

Genetische Epidemiologie oder zur Spezifität von Subdisziplinen der Humangenetik

Walther Vogel

Abteilung Humangenetik,
Universitätsklinikum Ulm

Zusammenfassung

Die Definition der Humangenetik als Wissenschaft von der genetisch bedingten Variabilität des Menschen erlaubt eine weite Auslegung des Faches Humangenetik unter Einbezug sämtlicher Elemente genetischer Ausstattung bis hin zur Umsetzung der genetischen Information in den Phänotyp. Andererseits ist aber auch eine enge Auslegung möglich, die einem „Kernbereich“ des Faches nur die genetische Variation zuordnet, die ihren unmittelbaren Niederschlag im Phänotyp findet. Die Teilbereiche der Humangenetik, wie sie sich in den letzten 50 Jahren herausgebildet haben, werden kurz mit Blick auf diese eng verstandene Definition beleuchtet und unter dem Gesichtspunkt betrachtet, inwieweit sich ihre Inhalte auch in anderen Fächern wiederfinden. Hierbei fällt auf, dass sich die Genetische Epidemiologie – verstanden als „mathematische Behandlung humangenetischer Fragestellungen“, in Deutschland (im Unterschied zu den angelsächsischen Ländern) nicht in den an den Humangenetischen Instituten typischerweise vertretenen Teilbereichen findet. Sie spielt aber auch bei enger Definition eine zentrale Rolle in der Humangenetik und überlappt nicht mit anderen Fächern. Nach Abschluss des Humangenom-Projekts stehen wesentliche humangenetische Entwicklungen zur Aufklärung der multifaktoriellen (komplexen) Krankheiten an. Diese können nur von und mit der Genetischen Epidemiologie bewältigt werden und deshalb wird für einen Ausbau dieses Bereiches in der Humangenetik plädiert.

Summary

The definition of Human Genetics as the field to resolve the genetic origin of phenotypic variability in humans allows for a broad understanding, which includes all necessary genetic components, or a narrow understanding, restricted to genetic variation relevant for the phenotype. The subdisciplines which have evolved in human genetics during the past 50 years in Germany are briefly reviewed with respect to their relation to the core questions of Human Genetics and it is asked whether their objectives can be found outside of human genetics as well. In contrast to the USA and Great Britain, genetic epidemiology is typically not found among the subdisciplines represented in the German institutes for human genetics. However, it is essential for working on the core questions of human genetics and does not overlap with other disciplines. After establishing the sequence of the human genome in the human genome project, the analysis of complex (multifactorial) diseases will become a dominating challenge for human genetics which has to be carried out by genetic epidemiology. In consequence, the idea is put forward that genetic epidemiology should be reinforced or established in the German institutes for human genetics.

Traditionell wird die Humangenetik gerne als die Wissenschaft definiert, die sich mit der genetisch bedingten Variabilität des Menschen beschäftigt. Diese Definition ist von einer enormen Breite. Sie schließt zunächst neben der normalen Variabilität im Sinne interindividueller Unterschiede auch die aus dem Verständnis anderer medizinischer Fachrichtungen definierte pathologische Variation ein, also genetisch bedingte Erkrankungen. Ihren Ausgangspunkt nimmt diese Definition vom Phänotyp. Phänotypische Unterschiede zwischen Individuen werden primär auf Unterschiede der genetischen Information bezogen. Hiermit wird der Träger dieser Information, also sowohl die Gene als auch die DNA, ihre Organisation in Chromosomen sowie der Weg der Informationen bis zur Funktion, zum Gegenstand der Humangenetik. In einem weiteren Sinn auch, wenn sich dies nicht unmittelbar auf den Phänotyp auswirkt. Aus dieser Definition ergeben sich dann drei wesentliche Gesichtspunkte, unter denen die Varianten genetischer Information, also die Allele von Genen, zu betrachten sind:

- 1) Welche Beziehung besteht zwischen dem Allel bestimmteneines Gens und einem Merkmal, also die Frage nach der Genotyp-/Phänotypkorrelation?
- 2) Wie lässt sich die Weitergabe von Allelen innerhalb einer Familie unter dem Gesichtspunkt eben dieser Genotyp-/Phänotypkorrelation beschreiben und analysieren?
- 3) Wie bestimmen sich Allel- und Genotyp-häufigkeiten in Populationen,

was beeinflusst sie, wie entwickeln sie sich weiter?

