

# Ziele und Grenzen der Quantifizierung genetischer Risiken

Bei Menschen, die wegen genetischer Fragen und Probleme eine genetische Beratungsstelle aufsuchen, dürfen wir – hoffentlich zu Recht – voraussetzen, dass die ihnen im Verlauf der Beratung erläuterten Risikoziffern lege artis ermittelt wurden. Ein erkennbares Risiko soll soweit wie möglich quantifiziert, berechnet oder wenigstens mehr oder weniger grob abgeschätzt werden. Wie eine wissenschaftlich fundierte Ermittlung von Risikoziffern durchzuführen ist und welche Fallstricke dabei besonders beachtet werden müssen, wird in den anderen Beiträgen dieses Schwerpunkthefts erörtert. In diesem Beitrag geht es um die Grenzen solcher Risikoziffern und ihre Aussagekraft für Entscheidungen Ratsuchender. Wir sollten nie aus den Augen verlieren, dass Ratsuchende eine Beratungsstelle wegen eines existenziellen Problems aufsuchen: Es geht um die Bewältigung einer möglicherweise bei einem oder einer Ratsuchenden bereits bestehenden oder für die Zukunft befürchteten, schweren Erkrankung und/oder um die Gesundheit gewünschter Kinder. Die Beratung dient der Vorbereitung einer von den Ratsuchenden selbst zu treffenden Entscheidung, die ihr weiteres Leben und ggf. das Leben zukünftiger Nachkommen prägen werden. Ratsuchende wollen daher wissen, wie die mitgeteilten Risikoziffern zu bewerten sind und ob sie als Fundament für eine Lebensentscheidung tatsächlich taugen. Selbstverständlich müssen die beratenden Personen mit den Grundlagen statistischer Risikobewertungen vertraut und in der Lage sein, die ermittelten

Risikoziffern den vielen Ratsuchenden zu verdolmetschen, die über eine solche Vorbildung nicht verfügen. Glücklicherweise erweist sich die Sorge vor einer bestimmten erblichen Krankheit aus humangenetischer Sicht manchmal als übertrieben oder sogar als unbegründet. Aber selbst dann steht am Ausgangspunkt der Beratung die Angst vor einer existenziellen Bedrohung durch Krankheit. So sehr es zur Qualität einer Beratung gehört, dass die in einer konkreten Situation auf den Tisch gelegten Risikoziffern so fundiert wie möglich sind, so wenig dürfen Ratsuchende mit diesen Ziffern abgespeist werden.

Für einen erkrankten Menschen kann eine genetische Untersuchung bei vielen Krankheiten, deren familiäres Auftreten den von Mendel beschriebenen Regeln folgt, zur Bestätigung oder dem Ausschluss der Verdachtsdiagnose führen (Beispiele: Chorea Huntington, Mukoviszidose). Für einen noch nicht gezeugten Menschen ist ein Krankheitsrisiko von 100% mit wenigen Ausnahmen nicht zu erwarten. Für alle Kinder eines Menschen, der Träger einer balancierten Translokation  $t(21,21)$  ist, muss man ein Down-Syndrom prognostizieren. Ebenso werden Kinder von Eltern, die beide identische, biallelische Mutationen für dieselbe autosomal-rezessiv erbliche Krankheit tragen, diese Krankheit bekommen. Auch hier kann es Ausnahmen geben, etwa wenn das freie Chromosom 21 des von der balancierten Translokation nicht betroffenen Partners im Verlauf der Meiose verloren ging oder wenn die Penet-

ranz bei der in Frage stehenden autosomal-rezessiven Erkrankung erniedrigt ist. Aber je seltener solche Ausnahmen zu erwarten sind, desto weniger Bedeutung haben sie für die existenziellen Fragen und Entscheidungen der Ratsuchenden. Die beiden Beispiele sind geeignet, um den Unterschied zwischen einem A-priori- und einem A-posteriori-Risiko deutlich zu machen. Wenn ein junges Ehepaar ohne bekannte familiäre Besonderheiten wissen will, welches Risiko für die Geburt eines ersten Kindes mit Down-Syndrom besteht, wird man zunächst an ein kleines A-priori-Risiko ( $<1\%$ ) denken. In dem Moment jedoch, in dem klar wird, dass einer der beiden Partner eine balancierte Translokation  $t(21,21)$  hat, muss man ihm oder ihr ein A-posteriori-Risiko von 100% für jedes Kind bescheinigen. Wenn ein Paar mit Kinderwunsch sich auf der Gehörlosenschule gefunden hat und nach dem Risiko fragt, dass seine Kinder ebenfalls gehörlos sein werden, genügt die Mitteilung eines A-priori-Risikos von Kindern aller gehörlosen Paare nicht. Das als Ergebnis weiterer Untersuchungen ermittelte A-posteriori-Risiko, kann je nach der individuellen Situation 100% betragen (s. oben) oder auch vernachlässigbar klein sein. Das ist in aller Regel dann der Fall, wenn die Gehörlosigkeit beider Partner zwar Folge einer Mendelschen Krankheit ist, die zugrunde liegenden Mutationen jedoch verschiedene Genloci betreffen. Schon diese einfachen Beispiele verdeutlichen, dass Ratsuchenden mit der Angabe von A-priori-Risiken kaum gedient ist, wenn die A-posteriori-

Risiken davon sehr weit nach oben oder unten abweichen können. Das Ziel einer Quantifizierung von Risiken besteht darin, wo immer möglich A-posteriori-Risikoziffern zu berechnen, in die risikorelevante Besonderheiten Ratsuchender eingehen. Dabei sollte man sich bei der Beratung auch darüber klar werden, ob Ratsuchende und Berater in der Risikobewertung übereinstimmen. Zur Überraschung eines Beraters kann es sogar vorkommen, dass seine persönliche Bewertung eines Risikos völlig anders aussieht als die Bewertung Ratsuchender. Das gehörlose Ehepaar beispielsweise mag mit dem mitgeteilten Risiko von 100% ganz zufrieden sein, weil es davon ausgeht, dass es mit gehörlosen Kindern viel besser umgehen kann als mit hörenden. Der Idealfall der Berechnung des A-posteriori-Risikos ist dann gegeben, wenn in der konkreten Beratungssituation alle Parameter quantitativ erfasst werden können, die für Entstehung, Schweregrad und Verlauf der Erkrankung wesentlich sind. Gerade bei den so häufigen multifaktoriellen Erkrankungen kann man jedoch auch heute noch meist nur ein A-priori-Risiko angeben, zumindest sind die Kenntnisse individuell wirkender Faktoren oft so unvollständig, dass auch A-posteriori-Risikoberechnungen nicht sehr viel weiter führen. Noch ein Punkt sollte in dieser Einleitung angemerkt werden: Menschen wollen nicht nur verlässliche Risiken für das Auftreten schwerer Krankheiten bei sich und ihren Kindern erfahren, sie hoffen auf Möglichkeiten der Prävention und der Frühtherapie. Wenn schon nicht auf Heilung, so hoffen wir alle doch auf Möglichkeiten therapeutischer Interventionen für einen Krankheitsverlauf, mit dem sich erträglich weiterleben lässt. Die Voraussetzung dafür ist ein Verständnis der einer Krankheit zugrunde liegenden Mechanismen.

### Grenzen von Risikoeinschätzungen bei monogen erblichen Krankheiten

Mendels systematische Suche nach möglichst leicht erkennbaren, von Umwelteinflüssen unabhängigen und qualitativ eindeutig unterscheidbaren phänotypischen Merkmalspaaren war die Voraussetzung

dafür, dass er klare Beziehungen zwischen dominanten und rezessiven Genmodifikationen (Allelen) und phänotypischen Merkmalen finden konnte. Mendel fand die von ihm formulierten Gesetzmäßigkeiten der Vererbung, weil er systematisch nach Merkmalen suchte, bei denen sich ein phänotypisches Merkmal, beispielsweise die gelbe Farbe der Erbsen, in einer von ihm getesteten Varietät rein vererbte. Nur solche Varietäten verwendete Mendel für seine Kreuzungsexperimente. In diesem genialen Ansatz sind aber zugleich die Grenzen des Mendelschen Vererbungsschemas enthalten (■ **Abb. 1**). Generelle Anerkennung fanden Mendels 1866 publizierte Ergebnisse erst am Anfang des 20. Jahrhunderts. Der sich rasch weltweit wissenschaftliche Anerkennung erwerbende Mendelismus hat viele Facetten, die hier nicht dargestellt werden können. Eine dieser Facetten war die Entwicklung einer mendelistisch orientierten Eugenik, der zufolge alle qualitativ unterscheidbaren und quantitativ bestimmbaren phänotypischen Merkmale in deterministischer Weise von den rezessiv oder dominant wirksamen Modifikationen (Allelen) eines von den Eltern ererbten Genlocus, in Ausnahmefällen vielleicht ganz weniger Loci abhängen (s. Abschnitt „Gute“ Gene – „schlechte“ Gene: Schlagworte und ihre gefährlichen Folgen).

Auch wenn führende Erbforscher schon damals eine Ahnung von der Komplexität der Gen-Phänotyp-Beziehung entwickelten und den Einfluss von Umweltfaktoren zu bestimmen versuchten (z. B. [12, 16]), war die damalige menschliche Vererbungsforschung von der Vorstellung einer weitgehend eindimensionalen, deterministischen Beziehung zwischen Allelen an einem bestimmten Genlocus und einem bestimmten normalen phänotypischen Merkmalspaar oder – im Fall einer Mutation – einem pathologischen Merkmal beherrscht. Ebenso wie man Darwin nicht für alle Folgeerscheinungen des Darwinismus, insbesondere des Sozialdarwinismus haftbar machen darf, trägt Mendel keine Verantwortung dafür, dass sein genetischer Denkraum (■ **Abb. 1**) später als Basis für die Entwicklung mendelistisch geprägter, eugenischer Utopien – wie kann man in einer

Population den Anteil „guter“ Gene vermehren und den Anteil „schlechter“ Gene vermindern? – gedient und eugenische Debatten bis zur Zäsur des Zweiten Weltkriegs weithin bestimmt hat (s. Abschnitt „Gute“ Gene – „schlechte“ Gene: Schlagworte und ihre gefährlichen Folgen). Zwar kennen wir viele monogen erbliche Krankheiten, bei denen sich pathognomonische Merkmale, v. a. auch auf der biochemischen Ebene, ganz eindeutig vom normalen Phänotyp unterscheiden. Unter dieser Voraussetzung können Humangenetiker auch heute noch auf dem von Mendel gebahnten Weg weiterforschen. Mit dem zur Verfügung stehenden molekulargenetischen Methodenspektrum ist es in solchen Fällen einfach geworden, das gesuchte Gen zu finden. Ganz anders stellt sich die Sachlage dar, wenn Merkmale, die zur phänotypischen Identifizierung der potenziell betroffenen Menschen herangezogen werden, nicht eindeutig vom Normalzustand zu unterscheiden sind. In Mendels Situation hätte das geheißen, die Vererbungsexperimente anstatt mit qualitativ unterscheidbaren mit quantitativ variablen Merkmalen durchzuführen. Mendel hätte es dann mit Erbsen zu tun gehabt, die mehr oder weniger gelb sind oder bei einer verminderten Penetranz auch mit Erbsen, die eigentlich gelb sein sollten, aber dennoch grün bleiben können. Auf solche Merkmale wollte sich der kluge Mendel erst gar nicht eingelassen.

