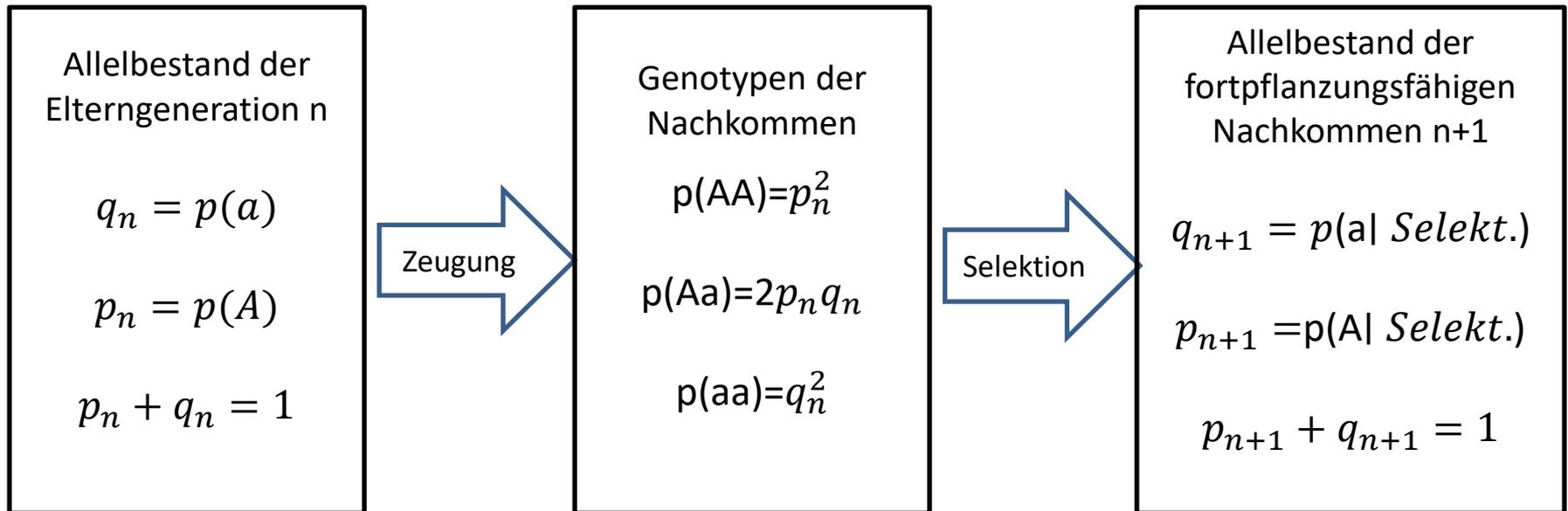
$s \triangleq$ gebietsspezif. Malaria-Rate, $t \triangleq$ Sterberate bei S-Anämie Typ aa

Im Vergleich zum Typ Aa überleben beim Typ AA nur $(1 - s) \cdot 100\%$ bis zur Fortpflanzungsfähigkeit.

Modellieren wir den Generationsverlauf des S-Allels a

q_n, q_{n+1}

Anteil des S-Allels in den Generationen n, n+1



Unser Ziel ist die Berechnung von q_{n+1} mittels q_n .

Wir suchen die Häufigkeit des S-Allels a bei fortpflanzungsfähigen Nachkommen

Die Genotypen der neugeborenen Nachkommen werden selektioniert.
Wir benutzen die bedingte Wahrscheinlichkeit

$$\begin{aligned}q_{n+1} &= p(a \mid \text{Selektion fand statt}) \\ &= \frac{\text{Anteil vererbter Allele a nach Selektion}}{\text{Gesamtanteil vererbter Allele nach Selektion}} \\ &= \frac{p(aa) \cdot \text{fit}(aa) + p(Aa) \cdot \text{fit}(Aa)}{p(AA) \cdot \text{fit}(AA) + p(Aa) \cdot \text{fit}(Aa) + p(aa) \cdot \text{fit}(aa)} \\ &= \frac{(1-t) \cdot q_n^2 + p_n q_n}{(1-s) \cdot p_n^2 + 2p_n q_n + (1-t) \cdot q_n^2}\end{aligned}$$