Diese Häufigkeitsentwicklung verläuft unterschiedlich, je nachdem ob Allele phänotypische Auswirkungen haben oder ohne Einfluss auf den Phänotyp bleiben. Punkt (3) schlägt auch die Brücke zur Mutationsforschung einerseits und andererseits zur Frage nach der Evolution des Menschen. Antworten ergeben sich meist aus Häufigkeitsbetrachtungen, erfordern statistische Methoden und sind damit der Genetischen Epidemiologie zuzuordnen.

Betrachtet man die Arbeitsfelder der Humangenetik in den letzten 40 oder 50 Jahren, so springen vor allem zwei Gesichtspunkte ins Auge. Der Erste ist die ausgeprägte Orientierung an den technischen Möglichkeiten, also daran was untersucht und betrachtet werden kann. Der Zweite ist eine zunehmende Fokussierung auf medizinische Fragestellungen. Neben dem verständlichen Bedürfnis innerhalb der Medizin mit einem – zumindest zunächst eher randständigen – Fach nützlich zu sein, hat letzteres auch eine handfeste Begründung durch den wissenschaftlichen Ansatz, in dem der genetisch bedingte Ausfall einer Funktion die Möglichkeit und Chance bietet, die normale Funktion zu definieren und zu charakterisieren.

Die sich entwickelnden Spezialisierungen der Humangenetik waren zunächst:

Syndromologie und Genetische Beratung

Die Fülle genetisch bedingter Syndrome und Auffälligkeiten hatte schon immer bei einzelnen Ärzten aller möglichen Fachdisziplinen Interesse an der Genetik geweckt, wobei zumeist einzelne Familien oder Krankheitsgruppen detaillierter untersucht oder beschrieben wurden. Die zunehmende Zahl humangenetischer Institute bot aber dann auch die Möglichkeit einer Übersiedlung aus dem jeweiligen Fachgebiet – zumeist der Pädiatrie – in die Humangenetik, so dass sich innerhalb der Humangenetik die Syndromologie als eigener Spezialbereich etablieren konnte. Dadurch wurde

auch die Entwicklung der Genetischen Beratung in den Instituten für Humangenetik angestoßen. Parallel hierzu erzeugte die Entwicklung von Zytogenetik und biochemischer Genetik in zunehmender Zahl Befunde, die an die betroffenen Familien, Ratsuchende oder Patienten weitergegeben werden mussten und so zu einer zweiten Wurzel für die Entwicklung der Genetischen Beratung und die Etablierung von Beratungsstellen wurden. Beide Bereiche waren und sind zumeist heute noch stark patientenorientiert und werden gemeinsam in den Genetischen Beratungsstellen vertreten.

Biochemische Genetik

Die Übernahme biochemischer Methoden in die Humangenetik ermöglichte in den 70-er Jahren vor allem die Analyse genetisch bedingter Stoffwechselsefekte. In die Frage nach der Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp – letzterer verstanden als Summe der klinisch unmittelbar fassbaren Symptome – wurde hierdurch die Ebene der Funktion von Genprodukten als Vermittlungs- oder Schaltstelle eingeschoben. Obwohl die hierin enthaltene Frage nach der Genotyp-/Phänotypkorrelation ohne Zweifel die genuine und zentrale Fragestellung der Humangenetik darstellt, wird mit dieser Entwicklung dennoch erstmals eine Subspezialisierung der Humangenetik eröffnet, die in anderen Disziplinen bereits enthalten ist (hier der Pathophysiologie, der Pathobiochemie bzw. der jeweiligen klinischen Disziplin).

Mit dem späteren Aufkommen der Somazellgenetik mit Fragestellungen wie der Genlokalisierung oder der Untersuchung von Locus-Heterogenität durch Komplementationanalysen fügten sich dann allerdings Gesichtspunkte bei, die für die Humangenetik spezifisch sind.

Zytogenetik

Dass die Untersuchung der Chromosomen, und zwar zellbiologisch wie medizinisch-diagnostisch, als Spezialisierung in der Humangenetik anzusehen ist, wurde merkwürdigerweise nie in Frage gestellt, obwohl die Chromosomenanalyse – abgesehen von der Diagnostik von Chromosomena-

berrationen – wenig oder gar nichts zur Aufklärung der genetisch bedingten Variabilität des menschlichen Phänotyps beiträgt. Die Chromosomenaberrationen stellen einen zwar wichtigen, aber eben doch einen Sonderfall genetisch bedingter Erkrankungen dar, während sich alle grundlegenden Aspekte der Chromosomenforschung auch als zellbiologische Fragestellungen verstehen lassen. Noch deutlicher ist diese Sonderrolle für die Tumorzytogenetik, deren Ansiedlung in der Humangenetik sich fast nur aus der Verfügbarkeit der Methoden begründen lässt.