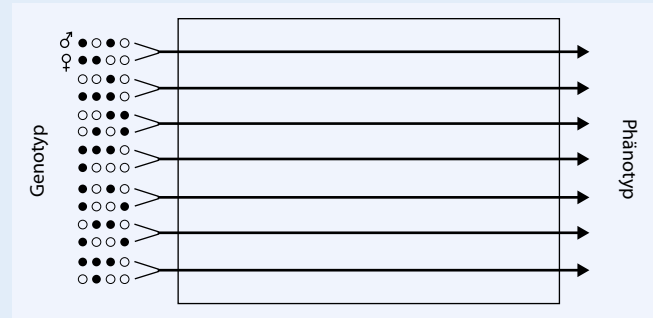
In vielen Fällen, die unter formalgenetischen Gesichtspunkten „einfach“ sind, geht es bei der genetischen Beratung um schwerwiegende Probleme des Umgangs mit den daraus folgenden Risiken. Diese Probleme sollen an drei Beispielen verdeutlicht werden. Erstes Beispiel: Das Lebenslange Risiko für eine Erkrankung an Brust- und/oder Eierstockkrebs steigt dramatisch, wenn bei einer jungen Frau der Nachweis der Mutation eines der beiden „Brustkrebsgene“ BRCA1 oder BRCA2 geführt worden ist. Frauen, die zu einer solchen Hochrisikogruppe gehören, stehen vor der Lebensfrage, wie sie damit umgehen sollen. In Einzelfällen wurden gefährdeten Frauen als Prophylaxe die Brustdrüsen und Eierstöcke operativ entfernt. Viele dieser Frauen müssen eine Entscheidung treffen, ob sie sich in ein engma-

schiges Vorsorgeprogramm zur Früherkennung begeben, und wollen wissen, ob sie von einem solchen Programm im Hinblick auf Heilungschancen tatsächlich profitieren können (s. unten: Die Chancen: risikoadaptierte Prävention von Krankheiten). Auch Frauen, die keine Mutation in ihren BRCA-Genen aufweisen, können ein erhöhtes Brustkrebsrisiko haben, das sich aber zurzeit noch sehr viel schwerer quantifizieren lässt. Zweites Beispiel: Die autosomal-rezessiv vererbte Phenylketonurie ist eine Stoffwechselstörung mit schwersten Folgen für die Entwicklung. Glücklicherweise kann sie heute im Rahmen der üblichen Screeningtests schon beim Neugeborenen diagnostiziert und mit einer Diät so optimal behandelt werden, dass die Betroffenen sich normal entwickeln. Dieser großartige Erfolg ist das Ergebnis humangenetischer, biochemischer und klinischer Forschung. Allerdings stellt die Therapie Forderungen an betroffene Familien, deren durchgehende Erfüllung sich Außenstehende nicht allzu einfach vorstellen sollten. Einer der Verfasser erinnert sich an die Beratung eines ausländischen Ehepaars, das bereits ein betroffenes Kind hatte. Die pränatale Diagnostik ergab, dass auch das ungeborene Kind diese Stoffwechselstörung hatte. Die Eltern waren in bedrängter sozialer Lage und wollten in ihr Heimatland zurück. Dort gab es aber die uns hier so selbstverständlich erscheinenden Behandlungsmöglichkeiten nicht. Drittes Beispiel: Die infantile kupferassoziierte Leberzirrhose ist eine sehr seltene autosomal-rezessive Erkrankung, die früher in Tiroler Bauernfamilien vorkam. Nach dem Abstillen bekamen die Kinder in Kupferkesseln erhitzte Kuhmilch zum Trinken. Ausgelöst durch eine erhöhte Konzentration an Kupferionen in dieser Milch bekamen die zuvor völlig gesunden, autosomal homozygot betroffenen Kinder eine Leberzirrhose und starben im zweiten Lebensjahr. Heterozygote Geschwister blieben ebenso wie die Eltern gesund. Seitdem die Kupfertöpfe abgeschafft wurden, sind die betroffenen Familien aufgrund dieser veränderten Lebensweise von der schrecklichen Bürde dieser Mendelschen Krankheit befreit [19]. Das nach den Mendelschen Vererbungsregeln anzugebende genetische Risiko für die Störung des Kup-

ferstoffwechsels bleibt bestehen, aber das eigentlich interessierende Lebensrisiko für das Auftreten der Leberzirrhose bei Kindern von heterozygoten Eltern ist auf null reduziert. Es würde die genetische Beratung radikal verändern, wenn für viele der schweren erblichen Krankheiten derartig durchschlagende Möglichkeiten einer Vorbeugung verfügbar wären. Leider ist es nicht so. Menachem Singers Erlösung in Joseph Roths Roman „Hiob“ ist im wirklichen Leben keine realistische Hoffnung.

Humangenetiker, die monogen erbliche Krankheiten erforschen, müssen die

se Krankheiten so nehmen, wie sie sind. In vielen Fällen lässt sich aus der Sequenzierung des hauptverantwortlichen Genlocus allein keine sichere Aussage über den Beginn, Schweregrad und Verlauf der Erkrankung ableiten. Denn die phänotypischen Auswirkungen einer Mutation in diesem Hauptgen können von den an weiteren Genorten vorkommenden Allelen beeinflusst werden. Solange wir diese modifizierenden Gene nicht kennen – und wir kennen sie in den meisten Fällen heute noch nicht – ist eine auf den individuellen Fall bezogene Differen-



**Abb. 1** ▲ Der Mendelsche Denkrahmen der Vererbung: der Phänotyp als Mosaik der Wirkungen einzelner Gene. Jeder von Mendel 1865 postulierte Vererbungsfaktor (Gen) liegt im Zellkern in zwei Kopien vor. Eine Kopie wurde vom Vater (♂), die andere von der Mutter (♀) geerbt. Jedes Gen wiederum kann in zwei Zuständen vorkommen: als dominantes (*ausgefüllter Kreis*) und als rezessives Allel (*offener Kreis*). Für die Ausprägung des dominanten Merkmals genügt das Vorkommen des dominanten Allels in einer Kopie, während ein rezessives Merkmal phänotypisch meist nur dann klar erkennbar ist, wenn beide Allele rezessiv sind. Für die beiden im diploiden Genom eines Individuums an einem Genlocus vorhandenen Kopien eines Gens gibt es demnach vier Möglichkeiten: 1. Beide Kopien sind dominant (*zwei gefüllte Kreise*) oder 2. beide sind rezessiv (*zwei offene Kreise*). Diese beiden Zustände nennt man homozygot. 3. Die vom Vater ererbte Kopie ist rezessiv (*offener Kreis*) und die von der Mutter ererbte dominant (*gefüllter Kreis*). 4. Die vom Vater ererbte Kopie ist dominant (*gefüllter Kreis*), die von der Mutter ererbte ist rezessiv (*offener Kreis*). Die Zustände 3 und 4 nennt man heterozygot. Gesunde heterozygote Eltern, die beide eine rezessive Mutation an einem Genlocus eines Autosoms tragen, haben für jedes Kind Risiko von 25%, dass dieses Kind diese Mutation von beiden Eltern ererbt und erkrankt (autosomal-rezessiv erbliche Krankheiten). Bei einer Mutation mit einer dominanten Auswirkung beträgt das Risiko für jedes Kind eines oder einer Betroffenen 50%, die gleiche autosomal-dominant erbliche Krankheit zu bekommen. Ein individuelles Paar mit einem 25- oder 50%igen Risiko, das mehrere Kinder bekommt, kann gesunde und kranke oder nur gesunde oder nur kranke Kinder bekommen. Das Schema der Mendelschen Vererbung ist generell gültig im Hinblick auf die – mit seltenen Ausnahmen – zufallsbedingte, meiotische Verteilung von Chromosomen und den darauf liegenden Genen. Seine Grenzen ergeben sich aus der von Mendel selbst nicht untersuchten, aber von späteren Mendelisten und Eugenikern massiv unterschätzten Komplexität der Beziehungen zwischen dem Genotyp und dem Phänotyp (vgl. ■ **Abb. 2**). Sie unterstellten deterministisch geprägte, weitgehend eindimensionale Beziehungen zwischen bestimmten Genloci und bestimmten phänotypischen Merkmalen und glaubten, man könne Gene in gute/gesunde und schlechte/kranke Gene einteilen (Reproduktion von ■ **Abb. 1** aus [7])

T. Cremer · P. Propping

**Ziele und Grenzen der Quantifizierung genetischer Risiken****Zusammenfassung**

In diesem Beitrag geht es um statistische Risikobewertungen im Rahmen einer genetischen Beratung und ihre Aussagekraft für persönlichen Entscheidungen Ratsuchender. Schon bei manchen Mendelschen Krankheiten und generell bei multifaktoriellen Krankheiten genügt die Angabe eines A-priori-Risikos für alle betroffenen Familien nicht. Die Frage, ob eine ratsuchende Person selbst oder ihre zukünftigen Kinder die befürchtete Krankheit mit schweren, kausal unbehandelbaren Symptomen entwickeln wird, kann sehr stark von individuellen Umständen abhängen. Dementsprechend kann es sein, dass bei einer quantitativen Erfassung solcher Umstände das daraus zu berechnende A-posteriori-Risiko für ein Individuum sehr weit nach oben oder unten abweicht. Die Quantifizierung individueller genetischer Risiken ist zurzeit aufgrund mangelnder Daten oftmals nicht möglich, sie wird aber in der genetischen Beratung der Zukunft eine immer größere Rolle spielen. Neben der Einbeziehung von Umwelteinflüssen zwingen auch die Erkenntnisse der Epigenetik zu einer Neubewertung von individuellen Risiken. So können intrauterine und frühkindliche Einflüsse langfristig wirksame epigenetische Veränderungen auslösen und physiologische Veränderungen bewirken, durch die bestimmte Krankheitsrisiken im weiteren Verlauf des Lebens signifikant beeinflusst werden. Wegen der Komplexität genetischer und epigene-

tischer Netzwerke ist eine Einordnung von mutierten Genen oder von krankheitsdisponierenden Allelen in „schlechte“ oder „kranke“ Gene ebenso fehl am Platz wie die Kategorisierung von Genen und Allelen mit bestimmten gesundheitsfördernden Wirkungen als „gute“ oder „gesunde“ Gene. Solche Rhetorik kann bei Menschen Schuldgefühle oder ebenso fehlgeleitete Überlegenheitsgefühle bestärken. Sie ist zudem auch politisch gefährlich, weil sie in der Öffentlichkeit einem Denken in neo-eugenischen Mustern Vorschub leistet. Im Gegensatz dazu geht es in der nichtdirektiven genetischen Beratung darum, zuverlässige Informationen für ihre persönliche Entscheidung zu vermitteln. Diese Entscheidung soll ethisch verantwortbar sein und Ratsuchenden eine realistische Perspektive eröffnen, auch langfristig mit dem in der Beratung erörterten Problem umzugehen. Schon bei Krankheiten wie Sichelzellanämie und Thalassemien zeigen die Selektionsvorteile von Heterozygoten gegenüber der Malaria tropica, warum eine genetische Bürde in einer Population nicht nur Nachteile, sondern auch Vorteile haben kann. Solche Schwierigkeiten der Bewertung dürften auch für viele Allele gelten, die seit vielen Generationen im Genpool verankert sind, obwohl sie zu multifaktoriellen Erkrankungen disponieren. In Auseinandersetzungen zur Heritabilität quantitativ verteilter, phänotypischer Merkmale wird oft der Heritabilitätskoeffizient

herangezogen, um den überwiegenden Einfluss von Genen und ihren Allelen auf das fragile Merkmal zu beweisen oder zu widerlegen. In diesem Zusammenhang erinnern die Verfasser daran, dass der Heritabilitätskoeffizient nur Aussagen zum Einfluss der in einer Population festgestellten genetischen Varianz in Relation zur Gesamtvarianz aller quantitativ fassbaren Faktoren macht, die bei dem in Frage stehenden phänotypischen Merkmal eine nachweisbare Rolle spielen. Weder macht der Heritabilitätskoeffizient eine Aussage zum absoluten Einfluss von Genen und anderen Faktoren auf das Merkmal, noch lässt sich aus diesem Koeffizienten ablesen, ob unvorhersehbare Veränderungen der Umwelt das untersuchte Merkmal und seine Heritabilität in der Zukunft stark beeinflussen könnten. Im Gegensatz zu einem weit verbreiteten Missverständnis in öffentlichen Debatten macht der Heritabilitätskoeffizient keinerlei Aussage zu den Interaktionen genetischer, epigenetischer und umweltbedingter Faktoren, die zur quantitativen Ausprägung des Merkmals bei einem Individuum beitragen. Abschließend werden die Chancen einer risikoadaptierten Prävention von Krankheiten erörtert.