Bei Vorliegen eines Gleichgewichts ist $p_n \rightarrow p, q_n \rightarrow q$

$$\rightarrow q = \frac{(1-t) \cdot q^2 + p q}{(1-s) \cdot p^2 + 2p q + (1-t) \cdot q^2} \quad \text{mit } p=1-q$$

→ quadratische Gleichung in q mit Parametern s,t

Lösungen sind

$(p, q) = (1, 0)$ Überprüfung durch Einsetzen

keine Sichelzellanämie

→ instabiles Gleichgewicht, d.h. die Folge konvergiert nicht zum Punkt.

$(p, q) = (0, 1)$ Überprüfung durch Einsetzen

maximale Sichelzellanämie

→ instabiles Gleichgewicht, d.h. die Folge konvergiert nicht zum Punkt.

$(p, q) = \left(\frac{t}{s+t}, \frac{s}{s+t}\right)$ balancierter Polymorphismus

→ stabiles Gleichgewicht, d.h. es wird von der Folge erreicht.

Welche Schlussfolgerungen lassen sich ziehen.

- 1) Anteil der S-Anämie/ Thalassämie ist abhängig von Malaria-Rate des Gebiets
- 2) Für $s=0$ folgt $(p, q) = \left(\frac{t}{s+t}, \frac{s}{s+t}\right) = (1, 0)$

→ Bei Ausrottung der Malaria würde die S-Anämie/ Thalassämie im Laufe der Generationen zurückgehen (*Selektion*).

- 3) Bei Ausrottung der S-Anämie/ Thalassämie und gleichzeitigem Fortbestand der Malaria würde die Sterblichkeit ansteigen.

Das ist besonders bei der Diskussion um den Einsatz von CRISPR/Cas zu beachten.

Effektive Prophylaxe von Malaria und S-Anämie/ Thalassämie

- Trockenlegung der Sümpfe (Europa, Israel, Iran u.a.)
- Eheverbot, falls beide Partner vom Typ Aa sind (z.B. Israel, Iran, Zypern)

Nach Kriegen steigt die Malaria-Rate in betroffenen Gebieten stets an. Neuere Beispiele sind der erste Weltkrieg sowie die Golfkriege.

→ Der erste Schritt zur Gesundheitsprophylaxe ist die Erhaltung des Friedens.

Weitere Erbkrankheiten mit Schutzfunktion sind

Krankheit	Auswirkung	Nutzen/ Schutz bei	zusätzl. Risiko	hohe Verbreitung
Favismus (G6PD-Mangel)	Stoffwechsel: gestörte Umwandlung gewisser Fettsäuren	Malaria		Malariagebiete
Phenylketonurie	Stoffwechsel: mangelnder Abbau von Phenylalanin	bei gemischtem Genotyp: Schutz gegen Schimmelpilze		Irland, Türkei
Mutation CCR5-Delta32	verstümmelter Zellrezeptor CCR5	Pocken, HIV, rheumatoide Arthritis u.a.	begünstigt multiple Sklerose	Nordeuropa
Hämo- chromatose	Speicherung von überschüssigem Eisen	Eisenmangel	bei Pest	Nordeuropa
Mukoviszidose	Sekrete werden zähflüssig.	Typhus, Cholera, Diabetes		Irland

Albinismus in Afrika

Land	Häufigkeit
Tansania	1:2000
Südafrika	1:3900
Nigeria darunter Ibo	1:5000 1:1100
Europa	1:10000 bis 1:20000



Josué Valentia Mbanga Iloko, Kinshasa

- gesundheitliche Risiken: Hautkrebs, oft Sehschwäche
- soziale Risiken: Ausgrenzung bis zu Verfolgung und Mord

soziale Normen → begünstigte Ehe Cousin /Cousine



Proteste in Malawi gegen Morde an Albinos



2015: Tanzanian Officials Crack Down on Albino Murders, Nearly 260 Witch Doctors Arrested

Je veux montrer que l'on peut très bien vivre ou se marier avec une personne albinos.