Molekulargenetik

Zur Molekulargenetik braucht hier fast nichts gesagt zu werden, da wir doch alle mitten in der aktuellen Entwicklung stehen. Die hierdurch verfügbar gewordenen Techniken erlauben nicht nur der Humangenetik den direkten Zugriff auf das genetische Material und die genetische Information, sondern wegen ihrer einfachen Handhabbarkeit auch allen anderen, insbesondere den klinischen Disziplinen, und eröffnen damit überall die Möglichkeit humangenetischer Diagnostik. Hierdurch verwischen sich die Grenzen des Faches.

Molekulargenetische Techniken erlauben aber auch in vielfältiger Weise funktionelle Fragen zu stellen und zu bearbeiten, die bislang dem experimentellen Zugriff entzogen waren. Das Beherrschen der notwendigen Techniken in der Humangenetik verführt nun leicht dazu, spannende Fragen auch dann zu verfolgen, wenn sie weder einen Beitrag zum Verständnis genetisch bedingter Variabilität noch zum Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp leisten. Diese Aussage wertet weder die Relevanz dieser Fragen ab, noch soll ihre Bearbeitung in der Humangenetik in Frage gestellt werden, sondern es soll dies nur an ihre fehlende Spezifität für die Humangenetik erinnern. Alle anderen Fächer werden (und tun es bereits) sich dieser Fragestellungen genauso annehmen und ganz selbstverständlich genetische Defekte als Modelle zur Charakterisierung von Funktionen heranziehen, wie die Humangenetik selbst. Hierdurch kommt es selbst da

zu breiten Überschneidungen, wo mit der Untersuchung einer genetisch bedingten Krankheit eine gewisse humangenetische Spezifität gegeben scheint.

Das Humangenom-Projekt leistet mit der Etablierung der gesamten Nukleotidsequenz des Menschen und der Identifikation des vollständigen Genbestandes einen ganz wesentlichen Beitrag zu den allgemeinen Grundlagen der Humangenetik. Diese Basisinformationen sind für die Humangenetik von kaum zu überschätzender Bedeutung. Aber man sollte nicht übersehen, dass keine der drei Grundfragen aus der Definition unseres Faches hierbei direkt beantwortet wird. Fast jede praktische Umsetzung von Ergebnissen aus dem Humangenom-Projekt setzt sogar voraus, dass die Humangenetik den Zusammenhang zwischen Phänotyp (seien es nun monogene oder komplexe Merkmale) und Genotyp zuvor etabliert hat. Die Genetische Epidemiologie ist nun der Teil der Humangenetik, in dem und mit dessen Methoden dies zu meist geschieht.

Genetische Epidemiologie

Fragt man sich, wer aus den bisher aufgezählten Subspezialisierungen der Humangenetik sich eigentlich mit den beiden Hauptfragestellungen der Definition des Faches beschäftigt, kann die Antwort fast nur lauten, jeder ein kleines bisschen, aber niemand richtig, vorrangig und primär. Dies könnte nun dadurch bedingt sein, dass alle grundlegenden Fragen zur Analyse von Erbgängen, zur Verbreitung von Allelen in Populationen und zu deren Zusammenhang mit einem Phänotyp längst gestellt und beantwortet sind, und man deshalb nur noch neue Daten nach diesen Regeln erheben, analysieren und in die bestehende Systematik einordnen muss.

Diesen Eindruck könnte man insbesondere bei einem Blick z. B. in das große Lehrbuch der Humangenetik von Friedrich Vogel und Arno Moltuski gewinnen. Als eigenständiges Kapitel taucht die Genetische Epidemiologie hier überhaupt nicht auf, aber ihre Ergebnisse gehen als grundlegende Voraussetzungen in die Kapitel zur

formalen Genetik, zur multifaktoriellen Vererbung und zur Populationsgenetik ein. Für den aktuellen Wissensbestand der Humangenetik erscheint dies auch ohne Einschränkungen angemessen. Aber ist das auch die optimale Ausgangsposition zur Beantwortung derjenigen Fragen, die sich auf der Basis eines abgeschlossenen Humangenom-Projektes und der Definition der Humangenetik aus der Frage nach genetisch bedingter Variabilität heute bereits abzeichnen? Hier will ich versuchen mit ein paar Gesichtspunkten anzusetzen und Beispiele dafür zu benennen, dass die Genetische Epidemiologie als Subspezialisierung der Humangenetik eine zentrale Stellung innerhalb des Faches Humangenetik einnehmen müsste.