**Schlüsselwörter**

Risiko · Odds Ratio · Prädiktive Gentestung · Genexpressionsregulation · Heritabilität

**Goals and limitations of the quantification of genetic risks****Abstract**

This present article deals with the question of how meaningful statistical risk assessments in genetic counseling may be for the decision-making process of individuals who ask for genetic advice. Even in some Mendelian diseases and generally in the case of multifactorial diseases it is not satisfactory to provide an a priori risk for all affected families. The question of whether a given person or his or her future children may develop the disease in question with severe, possibly untreatable symptoms may largely depend on individual circumstances. Accordingly, the inclusion of such circumstances in the assessment of an individual's a posteriori risk may largely deviate upwards or downwards from this a priori risk. Currently, the lack of such data often prevents the quantification of an individual a posteriori risk; it is, however, obvious that individual risk assessment will play an increasing role in future genetic counseling. Besides a better understanding of individual en-

vironmental influences our growing insight into the impact of epigenetic changes will enforce a re-evaluation of individual risks. Epigenetic changes acquired during fetal development or early childhood may lead to lasting physiological changes and, accordingly, may significantly affect the risk of an individual to develop a certain disease during his or her later life. Due to the complexity of genetic and epigenetic networks it is as inappropriate to categorize mutated genes or alleles which increase the risk for a certain disease as “bad” or “sick” genes as it is to consider genes with apparently health-promoting properties as “good” or “healthy” genes. Such rhetoric may foster feelings of either guilt or superiority in individuals and may have an even more politically dangerous impact by encouraging neo-eugenic thinking. In contrast, the goal of non-directive genetic counseling is to provide individuals seeking advice with reliable information which helps them arrive at a

personal decision. Given their personal circumstances this decision should be ethically acceptable and realistically allow them to cope with their problem in their future lives. As seen in cases of Mendelian diseases, such as sickle cell anemia or thalassemias, heterozygous carriers may have selective advantages, in this particular case a natural resistance against *Malaria tropica*. This example demonstrates that a genetic burden may not have only disadvantages but also advantages for the health of a whole population. This consideration may hold for many alleles which have been present in the gene pool of a population for many generations, although they contribute to a genetic predisposition for a multifactorial disease. In debates about the heritability of a given trait, the heritability coefficient has often been used as an argument for and against the predominant impact of genes on the trait in question. The authors wish to remind their readers that this coefficient

reflects the genetic variation measured in a given population divided by the variation of all possible parameters which affect the phenotypic trait. It neither gives an answer about the absolute influence of genes and other factors on this trait nor does it provide information about how unforeseen changes in the environment may affect the heritability of the trait in the future. Contrary to a common misunderstanding in public discussion this coefficient does not allow any conclusion on the interaction of genetic, epigenetic and environmental factors involved in the development of the trait in question in an individual. Finally, in the closing section the authors highlight the opportunities of risk-adapted disease prevention.

#### Keywords

Risk · Odds ratio · Predictive genetic testing · Gene expression regulation · Heritability

zierung und Quantifizierung der Erkrankungswahrscheinlichkeit und des Schweregrads einer befürchteten Erkrankung nicht möglich.

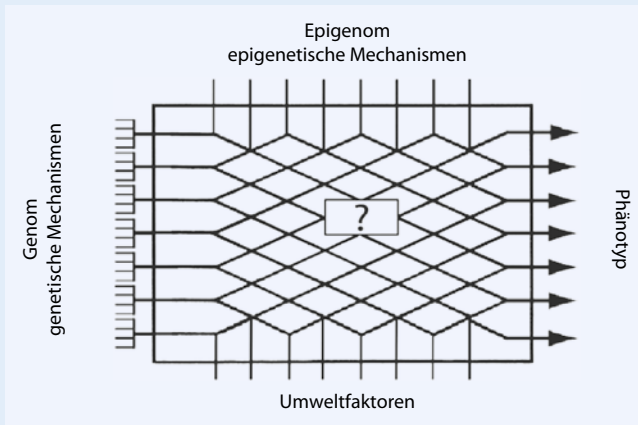
### Grenzen der Risikoschätzung bei multifaktoriellen Krankheiten

Damit sind wir in der breiten Grauzone zwischen typischen monogenen Krankheiten und typischen multifaktoriellen Krankheiten angelangt. Hier sind so häufige und auch volkswirtschaftlich bedeutende Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Herzinfarkt, Schlaganfall, Krebs, Schizophrenie, Alzheimersche Demenz, manisch-depressive Erkrankung zu nennen. Bei diesen Erkrankungen bewirken ungünstige Kombinationen von Allelen zahlreicher Gene eine erhöhte Gefährdung (genetische Disposition). Alle Schwierigkeiten der genetischen Analyse und Prognose, die es bereits bei der Aufklärung Mendelscher Krankheiten gibt, treffen für multifaktorielle Krankheiten in verstärktem Maße zu. Die molekular-genetischen Methoden zur Genkartierung und Identifizierung mögen noch so ausgefeilt sein, sie nützen wenig, wenn bei der Unterscheidung von Gesunden und Kranken anstelle qualitativ eindeutiger, phänotypischer Merkmalsunterschiede nur graduelle Merkmalsunterschiede zur Verfügung stehen und bestimmte Merkmale nur bei einem Teil eines Kollektivs von Erkrankten vorhanden sind. Human-genetiker können versuchen, eine Kombination von Merkmalen heranzuziehen, die in ihrer Gesamtheit eine schlüssige Diagnose erlauben, oder sie können Kriterien entwickeln, die eine phänotypische Diagnose wenigstens mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit gestatten. Auch solche Probleme sind mehr oder weniger beherrschbar und gehören zum Geschäft der noch immer andauernden Suche nach Mutationen und Allelen, die eine erhöhte genetisch bedingte Disposition für das Auftreten einer bestimmten Krankheit bewirken.

Die meisten dieser Allele sind bei den genannten Erkrankungen noch immer unbekannt. Aber selbst, wenn wir bei einem Ratsuchenden, dessen gesamtes Genom preisgünstig sequenziert ist, den Status aller dieser Risikoallele eines Tages

kennen sollten, bleibt eine grundlegende Grenze der Risikoschätzung bestehen. Diese Grenze wird deutlich, wenn wir uns den heutigen Denkrahmen der Vererbungs-forschung ansehen (▣ **Abb. 2**). Ob die genetische Disposition tatsächlich zur Erkrankung führt, hängt von Umwelteinflüssen, evtl. in Form von Genotyp-Umwelt-Interaktionen und von epigenetischen Mechanismen ab. Während des letzten Jahrzehnts wurde die Genetik durch die Entwicklung des neuen Forschungsfelds der Epigenetik immens bereichert. Im Zentrum epigenetischer Forschung stehen über viele Zellgenerationen innerhalb eines Organismus und in einigen Fällen möglicherweise sogar auf Nachkommen vererbare Verpackungszustände des aus DNA und Proteinen bestehenden Chromatins. Dazu gehören „offene“, für die Transkription von Genen geeignete, und „geschlossene“, inaktive Chromatinkonfigurationen. Inzwischen ist klar geworden, dass selbst die vollständige DNA-Basensequenz eines Individuums zum Zeitpunkt seiner Geburt oder gar pränatal nicht ausreichen würde, um das Risiko dieses Individuums für wichtige Krankheiten im weiteren Verlauf seines Lebens zu bestimmen. Genetisch präzise regulierte genetische Mechanismen kontrollieren epigenetische Chromatinmodifikationen, von denen die von einem bestimmten Zelltyp benötigte Regulierung der An- und Abschaltung tausender Gene abhängt. Diese epigenetischen Modifikationen können in tief greifender Weise von Umweltfaktoren beeinflusst werden.

Der englische Epidemiologe David J. Barker hat die Hypothese aufgestellt, dass schädliche Einflüsse in Frühstadien der intrauterinen Entwicklung zu permanenten Veränderungen der Physiologie und des Stoffwechsels des betroffenen Menschen führen [3]. Beispielsweise zeigten Kinder von Frauen, die im Verlauf der Schwangerschaft massiv unterernährt waren, im Erwachsenenalter ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus Typ 2, Bluthochdruck, Gefäßerkrankungen des Herzens und Schlaganfälle. Die Ursache dafür könnte in epigenetischen Mechanismen liegen, die bereits intrauterin zu langfristigen Veränderungen von Genaktivitätsmustern geführt haben [14, 15]. Der Gedanke liegt nahe, dass gesundheitliche Be-



**Abb. 2** ▲ Der Phänotyp als Resultat komplexer Interaktionen genetischer und epigenetischer Mechanismen mit Umwelteinflüssen Jede Pfeilspitze auf der rechten Seite des Schemas repräsentiert ein phänotypisches Merkmal. Seine Ausprägung wird durch die auf der linken Seite angedeutete Allelkombination mehrerer oder auch vieler Gene beeinflusst. Umgekehrt beeinflussen Gene häufig verschiedene phänotypische Merkmale, und auch hier kann der Einfluss unterschiedlich ausfallen, je nach Kombination der Allele der beteiligten Gene. Der untere Teil des Schemas verweist global auf den Einfluss der Umwelt. Der obere Teil des Schemas verweist auf die Entdeckung epigenetischer Mechanismen zur zelltypspezifischen Regulation des Genoms einer Zelle. Dazu gehören zelltypspezifische DNA-Methylierungsmuster und Histonmodifikationen. Die Ausprägung phänotypischer Merkmale hängt von komplexen Wechselwirkungen genetischer, epigenetischer, umweltbedingter und stochastischer Einflüsse ab. Das Auftreten einer multifaktoriellen Krankheit ist für ein Individuum am Beginn seines Lebens nicht präzise vorhersagbar. Möglicherweise werden wesentliche Verbesserungen bei der quantitativen Erfassung von Umweltfaktoren und epigenetischen Veränderungen im Verlauf des Lebens zu einer besser abgesicherten Vorhersagemedizin beitragen (Reproduktion von [Abb. 10](#) aus [7])

eintrüchtigungen während der Schwangerschaft auch langfristige Auswirkungen auf die Entwicklung und Funktion des sich entwickelnden Gehirns haben könnten. In diese Richtung weisen dauerhafte Veränderungen im Methylierungsstatus eines Glukokortikoidrezeptor-Gens bei zwischen 10 und 19 Jahre alten Nachkommen von Müttern, die in der Schwangerschaft durch ihren Partner drangsaliert wurden („intimate partner violence“; [22]). Dieses Gen spielt eine Rolle in der Regulation der Stressachse (Hypothalamus – Hypophyse – Nebennierenrinde). Störungen in diesem Regelkreis können Symptome auslösen, die von lang anhaltenden Kopfschmerzen bis zu Depressionen reichen. Natürlich muss die Reproduzierbarkeit derartiger Befunde durch unabhängige Untersuchungen rigoros überprüft werden. Ob solche Störungen bei Nachkommen der betroffenen Mütter auch gehäuft vorkommen, sagt die Studie nicht.

Bis heute sind nicht nur die beteiligten genetischen, sondern auch die epigenetischen und umweltbedingten Faktoren bestenfalls in Ansätzen bekannt (man beachte in [Abb. 2](#) v. a. das Fragezeichen). Durch diese nichtgenetischen Einflüsse kann das Gesamtrisiko eines Menschen, der ein nachgewiesenes genetisches Dispositionsprofil für eine bestimmte multifaktorielle Krankheit besitzt, im Verlauf seines Lebens wesentlich steigen oder auch sinken. Dieses Gesamtrisiko kann sich selbst bei eineiigen Zwillingen, die bekanntlich von ihren Eltern das gleiche, diploide Genom ererbt haben, im Lauf ihres Lebens erheblich unterscheiden. Unterschiede der Umwelt und epigenetische Veränderungen können erklären, warum bei untersuchten Zwillingspaaren die Konkordanzrate, also die Häufigkeit des gemeinsamen Auftretens einer bestimmten multifaktoriellen Krankheit, bei allen diesen Erkrankungen weit unter 100% liegt. In jüngster Zeit wird immer

deutlicher, dass zum Verständnis der zelltypspezifischen Regulation von Genexpressionsmustern auch die Erforschung der Zellkernarchitektur mit ihren zelltypspezifischen Mustern der dreidimensionalen Anordnung des Chromatins erforderlich ist. Diese Entwicklungen rufen in Erinnerung, dass die prognostischen Möglichkeiten selbst bei vollständiger Sequenzierung des Genoms eines geborenen Menschen oder gar eines Embryos Grenzen haben. Nicht die Sequenzierung, sondern die Bewertung der Befunde ist das große Problem.

