

Stochastische Modelle für Interaktion und Effektmodifikation

Amke Caliebe, Sandra Freitag, Michael Krawczak

Institut für Medizinische Informatik und Statistik, Kiel

Tab 1 Epistase zweier (hypothetischer) Gene für die Fellfärbung von Mäusen

Genotyp 2	Genotyp 1		
	BB	Bb	bb
SS	braun	braun	schwarz
SW	braun	braun	grau
WW	braun	braun	weiss

Zusammenfassung

Die Begriffe „Interaktion“ und „Effektmodifikation“ sind in der Statistik und in der Biomedizin mit unterschiedlichen Bedeutungen belegt, was bei der Interpretation wissenschaftlicher Ergebnisse leicht zu Missverständnissen führen kann. Während sich im epidemiologischen oder molekularbiologischen Kontext hinter der Bezeichnung „Interaktion“ meist das Vorliegen von „Synergismus“ oder „Antagonismus“ verbirgt, ist statistische Interaktion als das Fehlen von Additivität in so genannten „Verallgemeinerten Linearen Modellen“ definiert. Da somit jede statistische Interaktion modellabhängig ist, kann ihr auch keine universelle funktionale Interpretation zugewiesen werden. Dies bedeutet, dass der reine statistische Nachweis einer Interaktion noch keine Rückschlüsse auf deren biologische Grundlagen zulässt, und dass ein derartiges Ergebnis lediglich als Anregung für weitergehende Experimente dienen kann. Dennoch sollten statistische Interaktionen bei der Datenanalyse immer dann berücksichtigt werden, wenn dafür geeignete Verfahren zur Verfügung stehen. Ansonsten besteht die Gefahr, dass relevante Einflussfaktoren nicht erkannt werden, nur weil sie ihre Effekte allein vor dem Hintergrund spezieller Ausprägungen anderer Faktoren entfalten.

Schlüsselworte: Synergismus, Antagonismus, Lineares Modell, Risiko, Epistase

Summary

The terms „interaction“ and „effect modification“ have different meanings in statistics and biomedicine, which can sometimes lead to misconceptions and misunderstandings in the interpretation of scientific results. Whilst, in an epidemiological or molecular biological context, „interaction“ is often used synonymously for „synergism“ or „antagonism“, statistical interaction is consistently defined as the lack of additivity in so-called „Generalised Linear Models“. Since statistical interaction is therefore model-dependent, it cannot be ascribed a universal functional interpretation. Hardly any inference about the underlying biological causes can thus be drawn from the mere detection of statistical interaction. On the other hand, the possibility of statistical interaction should be taken into consideration in the analysis of empirical data whenever suitable methods are available for this purpose. Otherwise, relevant influential factors may be overlooked simply because they exert their effect only against specific patterns of expression of other factors.

Keywords: synergism, antagonism, linear model, risk, epistasis

Epistase als genetische Interaktion

Der britische Zoologe William Bateson (1861-1926) verwandte den Begriff „Epistasis“ (eingedeutscht: Epistase) erstmals 1909, um damit die Maskierung des phänotypischen Effekts eines Gens durch die Präsenz einer bestimmten allelischen Variante eines anderen Gens zu beschreiben (Bateson, 1909). Diese Begriffsbildung lässt sich beispielhaft am Einfluss zweier (hypothetischer) diallelischer Gene auf die Fellfärbung von Mäusen illustrieren (Tabelle 1). Trägt eine Maus mindestens ein B-Allel des ersten („epistatischen“) Gens, so ist die Fellfarbe braun. Homozygote Tiere mit dem Genotyp bb haben jedoch eine Fellfärbung, die vom Genotyp des zweiten („hypostatischen“) Gens abhängt. Da dessen Allele S (schwarz) und W (weiss) kodominant sind, hat der entsprechende Anteil heterozygoter WS-Tiere mit Genotyp bb für das epistatische Gen eine graue Färbung.