Hierbei will ich den Begriff der Genetischen Epidemiologie durchaus breit verstanden wissen. Nicht nur bei quantitativen Merkmalen ist die Humangenetik darauf angewiesen, deren Auftreten zu messen, sondern die zu untersuchenden Phänomene treten oft als Häufigkeiten in Erscheinung, die mit zu erwartenden Häufigkeiten in Relation zu setzen sind, was wiederum die Bildung von Modellen und deren Formulierung (durchaus im Sinne mathematischer Formeln) voraussetzt. Insofern gleicht die Humangenetik anderen Naturwissenschaften und die Genetische Epidemiologie übernimmt hier weitgehend die Rolle, die sonst ganz allgemein und ohne Bezeichnung eines entsprechenden Feldes von der Mathematik übernommen wird. Sehr schön kam dies im Titel eines zwischen den beiden Weltkriegen weit verbreiteten Standardlehrbuches (Nernst und Schönflies, Springer-Verlag Heidelberg, 1924) zum Ausdruck: „Die mathematische Behandlung der Naturwissenschaften“. „Die mathematische Behandlung der Humangenetik“ schiene mir deshalb auch eine sehr viel treffendere Bezeichnung für das Feld, das in Anlehnung an den angelsächsischen Sprachgebrauch sich nun auch hier als Genetische Epidemiologie neu etabliert, obwohl es bereits beim Zählen der Erbsen durch Gregor Mendel, ihm über die Schulter geschaut hat.

Denkt man an das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (Hardy, 1908; Weinberg, 1908), die Weinberg'sche Probandenkorrektur für Segregationsanalysen (Weinberg, 1912) oder die Erarbeitung analytischer Methoden für Zwillingsstudien (Siemens 1924a, 1924b) so ist unmittelbar klar, wie weit die Wurzeln dieses Bereiches auch zeitlich zurückreichen. Ebenso wird unmittelbar deutlich, dass es auch in Deutschland für diesen Bereich eine Tradition gab, die sich allerdings nach dem 2. Weltkrieg weit weniger deutlich fortsetzt als in den angelsächsischen Ländern. Die dort weiterlaufende Entwicklung findet ihren Niederschlag u. a. in kontinuierlicher Repräsentanz der Genetischen Epidemiologie im *American Journal of Human Genetics*, auf den Jahrestagungen der *American Society of Human Genetics* (bis zu 25 % der Parallelsitzungen) oder den regelmäßigen Publikationen aus dem Feld der Genetischen Epidemiologie in den *Annales of Human Genetics*. Hier finden sich in weiten Teilen die theoretischen Ansätze für parametrische und nichtparametrische Linkage-Analyse, für sib pair Analysen, für Simulationsmethoden, für Linkage-Desquilibrium usw., wie sie in den letzten 50 Jahren entwickelt und durch Computerprogramme praktisch nutzbar gemacht wurden (Ott, 2000; Ott, list of genetic analysis programs).

Der Beitrag dieser Entwicklungen und damit der Genetischen Epidemiologie zum heutigen Stand der Humangenetik, wobei die Betonung auf „heutig“ liegt, ist beeindruckend. Man muss sich nur vor Augen führen, dass die Anordnung genetischer Marker und die von Genen in Kopplungsgruppen mit Methoden der Genetischen Epidemiologie bewerkstelligt wird, dass die Korrelation etabliert wird zwischen einem phänotypischen Merkmal (heute zumeist einer genetisch bedingten Erkrankung) und den jeweils verantwortlichen Allelen. Damit geht z. B. für einen großen Teil der Einträge in der Online-Mendelian-Inheritance-Datenbasis die zentrale Information, nämlich die Korrelation zwischen Phänotyp und mutiertem Gen oder zumindest die Korrelation zwischen Phänotyp und chromosomaler Lokalisation, auf die Genetische Epidemiologie zurück,

auch wenn sich zumeist unmittelbar die Analyse funktioneller Zusammenhänge anschließt und anschließen muss. Auch die fast immer richtige, aber oft nur intuitiv plausible Annahme, eine gefundene Mutation sei Ursache eines Phänotyps (wie bei Basenaustauschen in den BRCA-Genen von Brustkrebsfamilien), wäre meist nur mit den Methoden und Kriterien der Genetischen Epidemiologie auch tatsächlich beweisbar.