Für die Praxis der genetischen Beratung bei multifaktoriellen Erkrankungen gibt es Tabellen mit empirischen Wiederholungsrisiken. Diese Wiederholungsrisiken sind jedoch in ihrem Nutzen völlig anders zu bewerten als Wiederholungsrisiken für das Auftreten klassischer Mendelscher Krankheiten. Eltern, die heterozygote Genträger für eine autosomalrezessiv vererbte Erkrankung sind, beispielsweise eine der zahlreichen auf einem Enzymmangel beruhenden Stoffwechselerkrankungen, müssen zur Kenntnis nehmen, dass jedes ihrer Kinder ein Risiko von 25% hat, das mutierte Gen von beiden Eltern zu erben und diese Stoffwechselerkrankung zu entwickeln, gleichgültig wie viele kranke oder gesunde Kinder sie zuvor schon bekommen haben. Bei multifaktoriellen Erkrankungen ist die Situation anders. Solange die Genotypkonstellation der vermutlich vielen beteiligten Gene nicht bekannt ist, kann man das mögliche genetische Risiko nur indirekt über die Anzahl gesunder und erkrankter Familienmitglieder einschätzen. Es bleibt der Vorbehalt, dass das gehäufte Auftreten erkrankter Personen in einer Familie auch von besonderen Umweltbedingungen abhängig sein könnte, unter denen die betroffene Familie lebt. Aussagen zum durchschnittlichen Risiko, die an einer Vielzahl betroffener Familien ermittelt wurden, helfen dem einzelnen Rat suchenden Menschen allerdings nur bedingt. Denn dieses Risiko kann von Familie zu Familie stark variieren. Das Auftreten einer multifaktoriellen Erkrankung mag in der einen Familie bei relativ schwacher genetischer Disposition durch eine unglückliche Häufung von krankheitsauslösenden Umweltfak-

toren hervorgerufen worden sein, während es in einer anderen Familie gerade umgekehrt ist. Die Angabe eines aus Familienstudien allgemein ermittelten Wiederholungsrisikos von 10% für Kinder eines an einer Schizophrenie erkrankten Eltern-teils wird diesen für Ratsuchende wesentlichen Unterschieden nicht gerecht. Denn das individuelle Risiko für Kinder eines Menschen, der von einer multifaktoriell bedingten Krankheit betroffen ist, kann je nach den im einzelnen Fall wirksamen, bis heute immer noch weitgehend unbekanntem, genetischen, epigenetischen und umweltbedingten Risikofaktoren sehr viel größer oder auch kleiner sein.

Im antiken Griechenland suchte man das Orakel von Delphi auf, um von der Pythia Antworten auf existenzielle Fragen zu erhalten [9]. Sie betrafen das persönliche Wohlergehen, ebenso wie Fragen zu Krieg oder Frieden. Die Pythia machte ihre Aussagen in Trance und diese Aussagen wurden von Priestern bei den begüterten Klienten vielleicht noch einmal formuliert und interpretiert. Man darf darauf wetten, dass diese Beratung so angelegt war, dass die Priester später nicht regresspflichtig gemacht werden konnten. Krösus, der bekanntlich Auskunft zu den Chancen einer kriegerischen Unternehmung bekommen wollte, erhielt zur Antwort: „Wenn du den (Fluss) Halys überschreitest, wirst du ein großes Reich zerstören.“ Das tat er dann auch mit seinen Truppen und die Prophezeiung traf zu, nur war es leider das eigene Reich, das zerstört wurde. Die Ärmeren durften ihre Frage nur so stellen, dass sie mit Ja oder Nein beantwortet werden konnte. Für dieses Ja-Nein-Orakel griff die Pythia „in einen Behälter mit weißen und schwarzen Bohnen und nahm eine von ihnen heraus: Weiß bedeutete Ja, Schwarz Nein.“

Eine auf genetischen Erkenntnissen und mathematischen Regeln gegründete Risikoberechnung ist selbstverständlich anders einzuordnen als das Orakel einer von giftigen Dämpfen benebelten Pythia. Aber auch hier können Risikoangaben in einem Maße von unzutreffenden Voraussetzungen belastet sein, dass ihre Brauchbarkeit für existenzielle Entscheidungen von Ratsuchenden sehr fragwürdig wird. Damit eine Beratung den Bedürfnissen Ratsuchender gerecht

wird, kommt es nicht nur auf die formal richtige Berechnung von Risikoziffern an, die wir als selbstverständlich voraussetzen, sondern ebenso auf die zugrunde liegenden Hypothesen zu den Beziehungen zwischen dem Genotyp und dem Phänotyp (vgl. [Abb. 1](#) mit [Abb. 2](#)). In Zukunft werden bei multifaktoriellen Erkrankungen auch epigenetische Einflüsse in die Berechnung von Wahrscheinlichkeiten eingehen müssen, um zu verlässlichen A-posteriori-Risikoziffern zu gelangen, d. h. zu Risikoziffern die nicht einfach als durchschnittliches A-priori-Risiko aus der Erfassung vieler Familien mit erkrankten Mitgliedern errechnet werden, sondern die genetischen, epigenetischen, sowie die persönlichen und familiär bedingten Besonderheiten der Umwelt berücksichtigen. Noch immer fehlen schlüssige Modelle für die Wechselwirkungen der beteiligten genetischen, epigenetischen und umweltbedingten Faktoren und quantitative Daten aussagekräftige A-posteriori-Risikoberechnungen.

Die Grenzen einer Risikoquantifizierung müssen in einem Beratungsgespräch deutlich vermittelt werden. Anderenfalls besteht die Gefahr einer Überschätzung der Aussagekraft von Wahrscheinlichkeitsaussagen. Bei der Frage nach dem Wiederholungsrisiko für das gewünschte Kind eines Paares, bei dem ein oder beide Partner und/oder nahe Verwandte an einer multifaktoriellen Krankheit leiden, etwa aus dem schizophrenen Formenkreis, kann es prinzipiell unmöglich sein, das Risiko für den Einzelfall zu präzisieren, weil der Einfluss epigenetischer Faktoren selbst von Umwelteinflüssen abhängt, die bei der Risikovorhersage für das gewünschte Kind noch gar nicht absehbar sind. In nicht wenigen Fällen wird man als Beraterin oder Berater ehrlicherweise zugeben, dass die aktuell zur Verfügung stehenden diagnostischen Möglichkeiten erschöpft sind und man keine Möglichkeit zu differenzierteren Aussagen hat.

### Prädiktive Risikoziffern durch genetisches Screening

Die Möglichkeiten und Schwierigkeiten von Plänen zu einer möglichst umfassenden Risikovorhersage soll an einem

Paar verdeutlicht werden, das bereits vor der Zeugung wissen möchte, ob ein erkennbares und hohes genetisches Risiko für die Gesundheit des ersten Kindes besteht. Das Paar hat kein erkennbares Risiko, lässt aber zur Vorsicht eine möglichst große Zahl von Genloci daraufhin untersuchen, ob beide Partner an einem Locus oder mehreren Loci gemeinsam heterozygote Träger für eine Krankheit mit autosomal-rezessivem Erbgang sind [4]. Am umfassendsten wäre natürlich eine vollständige Genomsequenzierung und das wird – beim heutigen Verfall der Preise – zur realen Möglichkeit.

Wir sehen hier ab von der notwendigen Diskussion moralischer Dilemmata, die diese absehbare Zukunft der Human-genetik heraufbeschwört (vgl. [13]) und beschränken uns auf die Frage der Interpretation von Risikoziffern. In einigen Fällen wird sich die Beratungssituation nicht wesentlich ändern. Das ist beispielsweise dann der Fall, wenn durch die Genomsequenzierung herauskommt, dass bei einem Paar mit Kinderwunsch beide Partner am gleichen Locus heterozygote Mutationsträger für eine Mendelsche Krankheit mit einer beim heutigen Stand der Medizin infausten Prognose sind. Solche Paare werden sich häufig für eine Pränataldiagnostik und bei einem betroffenen Fetus für einen Schwangerschaftsabbruch entscheiden oder die seit kurzem auch in Deutschland bestehende Möglichkeit einer Präimplantationsdiagnostik in Anspruch nehmen wollen. Solche Gewissensentscheidungen sind ebenso zu respektieren wie die Entscheidung, auf Kinder zu verzichten, oder die Entscheidung, das Risiko der Geburt eines Kindes mit diesem Leiden auf sich zu nehmen [8].

Es gibt viele Erkrankungen, die zwar einem Mendelschen Erbgang folgen, bei denen die Ausprägung (Expressivität) des Krankheitsbilds jedoch sehr variabel ist bis hin zur ausbleibenden Manifestation (unvollständige Penetranz). In diesen Fällen können verschiedene Träger derselben Mutation schwer, leicht oder gar nicht erkrankt sein. Die Einordnung phänotypischer Besonderheiten in das Spektrum des noch Gesunden oder bereits Kranken kann auch von der persönlichen Lebenssicht sowohl der beratenden Person als auch der Ratsuchenden bestimmt sein.

Schon der formalgenetisch „einfach“ erscheinende Fall eines umfassenden Screenings auf Mendelsche Krankheiten ist problematisch genug. Sollte es im Rahmen der zukünftigen Entwicklung der prädiktiven Diagnostik sogar dazu kommen, dass das Genom von Individuen routinemäßig sequenziert wird, werden noch viel massivere Probleme auf die genetische Beratung zukommen. Je vollständiger das Genom gesunder Ratsuchender untersucht wird, desto mehr steht zu erwarten, dass Veränderungen aufgedeckt werden, über deren mögliche pathologische Auswirkungen wir nicht zuverlässig Bescheid wissen mit dem Ergebnis, dass Ratsuchende mit genetischen Risikoziffern konfrontiert werden, deren mögliche Bedeutung für ihre Zukunft ungewiss bleibt.

### „Gute“ Gene – „schlechte“ Gene: Schlagworte und ihre gefährlichen Folgen

In diesem Abschnitte wollen wir deutlich machen, warum der saloppe Gebrauch von Begriffspaaren wie „nützlich/schädlich“, „gut/schlecht“, „gesund/krank“ in Hinblick auf mutierte Gene bzw. Allele, die eine Gewissheit oder zumindest ein Risiko für schwere Erkrankungen mit sich bringen, aus guten humangenetischen Gründen fehl am Platz ist. Auf den ersten Blick mögen solche Begriffe bei einer Aufklärung von Menschen, die über kein fundiertes humangenetisches Vorwissen verfügen, angezeigt erscheinen. Die Verwendung der humangenetischen Fachsprache erlaube es zwar, so könnte man vorbringen, einen Sachverhalt präzise darzustellen, solches Fachchinesisch bleibe aber für Fachfremde weithin unverständlich und könne gerade deshalb zu Missverständnissen und Missdeutungen des Sachverhalts führen. Auch der vorliegende Text setzt umfangreiches Vorwissen voraus und ist bei allem Bemühen um Verständlichkeit nicht für Laien ohne humangenetisches Vorwissen geschrieben. Dagegen kann jeder Mensch mit den Kategorien gut und schlecht etwas anfangen. Dementsprechend könnte man folgern, dass die Einordnung von Genen bzw. ihren Allelen, um die es bei diesem Sachverhalt geht, als „gute“ oder „schlechte“ Ge-

ne, vielleicht etwas zu simplifizierend ist, aber den Sachverhalt, um den es in einem Beratungsgespräch geht, doch auf den Punkt bringt.

Vor etwa zehn Jahren veröffentlichte Jim Watson einen Aufsatz mit dem Titel „Gute Gene, schlechte Gene: worin besteht der richtige Weg, die Tragödie genetischer Krankheiten zu bekämpfen?“ [25]. Schlechte Gene, lesen wir dort, spielen bei fast jeder bedeutsamen, menschlichen Krankheit, wie Diabetes mellitus, Krebs und Asthma eine große Rolle. Es gehe darum, den Wirkungen dieser schlechten Gene durch die Einführung guter Gene in Zellen des Patienten und durch maßgeschneiderte Medikamente entgegenzuwirken oder auch die Existenz eines genetisch behinderten Feten zu beenden („terminating the existence of a genetically disabled child“). Ein solches Verhalten wäre unvergleichlich viel einfühlsamer („incomparably more passionate“) als es zuzulassen, dass ein Kind tragisch behindert („tragically impaired“) auf die Welt kommt. Watson tritt dafür ein, dass in solchen Situationen die werdende Mutter die Autorität für die Entscheidung zum Schwangerschaftsabbruch erhält. Niemand habe ihr da hineinzureden. Die Abwägung zwischen dem Schutz des werdenden Lebens und dem Freiraum der Gewissensentscheidung von prospektiven Eltern, die im Rahmen einer genetischen Beratung den Entschluss zu einer PID oder zur Beendigung einer Schwangerschaft nach einer pränatalen Diagnostik führen können, bewegt die Gesellschaft [8].

Wie bei jeder medizinischen Aufklärung kommt es auch bei humangenetischer Aufklärung auf mitfühlende Behutsamkeit an, wenn Diagnosen und belastende Prognosen mitgeteilt und erläutert werden. Die Sprache, mit der Risikoziffern kommentiert werden, muss dem Ziel dienen, Ratsuchende davor zu bewahren, sich als Träger „schlechter“ Gene als Person „minderwertig“, möglicherweise sogar schuldig für solche „Minderwertigkeit“ zu fühlen. Um dieses Ziel zu erreichen, sollten in der genetischen Beratung zwei Gesichtspunkte deutlich werden.