Im Bateson'schen Sinne bedeutet Epistase also die Ausdehnung des Dominanz-Konzeptes, das für einzelne Gene schon Bestandteil der Mendelschen Regeln war, auf das Zusammenwirken (d.h. die „Interaktion“) mehrerer Gene. Der Mendelianer Bateson konzentrierte sich seinerzeit auf die Untersuchung der genetischen Grundlagen diskreter Merkmalsausprägungen, während viele zeitgenössische Biometriker wie z.B. Karl Pearson und Raphael Weldon mit der Beschreibung der erblichen Variabilität stetiger Merkmalsausprägungen be-

schäftigt waren und dafür Ansätze entwickelten, die nicht auf Mendels Resultate zurückgriffen. Ronald A. Fisher führte schließlich 1918 beide Sichtweisen zusammen, indem er analytisch zeigte, dass die Mendelschen Spaltungsregeln und die biometrische Theorie der Vererbung miteinander vereinbar waren (Fisher, 1918). Mit diesem Resultat setzte Fisher einen Meilenstein, nicht nur in der quantitativen Genetik sondern auch in der allgemeinen statistischen Modellbildung (Varianzanalyse). Im Zuge seiner Arbeiten definierte Fisher allerdings jede genetisch bedingte phänotypische Variation, die nicht auf den additiven Effekten einzelner Loci beruhte, als „Epistacy“. Der Begriff wurde rasch unter Genetikern durch „Epistasis“ ersetzt, so dass am Ende zwei verwandte, aber dennoch klar voneinander abweichende Definitionen für die Interaktion von Genen in die Literatur eingingen.

Der Interaktionsbegriff in Statistik und Biomedizin

Die Begriffe „Interaktion“ und „Effektmodifikation“ finden in den biomedizinischen Wissenschaften häufige und vielfältige Verwendung, obwohl deren Bedeutung im Einzelfall oftmals nicht oder nur unzureichend spezifiziert wird. Meistens verbirgt sich hinter dem in Frage stehenden Phänomen das Vorliegen von „Synergismus“ oder „Antagonismus“ d.h. des Umstands, dass zwei Einflussfaktoren gemeinsam einen größeren bzw. kleineren Effekt auf eine Zielgröße haben, als jeder der beiden Faktoren für sich genommen. Hierfür gibt es in der Biomedizin eine Vielzahl von Beispielen wie etwa die Interaktion von Proteinvarianten oder die in der Epidemiologie häufig gemachte Beobachtung, dass multiple Expositionen zu erhöhten Erkrankungsrisiken führen. Mit der Feststellung einer statistischen Interaktion verbindet sich im Kontext vieler wissenschaftlicher Fragestellungen natürlich auch der Wunsch, das Ausmaß der Interaktion anhand empirischer Daten zu quantifizieren. In der Tat scheint die Vermutung naheliegend, dass aus dieser Information Rückschlüsse auf die der Interaktion zu Grunde liegenden biologischen Mechanismen gezogen

werden könnten. Allerdings ergibt sich an dieser Stelle das Problem, dass „Synergismus“ und „Antagonismus“ biologische Mechanismen oder Prozesse bezeichnen, während das Konzept der „statistischen Interaktion“ lediglich die quantitative Beziehung zwischen Messgrößen zum Gegenstand hat.

Nun ist es durchaus nicht ungewöhnlich, dass ein und dieselbe Terminologie in verschiedenen Wissenschaften mit unterschiedlichen Bedeutungen belegt ist. Allerdings kann solch eine multiple Verwendung von Begriffen und Konzepten leicht zu Missverständnissen und Fehlinterpretationen führen, insbesondere wenn sich zwischen den betroffenen Disziplinen Grenzwissenschaften bilden oder die Disziplinen in regelmäßigen Austausch miteinander treten. So zielt die Erwähnung von „Interaktion“ und „Effektmodifikation“ im biomedizinischen Kontext zwar meistens auf statistische Phänomene ab, die in der Mathematik etablierte Bedeutung dieser Begriffe wird dabei jedoch meistens nicht berücksichtigt oder sogar konterkariert. Wir werden daher im Folgenden versuchen, ausgehend von der formalen Definition statistischer Interaktion die sachgerechte Verwendung dieses mathematischen Konzepts im biomedizinischen Kontext zu erläutern. Dabei werden wir der Einfachheit halber nur zweistufige Einflussfaktoren betrachten, da sich die entsprechenden Überlegungen problemlos auch auf den in der Genetik meistens vorliegenden Fall einer mehrstufigen Exposition (Diploidie, Multiallelie etc.) übertragen lassen. Den Abschluss unseres Beitrages bildet eine kurze Darstellung der praktischen Relevanz multipler statistischer Verfahren, und damit der expliziten Berücksichtigung von statistischer Interaktion bei der Datenauswertung, für die Bearbeitung genetischer, insbesondere genetisch-epidemiologischer Fragestellungen.