Diese Aussagen gelten so für Merkmale mit monogenem Erbgang und man darf erwarten, dass sich die Variabilität der tatsächlich Mendelschen Merkmale auch mit diesen Ansätzen wird klären lassen. Soweit mit den derzeitigen Methoden der Genetischen Epidemiologie aber Merkmale (Krankheiten) untersucht werden, die nicht den Kriterien genügen, für die die Methoden entwickelt wurden, bleibt auch der Erfolg aus. Diese Kriterien sind: Hohe Penetranz, hinreichende Familiengröße (für autosomal dominanten Erbgang, sonst auszugleichen über Stichprobenumfang), geringe Locusheterogenität und niedrige Phänokopierate. All diese Kriterien darf man für monogen bedingte Krankheiten als erfüllt voraussetzen, bei multifaktoriellen (komplexen) in der Regel jedoch nicht.

Deshalb ist es auch nicht wirklich erstaunlich, dass die Untersuchung komplexer Krankheiten bislang nicht oder nur scheinbar erfolgreich war. Resultiert der Erfolg primär aus einer Kopplungsanalyse, so besteht er fast immer in der Ausgrenzung einer monogen (autosomal dominant) vererbten Unterform, die mit den eigentlichen komplexen Fällen funktionell nichts oder nur sehr wenig zu tun hat. Die verfügbare Methodik detektiert eben das, für dessen Nachweis sie konzipiert wurde, ist für alles andere blind und wir sollten uns vor dem Irrtum hüten, es gäbe dieses andere nur deshalb nicht, weil unsere Methoden es nicht sehen. Ein gutes Beispiel hierfür sind etwa die verschiedenen Unterformen des Diabetes. Bei anderen komplexen Krankheiten wurden genetische Dispositionen identifiziert, aber eben auch mit anderen Ansätzen: Assoziationsstudien haben z.B. für

spina bifida und für die Lippen-Kiefer-Gaumenspalte in jüngerer Zeit Gene mit prädisponierenden Allelen nachgewiesen (Christensen et al., 1999; Lidral et al., 1998) und bei der LKG sekundär mongene Unterformen (Boogard et al., 2000). Unter geeigneten Voraussetzungen lassen sich Kopplungsanalyse und Assoziationsstudie in eine einzige Analyse erfolgreich zusammenführen, wie am Bandscheibenvorfall und Allelen des Col 9A2 Gens demonstriert (Annunen et al., 1999).

In anderen Fällen waren die Versuche einer genetischen Analyse aber weit weniger erfolgreich. Für die Schizophrenie wurden in unterschiedlichen Sammlungen von Familien und betroffenen Geschwistern Lokalisationen prädisponierender Gene entdeckt, ohne dass sich die jeweilige Lokalisation in den anderen Sammlungen hätte bestätigen lassen und ohne dass Gene durch positional cloning gefunden wären. Diese Situation spricht weder gegen die Bedeutung der Loci noch gegen identifizierbare genetische Ursachen der Schizophrenie, sondern zeigt nur, dass die derzeit verfügbaren Methoden der Genetischen Epidemiologie für solche Analysen nicht geeignet sind und hier weitere Entwicklungsarbeit (methodisch und inhaltlich) zu leisten ist.

Eine Ähnliche Situation hat sich in den letzten Jahren beim Prostata-Carcinom entwickelt. Eine Fülle epidemiologischer Hinweise lässt bei 10% der Fälle genetische Ursachen im Sinne eines der 3 monogenen Erbgänge erwarten (Schaidt et al., 1998). Mit Linkageanalysen wurden in Sammlungen grosser Familien 3 a.d. Loci und einer auf dem X Chromosom gefunden (Schmith et al., 1996; Berthon et al., 1998; Gibbs et al., 1999; Xu et al., 1998); weitere (weit mehr als 10, darunter auch autosomal rezessive) erst in Sammlungen mit sib pairs. Das einzige identifizierte Gen wurde in den Utah families gefunden (2 sehr grosse Familien) (Tavtigian et al., 2000), scheint aber so selten, dass es sonst nicht erkennbar wird. Nur ganz ausnahmsweise gelingt es zu demonstrieren, dass nach geeigneter Reduktion einer Sammlung (Herausnahme

von Familien mit anderer Kopplung) andere, bekannte Loci nachweisbar werden (Ostrander et al., 2000).