1. Gene werden jedem Menschen durch die Zufälligkeiten der Meiose zuge-

teilt.  
2. Ratsuchende müssen sich darauf verlassen können, dass Risiken in einer sachlich zutreffenden und ausgewogenen Weise dargestellt werden. Niemand ist gern der Überbringer einer schlechten Botschaft. Das gilt natürlich auch für genetische Berater und birgt die Gefahr, Risiken zu verharmlosen.

Die Verwendung von Begriffspaaren wie gut/schlecht usw. ist auf der Ebene von Genen und Genwirkungen sachlich falsch (dazu weiter unten) und politisch gefährlich [7]. Mit dieser Sprachregelung wurden in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts eugenische Utopien befördert, denen zufolge Menschen mit „schlechten“ oder „kranken“ Erbanlagen von der Fortpflanzung abzuraten sei (negative Eugenik) und eine stärkere Vermehrung von Menschen mit „guten“ Erbanlagen erreicht werden soll (positive Eugenik, [7, 10]). Als Francis Galton, ein Vetter Charles Darwins und überzeugter Verfechter der natürlichen Selektion, den Begriff Eugenik etablierte, wusste er nichts von Mendels Resultaten. Ein interessanter Aspekt der Geschichte der Eugenik, das sei nebenbei bemerkt, ist die Tatsache, dass die Darwinisten eine mögliche Verknüpfung zwischen der Mendelschen Vererbungstheorie und Darwins Theorie der natürlichen Selektion zunächst vehement ablehnten. Die drastischen Beispiele, die Mendel und seine Nachfolger, für Unterschiede des Phänotyps als Resultat einer monogenen Vererbung lieferten, schienen den Darwinisten viel zu grob, um damit Feinheiten der Adaptation durch natürliche Selektion zu erklären. Diese uns heute selbstverständliche Zusammenschau wurde erst in der neodarwinistischen Synthese während der 1930er-Jahre erreicht. Schon in der Weimarer Zeit verschärfte sich das Reden über „gesunde“ oder „kranke“ Gene zur unheilvollen Sprache vom „hoch- oder minderwertigen“ Erbgut. Wer „minderwertiges“ Erbgut hatte, wurde als „minderwertiger“ Mensch gebrandmarkt mit den Folgen einer Zwangssterilisierung (in vielen Ländern) und schließlich der Ermordung solcher gebrandmarkter Menschen im Dritten Reich. Die eugenisch orientierten Vererbungsforscher



in den 1920er- und 1930er-Jahren hatten recht mit der Annahme, dass eine ungebremste Zunahme schädlicher Mutationen in einer Population schließlich zu ihrem Untergang führen muss. Doch ihre Behauptung, dass der Niedergang der Menschheit ohne umfangreiche Maßnahmen einer negativen Eugenik wenigstens in den Industriestaaten unausweichlich sei, beruhte auf zwei fehlerhaften Annahmen. Einmal überschätzten die Eugeniker massiv die Fortschritte der Hygiene und Medizin und glaubten, die natürliche Selektion sei durch diese Errungenschaften bereits weitgehend außer Kraft gesetzt. Zum anderen unterschätzten sie die funktionelle Robustheit des menschlichen Genoms gegenüber schädlichen Mutationen. Vom Ausmaß genetischer Redundanz hatten die damaligen Vererbungsforscher noch keine Vorstellung.

Warum ist es sachlich irreführend, von „guten“ oder „schlechten“ Genen zu reden? Zur Verteidigung dieses Sprachgebrauchs ließe sich Folgendes anführen: Es ist liegt in der Natur von Mutationen, dass neue Mutationen in der Regel nachteilig sind und durch Selektion wieder eliminiert werden. Die Mutation, die zur Hutchinson-Gilford-Progerie führt, ist ein Beispiel für eine mit Sicherheit ausschließlich nachteilige Mutation. Ginge es bei der Analyse genetischer Ursachen nur um solche Mutationen, dann wäre in der Tat nichts dagegen einzuwenden, umgangssprachlich von schlechten Genen zu reden. Eugeniker wie der Nobelpreisträger Hermann Joseph Muller verstanden unter der genetischen Bürde die Akkumulation ausschließlich negativ zu bewertender Mutationen [20]. Muller war erschüttert vom Missbrauch („excess“) der Eugenik im Dritten Reich, fand aber, die von ihm selbst propagierte Eugenik sei dennoch „by no means all dead and buried yet.“<sup>1</sup> 1950 betonte Muller

<sup>1</sup> „[W]e must be careful not to be panicked into throwing away the wheat with the chaff. It is the present writer's considered opinion that eugenics, in the better sense of the term, „the social direction of human evolution,“ is a most profound and important subject and that it will in due time be worked on seriously, not in a spirit of ill-considered partisanship and prejudice, but in one of scientific objectivity combined with social consciousness. Moreover, the effec-

als erster Präsident der American Society of Human Genetics, eine zukünftige Verbesserung der Diagnose und Behandlung genetisch bedingter Erkrankungen genüge nicht, denn die dafür verantwortlichen Gene würden an zukünftige Generationen weitergegeben<sup>2</sup>. „[M]ay we not confidently expect that, with continued advances in general technology, living standards and medicine, the genetic burden will be further lightened and kept very small indeed?“

Die Verwirklichung von Mullers Vision einer generellen Verringerung der Frequenzen „schädlicher“ Gene in einer menschlichen Population ließe sich aber nur erreichen, wenn ein Staat sich anmaßen würde, die Fortpflanzung mit Zwangsmaßnahmen umfassend und über viele Generationen zu steuern. Mullers Vorstellung, negative Eugenik sei durch freiwillig akzeptierten Verzicht auf Kinder und positive Eugenik mit Hilfe von Samenbanken genetisch herausragender Individuen zu verwirklichen, erscheint im Rückblick geradezu unglaublich naiv. Dass Muller auch nach dem Zweiten Weltkrieg seinen Einfluss für solche Ziele geltend machte, lässt sich nur damit entschuldigen, dass er wie andere Eugeniker seiner Zeit glaubte, ohne Eugenik müsse es zu einer ungebremsten, raschen Zunahme schädlicher Mutationen im menschlichen Genpool kommen. In dieser ideologisch aufgeheizten Vorstellung sahen sich nicht wenige Eugeniker, darunter führende deutsche Vererbungsforscher wie Fritz Lenz und Ernst Rüdin, zur Rettung der Menschheit vor dem genetisch bedingten Untergang aufgerufen. Inzwischen hat sich das Verständnis der genetischen Bürde gewandelt und dieser Wandel enthält

„...tive recognition of either especially detrimental or especially valuable genes is by no means so impossible as some objectors have claimed-if it were, no natural or artificial selection could ever have succeeded.“ [20]

<sup>2</sup> „The great trouble with this method is that if (as today) it is unaccompanied by artificial selection it passes down to an indefinite number of future generations the burden that it has spared the treated generation itself. Of course these later generations can be treated in turn. But each successive generation will have not only the mutant genes which have in this way been passed along to it but also its own new crop of mutations.“ [21]

die stärksten Argumente, warum Begriffe, die auf der Ebene des Phänotyps passend sind, auf Ebene der Gene in die Irre führen. Diesem Verständnis zufolge ist die genetische Bürde eine unausweichliche Konsequenz der Evolution und – entgegen Mullers Verständnis – ist sie nicht ausschließlich nachteilig, sondern sie hat ihren eigenen positiven Wert<sup>3</sup>.

Schon bei Mendelschen Vererbungsgängen kennen wir Krankheiten wie die Sichelzellanämie und die Thalassämien, bei denen die zugrunde liegende Mutation nicht einfach als nur krankmachend abqualifiziert werden kann, weil die Heterozygoten Selektionsvorteile aufgrund ihrer natürlichen Resistenz gegen *Malaria tropica* haben. Diese Beispiele sind vermutlich nur die heute schon bekannte Spitze einer noch weitgehend unbekannt, sehr großen Zahl genetischer Besonderheiten, die einerseits Nachteile, andererseits auch Vorteile für Betroffene selbst oder jedenfalls für ihre Verwandten bieten. Gene und ihre allelischen Modifikationen haben typischerweise vielfältige (pleiotrope) Auswirkungen auf den Phänotyp. Ein Satz von Allelen unterschiedlicher Gene (oder vorsichtiger unterschiedlicher DNA-Abschnitte mit funktionellen Auswirkungen) kann zur genetischen Disposition für eine bestimmte, multifaktorielle Erkrankung führen, aber die beteiligten Allele mögen beim gleichen Individuum oder bei einem anderen Individuum in einem anderen genetischen Kon-

<sup>3</sup> „Alle natürlichen Populationen sind genetisch heterogen. Mutierte Gene mit deutlichem, nachteiligem Effekt sind ein Teil der genetischen Variabilität. Das gilt insbesondere für mutierte Gene, die in der Population erhalten werden, weil sie aus diesem oder jenem Grund die Fitness ihrer heterozygoten Träger erhöhen. Diese mutierten Gene werden kollektiv als „genetische Bürde“ einer Population bezeichnet. Zu jeder Zeit bedeutet der Besitz von einer Vielfalt an Allelen innerhalb einer Population genetisches Leiden für verschiedene Mitglieder dieser Population. Auf weite Sicht befähigt das Vorhandensein von einer Vielfalt von Allelen innerhalb einer Population diese adaptiv auf die sich ständig ändernde Umwelt zu reagieren. Die Möglichkeit zur Evolution bedarf der genetischen Bürde. Die manifestierte Bürde stellt unter diesen Gesichtspunkten den Beitrag dar, den jede Generation für das leisten muß, was Haldane (1957) die ‚Kosten der natürlichen Selektion‘ genannt hat.“ [24]

text durchaus auch gesundheitliche Vorteile haben. Selbst wenn wir davon ausgehen, dass ein Individuum, das die maximale Zahl aller für eine schwere Krankheit disponierender Allele erbt, ein hohes Risiko für diese Krankheit hat und mögliche gesundheitliche Vorteile demgegenüber nicht ins Gewicht fallen, könnte es doch sein, dass wesentliche Vorteile bei anderen Individuen bestehen, die nur einen Teil der disponierenden Allele ererbt haben. Falls diese Hypothese zutrifft, ergeben sich ganz außerordentliche Schwierigkeiten der Bewertung für alle Allele, die bereits seit vielen Generationen im Genpool einer Bevölkerung verankert sind. Ihre Häufigkeit mag zwar Folge eines Flaschenhalseffekts („bottleneck“) sein, bei der eine kleine Gründerpopulation stark expandiert ist. Im Rahmen einer solchen Expansion mögen auch Allele und seltene Mutationen vermehrt worden sein, die eigentlich nur nachteilig sind. Bis zum Beweis des Gegenteils scheint es uns jedoch näherliegend anzunehmen, dass die Frequenz solcher Allele durch selektive Vor- und Nachteile bedingt ist. Im Hinblick auf ihre zu Krankheiten disponierenden Eigenschaften stellen solche Allele eine genetische Bürde dar. Solange wir nur auf diese Krankheiten schauen, würden wir es am liebsten sehen, wenn diese Bürde verschwinden würde. Aber diese Sicht ist einseitig und übersieht aus Unkenntnis möglicherweise vorteilhafte Aspekte der genetischen Bürde. Selbst wenn es durch die Entfernung der für eine bestimmte genetische Disposition verantwortlichen Allele gelingen würde, die Häufigkeit einer bestimmten multifaktoriellen Erkrankung stark zu reduzieren, wissen wir nicht, welche anderen, möglicherweise massiven gesundheitlichen Nachteile dadurch eintreten können.