Verallgemeinerte Lineare Modelle

In der Statistik ist der Begriff „Interaktion“ mit einer eindeutigen Bedeutung belegt. Wenn die zu untersuchende, zufallsbehaftete Zielgröße mit Y und die (diskreten oder stetigen) Ausprä-

gungen der betrachteten Einflussgrößen mit x_1, x_2, \dots bezeichnet werden, so können alle praxisrelevanten Modelle für den statistischen Zusammenhang zwischen Einfluss- und Zielgrößen durch die Gleichung

$$(1) \quad g(E(Y)) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots$$

beschrieben werden. Der Erwartungswert von Y , $E(Y)$, wird also nach geeigneter mathematischer Transformation durch die so genannte „Link-Funktion“ g als lineare Kombination der Einflussgrößen und der Modellparameter β_i aufgefasst. Die Funktion g ist notwendig, um eine möglichst große Klasse statistischer Modelle in dem durch Gleichung (1) beschriebenen formalen Konzept erfassen zu können. So lassen sich durch Verwendung geeigneter Link-Funktionen z.B. auch Effektmaße wie das Relative Risiko oder das Odds-Ratio modellieren. Gleichung (1) wird als „Verallgemeinertes Lineares Modell“ bezeichnet (Dobson, 2002) und umfasst u.a. die lineare Regression, die Varianzanalyse und die logistische Regression.

Gilt für zwei Einflussgrößen x_1 und x_2 das Verallgemeinerte Lineare Modell

$$(2) \quad g(E(Y)) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2,$$

so spricht man davon, dass zwischen den Einflussgrößen auf der Skala, die durch die Link-Funktion implizit vorgegebenen wird, keine Interaktion besteht. Der Einfluss der Einflussgrößen auf den reskalierten Erwartungswert der Zielgröße ist additiv. Ist der reale Zusammenhang jedoch durch Gleichung (2) nur unzureichend beschrieben, so werden dem Modell eine oder mehrere künstliche Einflussgrößen z_1, z_2, \dots hinzugefügt, die von x_1 und x_2 abhängen (z.B. das Produkt $z_1 = x_1 x_2$). Das Modell lautet dann

$$(3) \quad g(E(Y)) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \gamma_1 z_1 + \gamma_2 z_2 + \dots$$

wobei die Terme $\gamma_1 z_1, \gamma_2 z_2, \dots$ als „Interaktionsterme“ bezeichnet werden. Die formale Prüfung der statistischen Hypothese $\{\gamma_i = 0 \text{ für alle } i\}$ führt dann zu dem Resultat, dass eine Interaktion besteht bzw. nicht besteht. Da sich

Tab 2 Erwartungswert der Zielgröße Y in einer Varianzanalyse mit zwei jeweils zweistufigen Einflussgrößen

x1	Ohne Interaktion		Mit Interaktion	
	x ₂ =0	x ₂ =1	x ₂ =0	x ₂ =1
0	β ₀	β ₀ +β ₂	β ₀	β ₀ +β ₂
1	β ₀ +β ₁	β ₀ +β ₁ +β ₂	β ₁ +β ₀	β ₀ +β ₁ +β ₂ +γ ₁

diese Aussage aber auf den reskalierten Erwartungswert der Zielgröße bezieht, ist ihre Gültigkeit von der Wahl der Link-Funktion abhängig. Mit anderen Worten gibt es keine „statistische Interaktion“ *per se*, sondern nur im Kontext des benutzten statistischen Modells.

Varianzanalyse

Bei der Varianzanalyse ist die Zielgröße stetig, während die Einflussgrößen nur endlich viele verschiedene Werte annehmen. Die Link-Funktion ist in diesem Fall die so genannte „Identität“, g(y)=y, und entfällt somit. Haben die Einflussgrößen je zwei Ausprägungen („Stufen“), die mit 0 und 1 kodiert sind, so lautet das varianzanalytische Modell ohne Interaktion im einfachsten Fall

$$(4) E(Y) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2$$

und mit Interaktion

$$(5) E(Y) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \gamma_1 x_1 x_2,$$

Ohne Interaktion verhalten sich die Erwartungswerte additiv und sind für die vier möglichen Stufenkombinationen durch die drei Parameter β₀, β₁ und β₂ vollständig vorgegeben (Tabelle 2). Mit Interaktion ergibt sich demgegenüber für jede Stufenkombination ein Erwartungswert, der nicht durch Umrechnung aus den anderen Erwartungswerten ermittelt werden kann.