Die Ursache für dieses Scheitern von Analysen sind rein methodisch: Kopplungsanalyse im Sinne eines genome wide scan ist auf einen Einzellocus beschränkt. Heterogenität lässt sich nur aufgrund der vorher bestimmten Lodscores an den Einzelloci auflösen und nicht unter Verwendung nicht-parametrischer Daten, um nur einige Gesichtspunkte zu nennen. Es müßten also Methoden eingesetzt werden, wie sie zur Analyse komplexer Krankheiten notwendig wären, derzeit aber noch nicht verfügbar sind..

Das Humangenomprojekt hatte versprochen, mit der Kenntnis der Gene auch die genetischen Ursachen der grossen Volkskrankheiten aufzuklären. Wichtig wäre das, immerhin betreffen bereits die multifaktoriellen Krankheiten mehr als 4% aller Kinder, gegenüber Chromosomenstörungen und Monogenen mit jeweils 0,5%. Für all diese Merkmale mit komplexer Vererbung müssen dann aber die genetischen Ursachen gesucht und die Korrelation zwischen Phänotyp und Genotyp etabliert werden. Es ist dies die genuine und ursprüngliche Aufgabe des Faches Humangenetik im Sinne der Eingangs gegebenen Definition (im Unterschied zu oder zumindest sehr viel spezifischer als es die Sequenzierung des Genoms gewesen wäre) und diese ist von der Humangenetik nur mit bzw. in ihrer Subspezialisierung als Genetische Epidemiologie zu leisten.

Die genetische Epidemiologie steht damit nicht nur wegen der Definition der Humangenetik an einer zentralen Stelle des Faches, sondern auch unter dem Blickwinkel seiner aktuellen Bedeutung für die biomedizinische Forschung und auch unter dem Gesichtspunkt seines gesundheitspolitischen Gewichtes. Konsequenterweise müssten Notwendigkeit und Rahmen einer gross angelegten Verbundförderung für die Humangenetik mit dem Schwerpunkt Genetische Epidemiologie in den politische Raum getragen werden. Die Genetische Epidemiologie ist im Unterschied zu den angel-

sächsischen Ländern in der deutschen Humangenetik deutlich unterrepräsentiert, was sich vice versa auch auf das Selbstverständnis der Humangenetik und auf ihre Fragestellungen auswirkt. Hier darf ich deshalb noch einmal an den Anfang dieses Beitrages erinnern und daran, dass die Genetische Epidemiologie nicht nur essentiell für die Kernfrage der Humangenetik ist, sondern einer der ganz wenigen Bereiche, in denen die Humangenetik nicht mit anderen Fächern überlappt und deshalb weder zu kämpfen noch sich zu rechtfertigen oder abzugrenzen braucht. In den nächsten Jahren und vielleicht sogar Jahrzehnten wird vor allem im Gefolge des Humangenomprojektes neben den methodischen Entwicklungen die Etablierung von Genotyp/Phänotyp Korrelationen und damit für genetische Dispositionen bei komplexen (multifaktoriellen) Krankheiten eine in Umfang und Inhalt wesentliche Rolle spielen. Wenn die Humangenetik dieses Feld nicht aktiv ausfüllt, werden die benötigten Antworten von anderen gesucht und erarbeitet werden.

Danksagung: Mein Dank gilt all den Kollegen, die mit Rat und Ideen zu diesem Manuskript beigetragen haben. Insbesondere aber denen, die mich durch Widerspruch in Diskussionen dazu gezwungen haben über meine eigenen Argumente nachzudenken und diese schärfer zu fassen. Namentlich nennen darf ich: Thomas Wienker, Winfried Krone und Günter Assum.