Mit diesen Überlegungen wollen wir keinesfalls andeuten, dass – abgesehen von Neumutationen, die immer wieder unvermeidlich auftreten und Krankheiten verursachen – die meisten der im Genpool der Menschheit seit vielen Generationen verankerten Allele im Grunde doch ganz überwiegend „gute“ Allele seien. Auch wenn sie in einem adaptiven Sinn neben nachteiligen auch vorteilhafte Wirkungen haben, behalten Allele, die im Verein mit Allelen weiterer Loci zu schweren,

multifaktoriellen Krankheiten disponieren, ihre von den Betroffenen schmerzlich gespürte Bürde. Stellen wir uns vor, wir selbst oder nahe Verwandte seien von einer psychiatrischen Krankheit betroffen. Die Bürde, die wir zu tragen hätten – einige Leser werden sagen: in unserer Familie zu tragen haben – kann und darf nicht schöneredet werden. Eine Depression, die nach immer wiederkehrenden Schüben einen Menschen in den Suizid treibt, ist eine menschliche Tragödie. Die Behauptung, dass die an der genetischen Disposition beteiligten Allele möglicherweise unter anderen Umweltbedingungen oder – bei anderen Menschen – in verminderter Anzahl und/oder in einem anderen genetischen Kontext auch Vorteile haben, mindert das Leiden Betroffener und ihrer Angehörigen nicht. Betrachten wir noch einmal, um ein einfacheres Beispiel zu nehmen, Mendelsche Krankheiten mit einem Heterozygotenvorteil: Ein Mensch im terminalen Stadium einer Sichelzellanämie oder einer Thalassämie kann keinen Trost darin erblicken, dass seine Vorfahren als heterozygote Genträger besser vor einem tödlichen Verlauf der Malaria geschützt waren. Psychiatrische Erkrankungen gehen über die genannten Beispiele von Heterozygotenvorteilen in einem wesentlichen Aspekt hinaus. Stellen wir uns vor, alle an der genetischen Disposition für Depressionen und Schizophrenien beteiligten Allele wären wundersam mit einem Schlag aus dem menschlichen Genpool entfernt. Was wären die Folgen? Wir wissen es nicht, aber es könnte sein, dass einer von solchen Risiken befreiten Menschheit auch produktive, seelisch-geistige Fähigkeiten fehlen würden, die wir keinesfalls aufgeben möchten.

Aus den genannten Gründen wäre es gerade in einer Phase, in der die Gesamtsequenzierung der Genome von Individuen technisch und finanziell immer realistischer wird, fatal, wenn Ratsuchenden als Ergebnis solcher Analysen ihr Spektrum genetischer Befunde als Liste „guter“ und „schlechter“ Gene vorgeführt würde. Diese Gefahr besteht akut im Hinblick auf die Gründung von Firmen in den USA, die genetische Tests ohne fachlich qualifizierte, individuelle Beratung als sog. „Direct-to-Consumer-Tests“ (DTC) anbieten. Im

„Advisory Board“ solcher Firmen finden sich Namen hoch angesehener amerikanischer Humangenetiker. Der Fragesteller braucht nur etwas Speichel in einem von der Firma bereitgestellten Röhrchen einzuschicken und erhält nach kurzer Zeit Auskünfte, einerseits ob er etwa heterozygoter Genträger für eine Vielzahl Mendelscher Erkrankungen ist, andererseits wie es um seine spezifischen Risiken bestellt ist, im weiteren Verlauf seines Lebens an bestimmten multifaktoriellen Krankheiten zu leiden. Dieses persönliche Risikoprofil soll es ihm ermöglichen, Maßnahmen zu ergreifen, durch die das Risiko der Erkrankung gemindert oder zumindest eine frühe Diagnose mit besseren Behandlungschancen erreicht werden kann. Beispielsweise wird von einer DTC-Firma bei einem erhöhten Risiko für einen Herzinfarkt eine Ernährung mit mehr Omega-3-Fettsäuren empfohlen. Solche Empfehlungen sind nicht nur im Hinblick auf ihre tatsächliche Wirksamkeit fragwürdig, sie sind auch im Hinblick auf die Interessen eines Milliarden Dollar umsetzenden Markts für Nahrungsergänzungsmittel bedenklich, der solche Empfehlungen massiv bewerben wird.

Die Beurteilung dieser Entwicklung fällt sehr verschieden aus. Im November 2010 hat eine von mehreren deutschen Wissenschaftsakademien eingesetzte, interdisziplinäre Arbeitsgruppe folgende Stellungnahme abgegeben [1]: „Genetische Tests, wie sie gegenwärtig direkt über das Internet angeboten werden – haben größtenteils eine unsichere wissenschaftliche Grundlage und erfüllen in der Regel nicht die Anforderungen einer angemessenen genetischen Beratung. DTC-Tests sollten nicht zugelassen werden, weil sie die Anforderungen an eine medizinisch und ethisch akzeptable, prädiktive genetische Diagnostik nicht erfüllen.“ Diese Beurteilung führte zu der Empfehlung, DTC-Tests in Deutschland nicht zuzulassen. Zur personalisierten Medizin der Zukunft gehört bei mündigen Bürgern, soweit sie das wollen, auch das Wissen um ihre krankheitsrelevanten genetischen und epigenetischen Besonderheiten. Man kann Menschen nicht davon abhalten, sich persönliche genetische Informationen über das Internet zu besorgen. Man sollte das auch gar nicht versu-

chen. Es geht um den politischen Willen, die Voraussetzungen für eine hoch qualifizierte, in jeder Weise freiwillige Beratung zu sichern, die von der Bevölkerung akzeptiert wird, weil sie offenkundig den Bürgern als Individuen dient. Zu den Aufgaben der politischen Gestaltung auf diesem Gebiet zählt, das Recht auf Nichtwissen zu schützen und den Missbrauch genetischer und epigenetischer Informationen zu verhindern.

Im Gegensatz dazu vertritt Francis S. Collins, der seit 1993 als Direktor des National Human Genome Research Institute das öffentlich finanzierte Humangenomprojekt geleitet hat und 2009 von Präsident Obama zum Direktor der National Institutes of Health berufen wurde, eine uneingeschränkt positiv gestimmte Sicht genomweiter Sequenzanalysen von Individuen als Teil seiner Vision einer zukünftigen, personalisierten Medizin („The Language of Life – DNA and the Revolution in personalized Medicine“ (deutsche Übersetzung 2011: „Meine Gene – mein Leben: Auf dem Weg zur personalisierten Medizin“).

*„Ihre korrekt entschlüsselte DNA-Sequenz wird bald zum dauernden Teil Ihrer elektronisch gespeicherten Patientenakte werden. Sie wird von medizinischen Fachleuten genutzt werden, um vielfältige Entscheidungen zu treffen zum diagnostischen Vorgehen, zur Verschreibung von Medikamenten und zur Prävention von Krankheiten.“*  
... *„Wenn Sie krank werden, werden die therapeutischen Optionen effektiver sein und weniger Nebenwirkungen haben als die Behandlungsmöglichkeiten, die es noch vor wenigen Jahren gab. Viele beruhen auf dem neuen Verständnis des menschlichen Genoms. Neue Therapien beruhen auf der Gabe von neuen Medikamenten, aber einige auch auf Gentherapien, bei denen das Gen selbst zum Medikament wird. Zu den Möglichkeiten gehören auch Zelltherapien. Sie beruhen auf der Möglichkeit, Ihre eigenen Haut- oder Blutzellen zu entnehmen und sie zu Zelltypen zu differenzieren, die sie benötigen, beispielsweise in Ihrer Bauchspeicheldrüse beim Diabetes oder in Ihrem Gehirn bei der Parkinsonschen Krankheit.“*  
(Übersetzung durch die Verfasser)

Die unterschiedliche Einschätzung von Risiken und Nebenwirkungen der DTC-

Tests in den USA und Deutschland hat kulturelle und historische Wurzeln. Sachlich unbestreitbar sind die enormen Schwierigkeiten, die einer Ermittlung individuell aussagekräftiger A-posteriori-Risikoziffern bei multifaktoriellen Krankheiten entgegenstehen. Das gilt noch mehr für ihre angemessene Interpretation. Um dieser Tatsache im Sinne guter humangenetischer und zukünftig auch mehr und mehr epigenetischer Aufklärung gerecht zu werden, ist eine hoch qualifizierte Beratung unverzichtbar. Sie muss schon vor der Entscheidung zu genetischen Analysen, die in naher Zukunft vielleicht bis zur Sequenzierung des gesamten Genoms bei Rat suchenden Menschen oder sogar Feten reichen, gewährleistet werden und diese Beratung muss auch für die Interpretation der Resultate gesichert sein. Sie benötigt das persönliche Gespräch, das durch ein Telefonat in aller Regel nicht ersetzt werden kann. Sie kann keinesfalls dadurch erreicht werden, dass Ratsuchenden für die Interpretation ihrer Analyseergebnisse nur Webseiten der Anbieter von DTC-Tests mitgeteilt werden.

Diese Forderung ergibt sich sachlich sowohl aus der Komplexität von Genotyp-Phänotyp-Beziehungen (■ **Abb. 2**) als auch aus der anhaltenden Unsicherheit einer personalisierten Risikobewertung bei vielen Mendelschen Erkrankungen (Stichwort: genetischer Kontext, s. Abschnitt „Grenzen von Risiko einschätzungen bei monogen erblichen Krankheiten“) und allen multifaktoriellen Krankheiten. Welche gesundheits- oder auch krankheitsfördernde Wirkungen ein bestimmtes mutiertes Gen oder ein bestimmtes Allel bei einem bestimmten Menschen hat, lässt sich in der Regel nicht beurteilen, wenn man die DNA-Sequenz isoliert für sich betrachtet. Die Auswirkungen können wesentlich von den Allelen vieler anderer Gene seines Genoms abhängen, sowie von vielfältigen Einflüssen der Umwelt und ihren meist unbekanntem epigenetischen Folgen. Die Auswirkungen eines bestimmten Allels können für ein Individuum in einem bestimmten genetischen und umweltabhängigen Kontext vorteilhaft, in einem anderen Kontext neutral oder nachteilig sein. Gene wirken in Netzwerken, die wir auch heute zumeist noch kaum oder gar nicht verstehen. Die vielfältigen Wirkungen die-

ser Netzwerke gilt es aufzuklären, wenn wir ihre Einflüsse auf Gesundheit und Krankheit verstehen wollen. Über dieses Wissen verfügen wir jedenfalls heute und in absehbarer Zukunft nicht. Natürliche Selektion, ethnische Wanderungsbewegungen, die immer schon stattgefunden haben, das Fortpflanzungsverhalten der Allgemeinbevölkerung sind die Prozesse, die auch in Zukunft zu „natürlichen“ Verschiebung von Allelfrequenzen führen werden. Die Evolution geht weiter.

In einzelnen Fällen mag es dazu kommen, dass die populationsweite Durchführung von prädiktiven Gentests und die Inanspruchnahme von pränataler genetischer Diagnostik zur Verringerung der Frequenzen für einzelne Genotypen beiträgt. Ein Beispiel dafür ist das in Zypern durchgeführte Screening zur Erfassung von gesunden, heterozygoten Trägern des mutierten Gens, das bei homozygoten Menschen zur  $\beta$ -Thalassämie führt [23]. Der Selektionsdruck durch die Malaria tropica hat dazu geführt, dass einer von sieben Zyprioten Mutationsträger ist und dadurch vor Malaria einigermaßen geschützt ist. In einer Bevölkerung, der dieser Zusammenhang nicht bewusst war, bedeutete die Erkrankung eines Familienmitglieds auch für gesunde Verwandte ein Stigma, das die Heiratschancen aller Familienangehörigen verminderte und darum soweit wie möglich verschwiegen wurde. Zypern wurde zum Modellfall für die gesellschaftlichen Implikationen und ethischen Probleme eines genetischen Screeningprogramms. Vor Einführung des Programms wurden in Zypern jährlich etwa 60 Kinder mit dieser schweren Erkrankung geboren. Danach ist diese Zahl stark gefallen. Früher starben die Patienten bereits in den ersten Lebensjahren, heute ist die  $\beta$ -Thalassämie eine zunehmend behandelbare Krankheit geworden. Die Therapie ist aber so teuer, dass Zypern sich eine optimale Therapie einer wachsenden Zahl von lange überlebenden Erkrankten finanziell nicht leisten kann. Die Teilnahme am Screening ist im türkischen Zypern verpflichtend, die Inanspruchnahme einer vorgeburtlichen Diagnostik dagegen nicht. Die meisten heterozygoten Elternpaare entscheiden sich für eine Pränataldiagnostik und ggf. auch für einen Schwangerschaftsabbruch. Auch die grundsätz-

lich gegen Schwangerschaftsabbrüche eingestellte orthodoxe Kirche verweigert sich nicht dieser Realität, bei der es um Abwägungen zwischen dem Lebensschutz von Feten, der Vermeidung von Leid und der allgemeinen Wohlfahrt des Landes geht [23]. Verglichen mit den oben genannten Prozessen der natürlichen Evolution sind Effekte einer solchen „negativen“ Neo-Eugenik auf den Gen-Pool einer Bevölkerung gering zu veranschlagen. Für die Durchführung einer „positiven“ Neo-Eugenik fehlt es ganz massiv an Grundlagewissen und technisch-manipulativen Fähigkeiten. Solche Risikoszenarien sind vielleicht ein spannendes Thema in Zukunftsromanen, für die gesellschaftliche Praxis sind sie heute und in absehbarer Zukunft irrelevant.