Binäre Zielgrößen

In epidemiologischen Studien nimmt die Zielgröße Y häufig nur zwei verschiedene Werte wie z.B. „krank“ oder „nicht krank“ an. Typischerweise wird der Zustand „nicht krank“ mit 0 und der Zustand „krank“ mit 1 kodiert, so dass E(Y) gleich dem Erkrankungsrisiko einer Person ist. In diesem Fall wird meistens eine von drei speziellen Link-Funktionen verwendet, um den Zusammenhang zwischen Einfluss- und Zielgrößen in einem Verallgemeinerten Linearen Modell zu beschreiben (Rothman und Greenland, 1998), nämlich

- I. die Identität g(y)=y
- II. der Logarithmus g(y)=log(y) oder
- III. die Logistische Funktion g(y)=log(y)-log(1-y).

Je nachdem, welche der drei Link-Funktionen zur Modellbildung verwendet wird, hat die Existenz von Interaktionstermen eine andere Konsequenz für die resultierenden Effektmaße. Im Modell I gilt bei fehlender Interaktion

$$(6) E(Y_{11})-E(Y_{00})=(E(Y_{10})-E(Y_{00})) + (E(Y_{01})-E(Y_{00})),$$

d.h. die Risikodifferenzen (RD) sind additiv. In Gleichung (6) bezeichnet Y_{ij} den Wert der Zielgröße bei Ausprägung i durch die erste Einflussgröße und Ausprägung j durch die zweite Einflussgröße. In Modell II bedeutet fehlende Interaktion

$$(7) \log E(Y_{11})-\log E(Y_{00})=(\log E(Y_{10})-\log E(Y_{00})) + (\log E(Y_{01})-\log E(Y_{00}))$$

beziehungsweise

$$(8) \frac{E(Y_{11})}{E(Y_{00})} = \frac{E(Y_{10})}{E(Y_{00})} \cdot \frac{E(Y_{01})}{E(Y_{00})},$$

d.h. die Relativen Risiken (RR) sind multiplikativ. Im Modell III impliziert die Abwesenheit von Interaktionstermen

$$(9) \frac{E(Y_{11}) \cdot [1 - E(Y_{00})]}{[1 - E(Y_{11})] \cdot E(Y_{00})} = \frac{E(Y_{10}) \cdot [1 - E(Y_{00})]}{[1 - E(Y_{10})] \cdot E(Y_{00})} \cdot \frac{E(Y_{01}) \cdot [1 - E(Y_{00})]}{[1 - E(Y_{01})] \cdot E(Y_{00})}$$

d.h. die Odds-Ratios (OR) sind multiplikativ.

In der epidemiologischen Praxis wird am häufigsten die logistische Funktion als Link-Funktion verwendet. Die Anpassung des Modells III an empirische Daten, d.h. die Schätzung der Parameter β₁ und γ₁, wird als „logistische Regression“ bezeichnet. Die Bevorzugung der logistischen Funktion beruht zum Teil darauf, dass das Risiko E(Y) nur in Modell III stets zwischen 0 und 1 liegt. Bei den anderen beiden Modellen ist dies nicht gewährleistet. Entscheidender ist jedoch, dass eine Fall-Kontroll-Studie keine Schätzung von Inzidenzraten erlaubt. Da aber die Inzidenz einer Erkrankung maßgeblich für deren absolutes bzw. relatives Risiko ist, lassen sich aus Fall-Kontroll-Studien nur Odds-Ratios schätzen, d.h. dort ist nur Modell III sinnvoll anwendbar.

Tab 3a Erkrankungsrisiken ohne Interaktion gemäß Modell I (homogene RD)

Faktor B	Faktor A		Effektmaß		
	A1	A2	RD	RR	OR
B1	0.10	0.20	0.10	2.00	2.25
B2	0.30	0.40	0.10	1.33	1.56

Tab 3b Erkrankungsrisiken ohne Interaktion gemäß Modell II (homogene RR)

Faktor B	Faktor A		Effektmaß		
	A1	A2	RD	RR	OR
B1	0.10	0.20	0.10	2.00	2.25
B2	0.30	0.60	0.30	2.00	3.50

Tab 3c Erkrankungsrisiken ohne Interaktion gemäß Modell III (homogene OR)