Literatur

Annunen S, Paassilta P, Lohiniva J, Perälä M, Pihlajamaa T, Karppinen J, Tervonen O, Kröger H, Lähde S, Vanharanta H, Ryhänen L, Göring HHH, Ott J, Prockop DJ, and Ala-Kokko L (1999) An Allele of COL9A2 Associated with Intervertebral Disc Disease. *Science* 285: 409-412

Christensen B, Arbour L, Tran P, Leclerc D, Sabaghian N, Platt R, Gilfix BM, Rosenblatt DS, Gravel RA, Forbes P, Rozen R (1999) Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects. *Am J Med Genet* 84:151-7

Gibbs M, Stanford JL, McIndoe R, Jarvic GP, Kolb S, Goode EL, Chakrabarti L, Schuster EF, Buckley VA, Miller EL, Brandzel S, Li S, Hood L, Ostrander EA (1999a) Evidence For a Rare Prostate Cancer-Susceptibility Locus at Chromo-

some 1p36. *Am J Hum Gen* 64: 776-787

Hardy GH (1908) Mendelian proportions in a mixed population. *Science* 28: 49-50.

Lidral AC, Romitti PA, Basart AM, Doetschman T, Leysens NJ, Daack-Hirsch S, Semina EV, Johnson LR, Machida J, Burds A, Parnell TJ, Rubenstein JL, Murray JC (1998) Association of MSX1 and TGFB3 with nonsyndromic clefting in humans. *Am J Hum Genet*: 63: 557-568

Ostrander EA, Goode EL, Kolb S, Janer M, Badzioch M, Peters M, Gibbs M, Stanford JL, Jarvic GP, Hood L (2000) A genome-wide scan of 94 prostate cancer families stratified by clinical features identifies loci of interest. *Am J Hum Gen* 67 suppl: 446

Ott J (1985) *Analysis of Human Genetic Linkage*. The John Hopkins University Press. 3. Edition 1999

Ott J (2000) a list of genetic analysis programs: <http://linkage.rockefeller.edu/>

Siemens HW (1924a) *Die Zwillingspathologie*. Springer, Berlin

Siemens HW (1924b) Die Leistungsfähigkeit der zwillingspathologischen Arbeitsmethode. *Z Induktive Abstammungs Vererbungslehre* 33: 348

Smith JR, Freije D, Carpten JD, Grönberg H, Xu J, Isaacs SD, Brownstein MJ, Bova GS, Guo H, Bujnovszky P, Nusskern DR, Damber JE, Bergh A, Emanuelsson M, Kallioniemi OP, Walker-Daniels J, Bailey-Wilson JE, Beaty TH, Meyers DA, Walsh PC, Collins FS, Trent JM, Isaacs WB (1996) Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 274: 1371-1374

Schaid DJ, McDonnell SK, Blute ML, Thibodeau SN (1998) Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 62 1425-1438

Tavtigian SV, Simard J, Labrie F, Skolnick MH, Neuhausen SL, Rommens J, Cannon Albright LA (2000) A strong candidate prostate cancer predisposition gene at chromosome 17P. *Am J Hum Gen* 67suppl: 11

van den Boogaard MJH, Dorland M, Beemer FA, van Amstel HKP (2000) MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nat Genet* 24: 342-343

Weinberg W (1908) Über den Nachweis der Vererbung beim Menschen. *Jahreshefte des Vereins für vaterländische Naturkunde in Württemberg* 64: 368-382

Weinberg W (1912) *Methoden und Fehlerquellen der Untersuchung auf Mendelsche Zahlen beim Menschen*. *Arch Rassen biol* 9: 165-174

Weinberg W (1912) *Weitere Beiträge zur Theorie der Vererbung*. IV. Über Methode und Fehlerquellen der Untersuchung auf Mendelsche Zahlen beim Menschen. *Arch Rassen biol* 9: 165-174

Xu J, Meyers D, Freije D, Isaacs S, Wiley K, Nusskern D, Ewing C, Wilkens E, Bujnovszky P, Bova GS, Walsh P, Isaacs W, Schleutker J, Matikainen M, Tammela T, Visakorpi T, Kallioniemi OP, Berry R, Schaid D, French A, McDonnell S, Schroeder J, Blute M, Thibodeau S, Trent J, et al. (1998) Evidence for a prostate cancer susceptibility locus

on the X chromosome. *Nat Genet* 20: 175-179

Korrespondenzadresse

Abteilung Humangenetik
Universitätsklinikum Ulm
Albert-Einstein-Allee 11
89081 Ulm
Telefon (07 31) 5 02-34 30
Telefax (07 31) 5 02-34 38
walther.vogel@medizin.uni-ulm.de