Josué Valentia Mbanga Iloko



Raj Spielmann, 35. Schweizerischer Tag
über Mathematik und Unterricht, 2025

Übungsaufgaben

Aufgabe 1: Wir betrachten rezessive Erbkrankheiten, welche die Fortpflanzungsfähigkeit des homozygoten Trägers durch frühzeitigen Tod oder Sterilität verhindern.

Mit Hilfe seines Inzuchtkoeffizienten ist das Risiko der Kinderlosigkeit für den Nachkommen abzuschätzen, falls der Vorfahr drei entsprechende Allele trug.

Stellen Sie die Lösung in Abhängigkeit vom Inzuchtkoeffizienten graphisch dar, wobei die Werte des Nachkommen aus einer Verbindung Cousin/ Cousine, Onkel/ Nichte und Bruder/ Schwester sichtbar ausgewiesen werden.

Hinweis: Beispiel 1

Aufgabe 2: Welche Aussage lässt sich über den Inzuchtkoeffizienten eines Nachkommen treffen, dessen Eltern die Inzuchtkoeffizienten p_m und p_v besitzen?

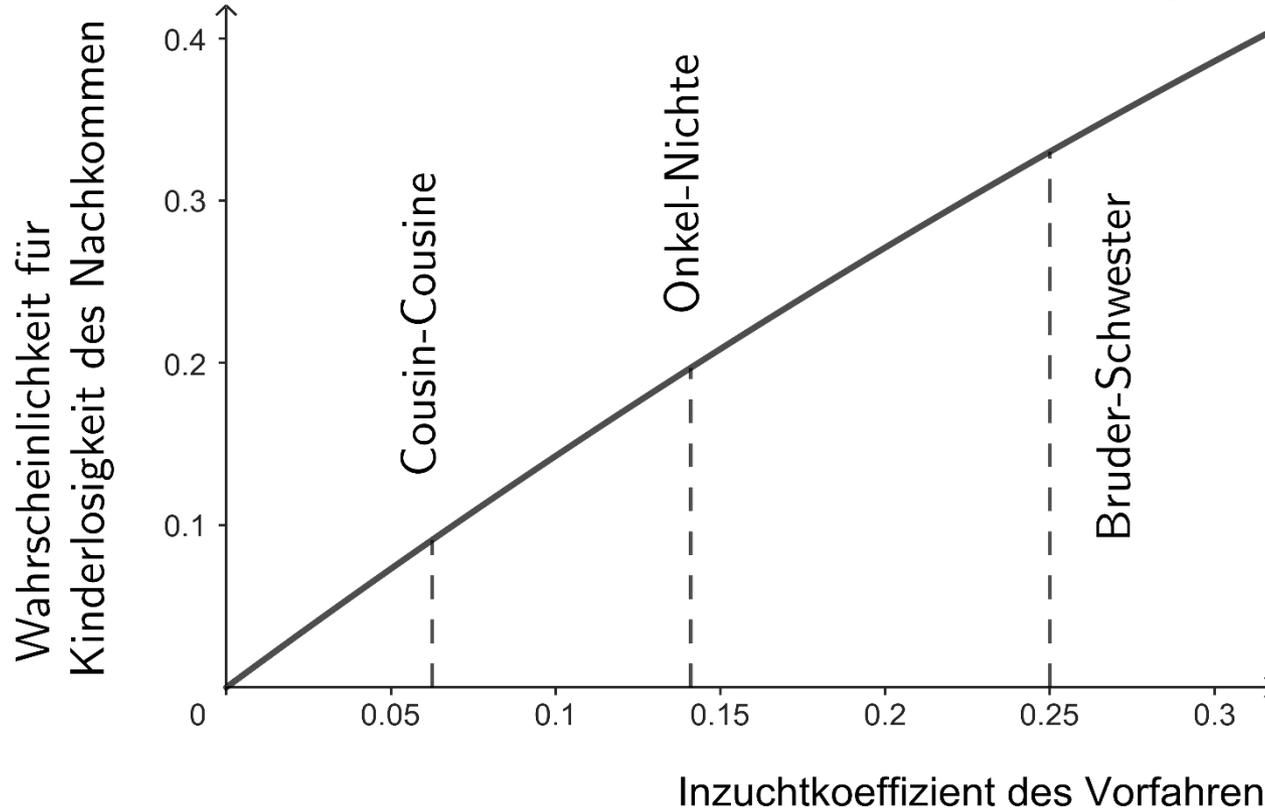
Aufgabe 3: Die Abschätzung zur mittleren Anzahl rezessiv letaler Allele pro Person basiert auf Untersuchungen von Hutterern aus den USA. Es handelt sich um Mitglieder kleinerer Täufergemeinden, die im 16. Jahrhundert in Europa gegründet wurden und überwiegend untereinander heirateten. Obwohl die Wahrscheinlichkeit für gewisse Erbkrankheiten in derartigen Populationen erhöht ist, findet man im Mittel weniger rezessiv letale Allele. Begründen Sie diese Aussage.