Faktor B	Faktor A		Effektmaß		
	A1	A2	RD	RR	OR
B1	0.10	0.20	0.10	2.00	2.25
B2	0.30	0.49	0.19	1.64	2.25

Effektmodifikation

„Effektmodifikation“ bezeichnet in der Genetik die Beeinflussung der Expression eines Gens durch die Expression eines anderen Gens, entweder auf der Ebene der Genregulation oder mittels post-translationaler Faktoren. Übertragen auf das Verallgemeinerte Lineare Modell bedeutet dies, dass der Wert eines Effektmaßes für Einflussgröße x_1 , von der Ausprägung der Einflussgröße x_2 abhängt. Dies lässt sich gut am Beispiel einer epidemiologischen Studie illustrieren, bei der die untersuchte Population zwei verschiedenen Risikofaktoren, A und B, für eine bestimmte Erkrankung ausgesetzt war. Jeder der Faktoren habe zwei Stufen (z.B. „exponiert“ und „nicht exponiert“), die wir mit A1 und A2 bzw. B1 und B2 abkürzen. Stratifiziert man nun die Population nach der Ausprägung des Faktors B, so können in den beiden Strata B1 und B2 jeweils Effektmaße R_{B1} und R_{B2} für den Faktor A berechnet werden (z.B. Risikodifferenzen, Relative Risiken oder Odds-Ratios). Ist ein solches Effektmaß heterogen, d.h. die Effektmaße unterscheiden sich zwischen den Strata ($R_{B1} \neq R_{B2}$), so spricht man von einer „Modifikation“ des Effekts von Faktor A durch Faktor B.

Bei Verwendung der obigen Definition stehen Effektmodifikation und statistische Interaktion in einer klaren Beziehung zueinander. Die Modifikation eines bestimmten Effektmaßes ist äquivalent zum Vorliegen einer statistischen Interaktion in dem Verallgemeinerten Linearen Modell, dessen Link-Funktion dem fraglichen Effekt-

maß entspricht. Für die drei Modelle aus dem Abschnitt „Binäre Zielgrößen“ bedeutet dies:

Interaktion in Modell I ist gleichbedeutend mit einer Modifikation der Risikodifferenzen, d.h. die Differenz der Erkrankungsrisiken von A1 und A2 unterscheidet sich, je nachdem ob Ausprägung B1 oder B2 des Faktors B vorliegt.

Interaktion in Modell II ist äquivalent zu einer Modifikation der Relativen Risiken, d.h. das relative Erkrankungsrisiko von A1 im Vergleich zu A2 hängt von der Ausprägung des Faktors B ab.

Interaktion in Modell III ist gleichbedeutend mit einer Modifikation der Odds-Ratios.

Die Tabellen 3a-c enthalten drei verschiedene Beispiele für Erkrankungsrisiken, bei denen die Einflussfaktoren A und B in jeweils zwei Modellen Interaktion aufweisen, im verbleibenden dritten Modell aber nicht. So ergibt in Tabelle 3a die Risikodifferenz zwischen A2 und A1 den Wert 0.10, unabhängig von der Ausprägung des Faktors B. Das Relative Risiko beträgt jedoch 2.00 in Stratum B1 und 1.33 in Stratum B2; das Odds-Ratio ist 2.25 (B1) bzw. 1.56 (B2). In Tabelle 3b betragen die Relativen Risiken jeweils 2.00, wohingegen Risikodifferenz (0.10 vs 0.30) und Odds-Ratio (2.25 vs 3.50) inhomogen sind. In Tabelle 3c schließlich beträgt das Odds-Ratio jeweils 2.25, unabhängig von der Ausprägung von Faktor B, während

die Risikodifferenzen (0.10 vs 0.19) und die Relativen Risiken (2.00 vs 1.64) inhomogen sind.