Vorstellungen einer Neo-Eugenik spielen in der Praxis der heutigen humangenetischen Beratung in Deutschland keine Rolle. Diese Praxis zielt auf eine nichtdirektive Beratung ab, die einen Beitrag zu einer persönlich verantwortbaren Entscheidung eines von Ratsuchenden vorgestellten Problems liefern soll. Ihr Ziel ist Lebenshilfe und sie verfolgt ausdrücklich keine populationsgenetischen Ziele. Es ist darum sachlich verfehlt, wenn die heutige Humangenetik unter den Generalverdacht eugenischer Zielsetzungen gestellt wird. Wer eine vorgeburtliche Diagnostik mit dem möglichen Resultat eines Schwangerschaftsabbruchs oder bei der konkreten Gefahr schwerer Mendelscher Krankheiten die Möglichkeit einer Präimplantationsdiagnostik befürwortet, will nicht das Erbgut der Bevölkerung „gesund“ lassen, sondern zur Lösung existenzieller Probleme von Ratsuchenden beitragen [8].

Dennoch besteht im weltweiten Maßstab die Gefahr, dass Eugenik durch politische Maßnahmen zur Gesundheitsvorsorge in einer Bevölkerung wieder hoffähig wird, v. a. dann, wenn eine Gesellschaft und ihre politische Führung als Folge mangelnder humangenetischer Aufklärung weiter im überholten mendelistischen Denkraum der Eugenik vor dem Zweiten Weltkrieg verharren. Deshalb müssen sich gerade professionelle Beraterinnen und Berater vor simplifizierenden Erklärungen hüten, die diesen Denkraum ungewollt perpetuieren. Begriffe wie „gute“ und „schlech-

te“ Gene sind ganz offenkundig geeignet, Menschen mit „schlechten“ Genen auszugrenzen, und können dazu beitragen, die Pandora'sche Box einer Neo-Eugenik zu öffnen. Wenn bestimmte Umweltfaktoren für alle oder einzelne Menschen ungesund sind, sollten diese Faktoren und nicht die angeblich „schlechten“ Gene eliminiert werden. Nicht zuletzt ist es für diejenigen, die sich als Träger „guter“ Gene empfinden, wichtig zu verstehen, dass jeder Mensch Träger von unvermeidbaren, genetischen Bürden ist. Das optimale menschliche Genom, demgegenüber alle anderen menschlichen Genome als Minusvarianten zu bezeichnen wären, kann es aus evolutionsbiologischer Sicht nicht geben. Wie wir gesehen haben (s. Abschnitt „Grenzen der Risikoeinschätzung bei multifaktoriellen Krankheiten“), ist es schon im Hinblick auf eine bestimmte gesunde Person aus einer von einer multifaktoriellen Erkrankung betroffenen Familie heute (noch nicht?) möglich, ein persönliches Risiko für das Auftreten dieser Erkrankung verlässlich zu berechnen, selbst dann, wenn diese Prognose auf der Basis aller zur Zeit bereits bekannten zu dieser Krankheit disponierenden Allele gestellt wird. Noch weniger tragfähig sind die verfügbaren, wissenschaftlichen Grundlagen, um ein A-posteriori-Erkrankungsrisiko für zukünftige Kinder von Ratsuchenden genauer einzuschätzen. Ein Mensch, der beispielsweise an einer paranoiden, schizophrenen Psychose leidet, mag aus Krankheitsgründen durch die Betreuung eigener Kinder überfordert sein. Ihm wegen seiner „schlechten“ Gene von der Fortpflanzung abzuraten, wäre bei den fehlenden Kenntnissen von den pleiotropen, vermutlich selektiv nicht nur nachteiligen, sondern auch vorteilhaften Wirkungen der disponierenden Allele ein Rückfall in überholte eugenische Denkmuster.

### Heritabilitätskoeffizient: ein oft missverständliches Maß zur Schätzung der relativen Einflüsse von Genen und Umwelt

Schon während der Hochphase des Mendelismus in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurden statistische Verfahren entwickelt, mit deren Hilfe man heraus-

finden wollte, in welchem Umfang bestimmte Eigenschaften durch Erbe und Umwelt, in der dieser Mensch lebt, bestimmt werden. Dazu wurden Zwillingsuntersuchungen bei einer unüberschaubaren Anzahl von Merkmalen durchgeführt, von der Anfälligkeit für Tuberkulose bis zur Neigung zur Kriminalität. Das Ergebnis solcher Heritabilitätsstudien wird in einem Heritabilitätskoeffizienten zusammengefasst, dessen Wert zwischen 0 und 1 liegt (s. unten). In der heutigen genetischen Beratung spielt dieser Koeffizient keine Rolle. Aber bei einer Betrachtung der Grenzen der Quantifizierbarkeit genetischer Risiken darf eine Erörterung der Ziele und Grenzen von Heritabilitätsstudien aus zwei Gründen nicht fehlen, einmal spielten derartige Untersuchungen früher eine große Rolle bei dem Versuch, eugenische Maßnahmen wissenschaftlich zu begründen, zum anderen wird der Begriff der Heritabilität auch heute noch immer wieder missverstanden<sup>4</sup>.

In wissenschaftlicher Terminologie handelt es sich bei der Schätzung des Heritabilitätskoeffizienten  $h^2$  darum, in einer untersuchten Population den prozentualen Anteil der genetischen Variabilität ( $V_{\text{GEN}}$ ) an der Gesamtvariabilität ( $V_{\text{GESAMT}}$ ) eines Phänotyps zu ermitteln, in dem sich verschiedene Individuen quantitativ unterscheiden. Bei der Heritabilität im „engeren Sinne“ nimmt man vereinfachend an, dass jedes Allel mit gleichem Gewicht zur Variabilität beiträgt. Die Heritabilität ist also ein Quotient, der an einer Population erhoben wird:

<sup>4</sup> In einem 2001 auf der Jahresversammlung der deutschen Bischöfe gehaltenen Grundsatzreferat zu den gegenwärtigen bioethischen Problemen zitierte Kardinal Karl Lehmann einen bekannten deutschen Genforscher mit folgender einem Zeitungsinterview entnommener Aussage: „Jeder Mensch ist unterschiedlich und er wird es bleiben. Das genetische Material ist ja nur bedingt dafür verantwortlich, was später die Persönlichkeit ausmacht: Grob geschätzt sind vielleicht 50% eines Menschen von seinen Genen beeinflusst, 25% können etwa von seiner Umwelt und 25% durch sein eigenes Zutun bestimmt sein.“ [18] Der Kardinal spricht von einem Menschen, will aber gewiss nicht sagen, dass sich eigenes Zutun bestenfalls zu einem Viertel auf Eigenschaften der Persönlichkeit, wie z. B. die Fähigkeit zu ethisch verantworteten Entscheidungen, auswirkt.

$$V_{\text{GESAMT}} = V_{\text{GEN}} + V_{\text{U}} + V_{\text{M}}$$

$V_{\text{GESAMT}}$ : gesamte phänotypische Varianz des Merkmals in der Population

$V_{\text{GEN}}$ : durch additive genetische Einflüsse in der untersuchten Population bedingte Varianz des phänotypischen Merkmals; z. B. bestimmt durch die Untersuchung von ein- und zweieiigen Zwillingen

$V_{\text{U}}$ : durch systematische Umwelteinflüsse auf die Population bedingte Varianz

$V_{\text{M}}$ : durch Messfehler bedingte Varianz

Die Vorstellung nur additiver Genwirkungen ist sicher zu einfach. Der Beitrag eines einzelnen Allels bzw. Genotyps an der Ausbildung eines Phänotyps wird unterschiedlich sein bis hin zu Dominanzeffekten. Außerdem gibt es Genotyp-Genotyp-Wechselwirkungen (Epistase), Genotyp-Umwelt-Wechselwirkung und epigenetische Effekte. Diese Einflüsse lassen sich modellhaft berücksichtigen (z. B. [5]). Eine besondere Schwierigkeit bei Bestimmung der Heritabilität menschlicher Eigenschaften besteht darin, dass diese Eigenschaften auf Wechselwirkungen genetischer und umweltbe-

dingter Einflüsse beruhen, die bestenfalls in ersten Ansätzen oder auch gar nicht verstanden werden. Direkte Messungen der Varianz dieser Einflüsse sind, wenn überhaupt, nur in einem sehr eingeschränkten Maß möglich. Als Ersatz wurden im 20. Jahrhundert immer wieder Abschätzungen von  $h^2$  auf der Basis von Zwillingsuntersuchungen für die verschiedensten menschlichen Eigenschaften versucht, von der Körpergröße und kognitiven Fähigkeiten bis hin zu kriminellen Neigungen. Im Hinblick auf die dabei ebenfalls immer wiederkehrenden Missverständnisse in der öffentlichen Debatte der für  $h^2$  bestimmten Werte kann man die Grenzen der auf diesen Schätzungen beruhenden Aussagen zur Heritabilität nicht genug betonen:

1. Der Heritabilitätskoeffizient  $h^2$  macht eine Aussage zur Abschätzung eines erblichen Anteils an einem Phänotyp auf Bevölkerungsebene. Über den relativen Einfluss von Faktoren bei der Ausprägung eines bestimmten phänotypischen Merkmals bei einem einzelnen Menschen sagt der Heritabilitätskoeffizient überhaupt nichts aus.
2. Es handelt sich bei  $h^2$  um einen Quotienten, der sich mit der Zeit verändern kann. In die Berechnung dieses Quotienten gehen die Varianzen von Messwerten, also die Abweichungen der Einzelwerte vom Durchschnitt, nicht absolute Messwerte ein. Ein hoher Wert für  $h^2$ , sogar der Maximalwert 1, der in der Realität kaum zu erwarten ist, bedeutet nicht, dass Umweltfaktoren bei der Ausprägung des in einer Population untersuchten normalen oder pathologischen Merkmals nur eine unwesentliche oder sogar keinerlei Rolle spielen. Es bedeutet nur, dass die Bedingungen für die Messungen der quantitativ erfassten Umwelteinflüsse sehr gut reproduzierbar waren ( $V_{\text{M}} = 0$ ) und die gemessenen Umwelteinflüsse keine Varianz zeigten ( $V_{\text{U}} = 0$ ). Umwelteinflüsse, die auf alle Individuen der Population quantitativ völlig gleich einwirken, können für die Entstehung einer bestimmten, multifaktoriellen Erkrankung bei Menschen mit einer genetischen Disposition entscheidend

# Hier steht eine Anzeige.

sein, während Menschen ohne diese genetische Disposition nicht erkranken. Solche Umwelteinflüsse gehen aber in die Bestimmung von  $h^2$  ebenso wenig ein wie Umwelteinflüsse, die zur Zeit der Untersuchung noch gar nicht wirksam waren. Ebenso falsch wäre es, aus  $h^2=0$  zu folgern, dass für das betrachtete Merkmal nur die Umwelt verantwortlich ist und Gene keine Rolle spielen. Wenn genetisch identische Pflanzen ( $V_{\text{GEN}}=0$ ) auf einem Feld starke Unterschiede des Ertrags (z. B. Ähren von Weizen mit einer ausgeprägten Varianz der Körner im Hinblick auf ihre Zahl und ihren Gehalt an Stärke und Proteinen) zeigen, ist zu erwarten, dass der Ertrag durch eine Optimierung der Wachstumsbedingungen verbessert werden kann. Aber daraus lässt sich natürlich nicht folgern, dass die Rolle Gene für das Pflanzenwachstum zu vernachlässigen wäre.

- Heritabilitätskoeffizienten werden in der öffentlichen Debatte manchmal so dargestellt und diskutiert, als sei ein solcher Koeffizient, sobald er einmal als Maß der Heritabilität für ein bestimmtes phänotypisches Merkmal methodisch richtig bestimmt wurde, eine Naturkonstante, die, für alle Zeiten und Orte auf der Welt Gültigkeit beanspruchen kann. Die Schlampe gibt immer wieder Anlass zu fundamentalen Missverständnissen. Tatsache ist, dass der in einer Bevölkerung zu einer bestimmten Zeit und für ein bestimmtes Merkmal bestimmte Wert für Heritabilität als Folge von neu eintretenden Veränderungen der Umwelt und dadurch bedingte epigenetische Veränderungen bei einer späteren Untersuchung deutlich niedriger oder auch höher ausfallen kann, obwohl sich am Genpool der untersuchten Bevölkerung gar nichts geändert hat. Man sollte immer an die Möglichkeit denken, dass Veränderungen der Umweltbedingungen bei einer Wiederholung der Untersuchung einige Jahre später eine vielleicht ausschlaggebende Rolle für eine veränderte Ausprägung des untersuchten phänotypischen Merkmals spielen könnten.