[Humans carry one to two lethal recessive mutations on average study estimates - UChicago Medicine](#)

Lösungen

Zu 1: Unter Verwendung des Inklusions-Exklusions-Prinzips erhalten wir in Analogie zu Beispiel 1

$$p(\text{mind. 1 Allelpaar}) = \frac{3}{2}p(\text{IBD}) - \frac{3}{4}[p(\text{IBD})]^2 + \frac{1}{8}[p(\text{IBD})]^3$$



Zu 2: Mit den Angaben lässt sich keine Aussage treffen, da der Verwandtschaftsgrad der Eltern unbekannt ist. Falls die Eltern nur weit entfernte gemeinsame Vorfahren besitzen, ist der Inzuchtkoeffizient ihres Kindes sehr tief.

Zu 3: In endlichen Populationen kommt es ohne Neumutationen im Laufe der Generationen zur genetischen Verarmung. Jedes Allel tendiert entweder dazu, andere Allele vom selben Genort zu verdrängen oder selbst verdrängt zu werden (Gendrift). *Dieser Prozess läuft in kleineren Populationen schneller als in grösseren ab.* Letale Allele werden zusätzlich selektiert, da sie bei homozygoten Trägern zum Tod führen. Falls die Population durch eine ausreichende Reproduktionsrate abgesichert ist und nicht zufällig ausstirbt, werden die gefährdenden Allele schneller eliminiert (Purging).

Literatur

Raj Spielmann (2020): **Biomathematik**. De Gruyter, Berlin.

Luca Cavalli-Sforza, Francesco Cavalli-Sforza (1996):

Verschieden und doch gleich. Knauer Verlag, München.

Gonzalo Alvarez, Francisco C. Ceballos: **Royal dynasties as human inbreeding laboratories: The Habsburgs**. *Heredity* 111(2), April 2013.

Alvarez G, Ceballos FC, Quinteiro C (2009) **The Role of Inbreeding in the Extinction of a European Royal Dynasty**. *PLoS ONE* 4(4): e5174.

Incest/Inbreeding taboos

<https://www.encyclopedia.com/reference/encyclopedias-almanacs-transcripts-and-maps/incestinbreeding-taboos>

[Consanguinity, human evolution, and complex diseases | PNAS](#)

[Consanguineous marriage and associated diseases among their children and grandchildren in India: evidence from large-scale data | Journal of Biosocial Science | Cambridge Core](#)