Biologische Modelle für Interaktion

Wie wir in den vorangegangenen Abschnitten gesehen haben, hängt die Interpretation einer statistischen Interaktion immer von dem Modell ab, mit dem der Zusammenhang zwischen Einflussfaktoren und Zielgröße beschrieben wurde. Tritt z.B. im multiplikativen Modell keine Interaktion auf, so zeigt sich Interaktion notwendigerweise im additiven Modell und umgekehrt. Insofern stellt sich bei der Erforschung einer bestimmten Krankheit die Frage, ob deren Ätiologie additiv oder multiplikativ ist. Die Antwort darauf ist naturgemäß vom biologischen Mechanismus der Krankheitsentstehung abhängig, wofür in der Literatur verschiedene Modelle diskutiert werden (Rothman, 1974; Thompson, 1991). Beim so genannten „single hit“-Modell geht man davon aus, dass die fragliche Krankheit mehrere mögliche Ursachen hat, die jeweils von nur einem Einflussfaktor „getriggert“ werden können. Ein Beispiel hierfür ist die genetisch bedingte Fehlfunktion von unabhängigen, nicht-redundanten Komponenten eines biochemischen Netzwerks. Sind die Risiken für das Auslösen einer Fehlfunktion für jeden einzelnen Einflussfaktor hinreichend klein, so sind die Risikodifferenzen annähernd additiv, d.h. in Modell I würden die Einflussfaktoren nicht interagieren.

Tab 4a Erkrankungsrisiken mit starker Interaktion in Modellen I-III

Faktor B	Faktor A		Effektmaß		
	A1	A2	RD	RR	OR
B1	0.10	0.50	0.40	5.00	9.00
B2	0.50	0.10	-0.40	0.20	0.11

Tab 4b Einfluss der Häufigkeit multipler Faktorausprägungen auf das isolierte Erkrankungsrisiko

Häufigkeit der multiplen Ausprägung				Isoliertes Erkrankungsrisiko			
A1B1	A1B2	A2B1	A2B2	A1	A2	B1	B2
0.25	0.25	0.25	0.25	0.30	0.30	0.30	0.30
0.40	0.10	0.40	0.10	0.18	0.42	0.30	0.30
0.40	0.10	0.10	0.40	0.18	0.18	0.18	0.18
0.10	0.20	0.30	0.40	0.37	0.27	0.40	0.23

Karzinogene Effekte werden üblicherweise durch Mehrstufen-Modelle beschrieben (Sarasin, 2003). Diese Modelle basieren auf der Annahme, dass jeder Einflussfaktor unabhängig von allen anderen zu einem Zustandswechsel in Richtung auf die Erkrankung führen kann, so z.B. durch Heterozygotie für inaktivierende Mutationen in Tumorsuppressorgenen. Da die Erkrankung erst am Ende einer Kausalkette auftritt, deren Stadien sämtlich durchlaufen werden müssen, verhalten sich die Relativen Risiken multiplikativ und in Modell II wäre keine Interaktion zu beobachten. Ähnlich verhält sich es sich beim "no hit"-Modell, bei dem das Fehlen eines von vielen protektiven Einflussfaktoren die Krankheit auslöst.

Bei der Wahl eines statistischen Modells und insbesondere bei der Interpretation einer damit nachgewiesenen Interaktion muss berücksichtigt werden, ob das Modell die biologische Realität auch hinreichend gut beschreibt. Selbst wenn über die zu Grunde liegenden biologischen Vorgänge Klarheit herrscht, ist die Interpretation statistischer Interaktionen immer dann problematisch, wenn die gemessenen Einflussgrößen nicht selbst kausal, sondern nur mit kausalen Faktoren assoziiert sind (Thompson, 1991). Darüber hinaus wirft die Anwendung komplexer statistischer Interaktionsmodelle in der Regel ein multiples Testproblem auf, das bei der validen Bewertung der Signifikanz einzelner Interaktionen hinreichende Berücksichtigung finden muss (Horn und Vollandt, 1995).

Interaktion und Effektmodifikation in der Genetischen Epidemiologie

Obwohl der Nachweis und die Schätzung statistischer Interaktion keinen unmittelbaren Beitrag zum biologischen Verständnis der Interaktion leisten, sollten multiple statistische Verfahren immer dann einer isolierten Analyse von Einflussfaktoren vorgezogen werden, wenn derartige Auswertungsverfahren in der Praxis zur Verfügung stehen. Ansonsten besteht die Gefahr, dass relevante Faktoren übersehen werden, nur weil sie ihre Wirkung auf die untersuchte Zielgröße allein vor dem Hintergrund einer speziellen Ausprägung anderer Faktoren entfalten. Diese Tatsache lässt sich besonders eindrucksvoll anhand von Einflussfaktoren illustrieren, deren Interaktion keine eindeutige Richtung aufweist.