Ein Beispiel für die exogene Beeinflussbarkeit eines genetisch stark beeinflussten Phänotyps ist die Körpergröße. Deren Heritabilität beträgt etwa 0,8, d. h. die Varianz der Körpergröße ist zu etwa 80% auf die Varianz genetischer Faktoren und nur zu etwa 20% auf die Varianz von Umweltfaktoren zurückzuführen. Nach Analyse einer großen Anzahl von Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) und Korrektur für das Kopplungsungleichgewicht ließen sich im Labor etwa 54% der phänotypischen Varianz auf genetische Faktoren zurückführen, d. h. etwa 2/3 der heute nachweisbaren phänotypischen Heritabilität (80%) sind auf der Ebene von SNPs erfassbar [26]. Trotzdem beeinflussen Umweltbedingungen die Körpergröße. Die Zunahme des Längenwachstums in den Industriestaaten während der letzten hundert Jahre hat natürlich nichts mit einer Veränderung des Gen-Pools der Bevölkerung zu tun, sondern ausschließlich mit Veränderungen der Lebensbedingungen wie verbesserte Ernährung und Zurückdrängen der kindlichen Infektionskrankheiten.

Ein zweites Beispiel ist die menschliche Intelligenz und der Versuch einer Abschätzung dieser komplexen Fähigkeit durch den sog. Intelligenzquotienten. In jüngster Zeit haben wir in Deutschland eine hoch erregte Debatte zum Einfluss von Genen und Umwelt auf die kognitiven Fähigkeiten von Menschen erlebt. Sie wurde von der Behauptung ausgelöst, bestimmte Gruppen von Migranten seien aus genetischen Gründen intellektuell deutlich weniger begabt als andere einwandernde und ortsansässige Gruppen von Menschen, und sie erinnert an die in den USA vor dem Zweiten Weltkrieg kursierenden Ängste, bestimmte Ethnien sollten von einer Einwanderung deshalb abgehalten werden, weil sie aufgrund „schlechter“ Gene als Gefahr für die Prosperität und den Erhalt moralischer Standards in der amerikanischen Gesellschaft galten [10]. Auch im damaligen Deutschland wurde dieses Vorurteil einer genetisch determinierten Unterlegenheit bestimmter ethnischer Gruppen als auf den Punkt gebrachte Vermittlung sicherer wissenschaftlicher Erkenntnisse präsentiert. Der ideologische Pferdefuß in dieser wieder auflebenden Debatte zeigt sich, ab-

gesehen von der Tatsache, dass wir noch immer nur sehr wenige Gene kennen, deren Allele einen möglicherweise kausalen Einfluss auf quantifizierbare Parameter menschlicher Intelligenz haben, in der Unterstellung, die Umweltbedingungen seien für Gruppen unterschiedlicher ethnischer Herkunft, die im gleichen Land leben, gleich oder jedenfalls vernachlässigbar klein, darum müssten weiter bestehende Unterschiede notwendigerweise auf genetischen Unterschieden beruhen. Wir wollen gewiss nicht behaupten, es gäbe keine genetisch bedingten Unterschiede in der individuellen Ausprägung kognitiver Fähigkeiten. Es geht uns darum, deutlich zu machen, dass die Ergebnisse von Heritabilitätsuntersuchungen als Basis politischer Entscheidungen in der Gesundheitspolitik oder der Einwanderungspolitik unbrauchbar sind. Schätzungen der Heritabilität können einen heuristischen, wissenschaftlichen Wert haben. Sie geben einen Hinweis auf die Größenordnung der erblichen Beeinflussung komplexer Merkmale unter den für eine untersuchte Population aktuell gegebenen Umwelt- und Lebensbedingungen. Untersuchungen zur Heritabilität stehen am Anfang, nicht am Ende der Analyse komplexer Gen-Umwelt-Interaktionen.

### Die Chancen: risikoadaptierte Prävention von Krankheiten

Wir haben bisher auf die Probleme bei der Interpretation genetisch bedingter Risiken hingewiesen. Unabhängig davon bleibt die zielstrebige Aufklärung der genetischen Beiträge an Krankheiten wichtig, weil sie Einblicke in die Pathophysiologie ermöglicht und Chancen für die Therapie eröffnen könnte. Die Kenntnis genetischer Beiträge zu Krankheiten kann – selbst wenn sie noch unvollständig sind – Bedeutung für die Früherkennung bzw. Prävention bekommen [1]. Wichtig ist auch hier, dass der Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp auf einer soliden empirischen Basis ruhen muss. Je geringer die Penetranz eines Genotyps ist, umso wichtiger ist es, für die Einschätzung des Risikos die Methoden der genetischen Epidemiologie heranzuziehen (vgl. das klassische Werk von [17]). Für die Vorhersage des Auftretens einer Krank-

heit ist der positiv prädiktive Wert („positive predictive value“, PPV) am besten geeignet. Der PPV gibt für eine gegebene genetische Situation deren lebenslange Manifestationswahrscheinlichkeit an. Er entspricht bei monogenen Merkmalen der Penetranz. Es wird nicht mehr lange dauern, dass humangenetische Berater genetisch-epidemiologische Konzepte der Risikobeurteilung bei komplexer genetischer Grundlage anwenden müssen. Wenn es Möglichkeiten der Prävention oder Therapie gibt, kann der genetische Befund eine risikoadaptierte Vorsorge bzw. Früherkennung möglich machen.

Als Beispiel für erfolgreiche risikoadaptierte Vorsorge kann das Lynch-Syndrom („hereditary nonpolyposis colorectal cancer“, HNPCC) dienen. Im Vordergrund des Krankheitsbilds stehen bekanntlich Karzinome des Kolorektums und des Endometriums, aber auch in vielen anderen Organen können Tumoren auftreten. Die Krankheit beruht auf einer Keimbahnmutation in einem von vier Mismatch-Reparatur(MMR)-Genen. Die Mutationen sind autosomal-dominant erblich, sie haben jedoch eine verminderte Penetranz. Das Deutsche HNPCC-Konsortium empfiehlt Mutationsträgern, sich ab dem 25. Lebensjahr in jährlichen Intervallen ärztlich untersuchen zu lassen einschließlich Koloskopie und ab 35 Jahren einschließlich Endometriumbiopsie und Magenspiegelung (Ösophagogastroduodenoskopie, ÖGD). Das Abtragen von Adenomen bei der Darmspiegelung stellt bereits eine Krebsprävention dar. In einer prospektiven Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass die aufgetretenen Kolonkarzinome ganz überwiegend in einem frühen Stadium diagnostiziert wurden, sodass die Heilungschancen sehr gut sind [11].

Es sind an einigen Genorten Varianten bekannt, die das Risiko für ein kolorektales Karzinom beeinflussen. Da deren OR (Odds Ratio) jedoch nur wenig von eins verschieden ist, können die Befunde bisher nicht für die Praxis verwendet werden. Wenn es aber eine größere Anzahl derartiger Assoziationsbefunde gibt, die teils risikoe erhöhend, teils risikosenkend wirken könnten, kann man einen pauschalen PPV berechnen, der für die Formulierung einer risikoadaptierten

Krebsfrüherkennung verwendet wird. In die Berechnung können auch andere Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Familienbefund, Ernährung und körperliche Aktivität eingehen. Voraussetzung ist, dass alle Zusammenhänge empirisch gut abgesichert sind. Alles das gilt natürlich auch für andere erbliche Krebskrankheiten wie Mamma-/Ovarialkarzinom, aber auch für andere Krankheiten, bei denen Präventionsstrategien existieren. Epidemiologische Kohortenstudien werden in der klinischen Forschung erheblich an Bedeutung gewinnen – vorausgesetzt, die Forscherförderer erkennen die Chancen.

Es gehört zu den großen Aufgaben der Humangenetik und zur speziellen Aufgabe der humangenetischen Beratung, dem Einzelnen und der Gesellschaft neue Chancen der Krankheitsvermeidung zu eröffnen, gleichzeitig aber die aktuellen Grenzen von Risikoziffern und Präventionsstrategien deutlich zu machen.

### Korrespondenzadresse

#### Prof. Dr. T. Cremer

Anthropologie und Humangenetik,  
LMU Biozentrum  
Grosshadernerstr. 2, 82152 Martinsried  
Thomas.Cremer@lrz.uni-muenchen.de

#### Prof. Dr. P. Propping

Institut für Humangenetik,  
Universitätsklinikum Bonn  
Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn  
propping@uni-bonn.de

**Danksagung.** Die Verfasser danken Frau Dr. Christine Fischer, Herrn Prof. Dr. Tiemo Grimm, Frau Dr. Christine Scholz sowie zwei uns namentlich unbekanntem Gutachtern für konstruktive Kritik.

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Akademien-Stellungnahme (2010) Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention. <http://www.leopoldina.org/de/politik/empfehlungen-und-stellungnahmen/nationale-empfehlungen/praediktive-genetische-diagnostik.html>
2. Center for Disease Control and Prevention: Genomic testing. ACCE model process for evaluating genetic tests. <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/>, zugegriffen: 06.09.11
3. Barker D (1998) Mothers, babies, and health in later life. Churchill Livingstone, Edinburgh
4. Bell CJ, Dinwiddie DL, Miller NA et al (2011) Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing. *Sci Transl Med* 3(65):65ra4

5. Cavalli-Sforza LL, Bodmer WF (1999) The genetics of human populations. Dover Publications, New York
6. Collins FS (2011) Meine Gene – mein Leben: Auf dem Weg zur personalisierten Medizin. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
7. Cremer T (2010) Von der Genetik zur Epigenetik und Epigenomforschung – Essay zur Geschichte der Vererbungs-forschung und zur Zukunft der prädiktiven Medizin. *Leopoldina NF* 98, 87–165. PDF beim Verfasser TC erhältlich
8. Cremer T, Cremer M (2011) PID und Gewissen. *Gyne – Fachzeitschrift für den Arzt der Frauen*, im Druck. PDF bei Verfasser TC erhältlich
9. Fontenrose JE (1978) The Delphic oracle. Its responses and operations. University of California Press, Berkeley
10. Witkowski JA, Inglis JR (Hrsg) (2008) Davenport's dream. 21st Century reflections on heredity and eugenics. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor/NY
11. Engel C, Rahner N, Schulmann K et al (2010) Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8:174–182
12. Goldschmidt RB (1935) Gen und Außereigenschaft. Untersuchungen an *Drosophila* (I und II). *Z Indukt Abstamm Vererbungsl* 69:38–131
13. Goldstein DB (2011) Growth of genome screening needs debate. *Nature* 476:27–28
14. Gluckman PD, Hanson MA (2004) Living with the past: evolution, development and disease. *Science* 305:1733–1736
15. Ho DH, Burggren WW (2010) Epigenetics and transgenerational transfer: a physiological perspective. *J Exp Biol* 213:3–16
16. Johannsen W (1909) Elemente der exakten Erblchkeitslehre. Gustav Fischer, Jena
17. Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH (1993) Fundamentals of genetic epidemiology. Oxford University Press, Oxford New York
18. Lehmann K (2006) Das Recht ein Mensch zu sein – Zur Grundfrage der gegenwärtigen bioethischen Probleme. In: Lehmann K. Zuversicht aus dem Glauben. Die Grundsatzreferate des Vorsitzenden der Deutschen Bischofskonferenz. Herder, Freiburg i. Br
19. Mueller T, Feichtinger H, Berger H, Mueller W (1996) Tyrolean infantile cirrhosis: An ecogenetic disorder. *Lancet* 347:877–880
20. Muller HJ (1949) Progress and prospects in human genetics. *Am J Hum Genet* 1:1–18
21. Muller HJ (1950) Our load of mutations. *Am J Hum Genet* 2:111–176
22. Radtke KM, Ruf M, Gunter HM et al (2011) Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Transl Psychiatr* 1, e21, doi:10.1038/tp.2011.21
23. Schwartz Cowan R (2008) Heredity and hope. The case for genetic screening. Harvard University Press, Cambridge/MA
24. Wallace B (1984) Die genetische Bürde. Ihre biologische und theoretische Bedeutung. Urban & Fischer, München
25. Watson JD (2000) Good gene, bad gene: What is the right way to fight the tragedy of genetic disease. In: Watson JD (Hrsg) A passion for DNA. Genes, genomes and society. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor/NY
26. Yang J, Benyamin B, McEvoy B et al (2010) Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height. *Nat Genet* 42:565–569