Tabelle 4a beschreibt das Szenario eines reziproken Synergismus, wie er z.B. bei der gegenseitigen funktionellen Komplettierung verschiedener Proteinvarianten auftreten kann (A1 bindet B1 aber nicht B2, A2 bindet B2 aber nicht B1). Die Asymmetrie der multiplen Risiken führt in diesem Beispiel dazu, dass die isolierten Risiken der Faktoren A und B maßgeblich von der Häufigkeitsverteilung ihrer gemeinsamen Ausprägung in der betrachteten Population abhängen. Sind z.B. alle vier paarweisen Stufenkombinationen A1B1, A2B1, A1B2 und A2B2 gleich häufig, so beträgt das Risiko jeder isolierten Ausprägung 0.30 (Tabelle 4b). Dies bedeutet, dass ohne Berücksichtigung von Interaktionen eine Analyse der Faktoren A

und B deren Bedeutung für die Erkrankung nicht nur nicht erkennen kann, sondern nicht erkennen darf, da jeder Faktor für sich genommen der Nullhypothese („kein Einfluss“) genügt. Bei anderen Häufigkeiten können zwar Effekte einzelner Faktoren zu Tage treten, deren Stärke und damit verbundene Nachweisbarkeit variiert jedoch stark (Tabelle 4b). Mithin würde ein statistischer Test für den Nachweis eines isolierten Risikofaktors in unterschiedlichen Populationen u.U. unterschiedliche Power aufweisen.

Die Abhängigkeit des Erfolgs isolierter Risikobetrachtungen von der Risikostruktur einer Population bedeutet unter anderem, dass ein dort erzielt „richtig positives“ Ergebnis nicht unbedingt in einer anderen Population wiederholbar sein muss. Gerade in der Genetischen Epidemiologie wird jedoch die Glaubwürdigkeit von krankheitsbezogenen Assoziationsbefunden oft an deren erneuten Nachweis in „unabhängigen Stichproben“ geknüpft (siehe z.B. Dahlman und Mitarbeiter, 2002). Ohne die angemessene Berücksichtigung möglicher Interaktion zwischen Risikogenen oder zwischen Genen und Umweltfaktoren kann eine solche Replikation jedoch von vornherein zum Scheitern verurteilt sein. Eine umfassende Darstellung der derzeit verfügbaren Methoden für die multiple Analyse genetisch-epidemiologischer Daten, die über die Möglichkeiten statistischer Standard-Software hinausgehen, würde jedoch den Rahmen des vorliegenden Artikels sprengen. Wir verweisen

hierzu abschließend auf den exzellenten Übersichtsartikel von Cordell (2003).

Literatur

Bateson W (1909) Mendel's Principles of Heredity. Cambridge University Press, Cambridge.

Cordell HJ (2003) Epistasis: what it means, what it doesn't mean, and statistical methods to detect it in humans. *Hum Mol Genet* 11: 2463-2468.

Dahlman I, Eaves IA, Kosoy R, Morrison VA, Heward J, Gough SC, Allahabadia A, Franklyn JA, Tuomilehto J, Tuomilehto-Wolf E, Cucca F, Guja C, Ionescu-Tirgoviste C, Stevens H, Carr P, Nutland S, McKinney P, Shield JP, Wang W, Cordell HJ, Walker N, Todd JA, Concannon P (2002) Parameters for reliable results in genetic association studies in common disease. *Nat Genet* 30: 149-150.

Dobson AJ (2002) An Introduction to Generalized Linear Models. 2nd Edition. Chapman & Hall, London.

Fisher RA (1918) The correlations between relatives on the supposition of Mendelian inheritance. *Trans R Soc Edinburgh* 52: 399-433.

Horn M, Vollandt R (1995) Multiple Tests und Auswahlverfahren. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart.

Rothman KJ (1974) Synergism and antagonism in cause-effect relationships. *Am J Epidemiol* 99: 385-388.

Rothman KJ, Greenland S (1998) Modern Epidemiology. 2nd Edition. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia P.A.

Sarasin A (2003) An overview of the mechanism of mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat Res* 544: 99-106.

Thompson WD (1991) Effect modification and the limits of biological inference from epidemiologic data. *J Clin Epidemiol* 44: 221-32.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Michael Krawczak
 Institut für Medizinische Informatik
 und Statistik
 Christian-Albrechts-Universität Kiel
 Brunswiker Straße 10
 D-24105 Kiel
 Tel. 0431 597 3200
 Fax 0431 597 3193
 imis@medinfo.uni-kiel.de