
Wie determinieren uns die Gene?

Klaus Zerres

Die Ähnlichkeit eineiiger Zwillinge, die weitgehend über eine gleiche genetische Ausstattung verfügen, ist oft so frappierend, dass sie manchmal sogar selbst von ihren Eltern verwechselt werden. Hieraus muss geschlossen werden, dass Gene uns in hohem Maße determinieren. Zwillingsstudien waren in der vormolekularen Ära daher in der Humangenetik auch die klassische Methode, die zu wegweisenden Erkenntnissen geführt hat. Umfangreiche Zwillingsstudien erfolgten zu körperlichen Merkmalen, Persönlichkeitseigenschaften, aber auch Erkrankungen. Zwillingsstudien waren zwar in der Lage, das Ausmaß des erblichen Anteils an der Entstehung eines Merkmals oder einer Erkrankung abzuschätzen, Aussagen über die molekulare Basis konnten sie naturgemäß nicht liefern. Die Zwillingsstudien der Rasseforscher des Dritten Reiches haben die humangenetische Forschung in Deutschland in Misskredit gebracht, die sich daher im Wesentlichen erst mit Beginn der sechziger Jahre als Wissenschaft in Deutschland langsam etablieren sollte.

Die Bedeutung von Genen für die Krankheitsentstehung

Die Beteiligung von Genen an der Krankheitsentstehung ist in vielen Fällen komplex und heute zentraler Gegenstand weltweiter Forschung. Neben dem Erkenntnisgewinn über die Entstehung von Krankheiten liefert die Genforschung Ansätze zur Entwicklung neuer Therapieoptionen und ist damit sowohl für die Grundlagenwissenschaft wie die phar-

mazeutische Industrie gleichermaßen von großer Bedeutung. Die Entwicklung sogenannter *Biologicals* hat vor allem in der Onkologie zur Entwicklung einer großen Anzahl hoch wirksamer Medikamente geführt.

Bei der Beurteilung der Frage, in welchem Ausmaß Gene zur Krankheitsentstehung beitragen, müssen unterschiedliche Fälle betrachtet werden:

Chromosomenstörungen

Etwa 4 von 1000 Menschen weisen eine Chromosomenanomalie auf, die Erscheinungsbild und klinische Symptomatik erklärt. Das bekannteste Beispiel ist das Down-Syndrom. Ein zusätzliches Chromosom Nr. 21 (sog. Trisomie 21) führt zu den typischen Zeichen, die in der Regel eine Blickdiagnose erlauben. Eine genaue Erklärung, warum das zusätzliche Vorhandensein des Chromosoms Nr. 21 die bekannten typischen Auffälligkeiten verursacht, ist bisher nicht möglich. Wir kennen bisher ca. 150 Gene, die sich auf dem Chromosom 21 befinden. Da sehr vereinfacht angenommen werden kann, dass Genprodukte dieser Gene in dreifacher Dosis vorliegen, kommt es wahrscheinlich als Folge einer Dysregulation komplexer Signalwege zu dem typischen Erscheinungsbild und der erhöhten Rate z. B. von Fehlbildungen des Herzens. Andere Chromosomenstörungen zeigen ebenfalls wiederum typische Muster. Die Auffälligkeiten können jedoch sehr variabel sein.

Monogen erbliche Krankheiten

In einer gewissen Weise einfacher erweist sich heute die Analyse der klassischen Erbkrankheiten. Diese monogen erblichen Krankheiten sind in der Regel Folge der Veränderung (Mutation) eines einzigen Gens. Durch die Identifizierung des verantwortlichen Gens und die nachfolgende Analyse des von dieser Erbanlage kodierte Proteins wurde die Erforschung einer großen Anzahl der klassischen Erbkrankheiten möglich. Obwohl diese einzelnen Krankheiten meist

sehr selten sind und weniger als 20 von 1000 Menschen daran erkranken, ist deren Bedeutung für die Medizin sehr viel größer, als es diese Zahl vermuten lässt. Durch die molekulare Analyse der Entstehung dieser Krankheiten haben wir heute bereits ein gewaltiges Wissen über zellbiologische Vorgänge, die sich wie ein Mosaik ergänzen und inzwischen wie kaum ein anderes Fachgebiet der Vergangenheit zum Verständnis von Physiologie und Pathophysiologie beigetragen haben. Die generierte Fülle von Daten wird zunehmend Bestandteil gewaltiger Datensammlungen, die Gegenstand einer bioinformatischen Analyse sind, einem jungen Wissenschaftszweig, der heute zu einem Engpass in der biologischen Forschung zu werden droht.

Komplexe, multifaktoriell bedingte Volkskrankheiten

Die für das Gesundheitswesen wichtigste Gruppe sind die häufigen *komplexen Krankheiten*. Mit einer Gesamthäufigkeit von ca. 650 je 1000 Menschen sind sie die eigentlichen Herausforderungen für die Medizin und Gesundheitsökonomie. Wichtige Beispiele sind die koronare Herzkrankheit, der Diabetes, Allergien und Psychosen. Wir gehen in der formalen Analyse davon aus, dass diese Krankheiten durch ein Zusammenspiel von vielen Erbanlagen (Polygenie) und Umwelteinflüssen zustande kommen, die gemeinsam die Disposition darstellen. Das Überschreiten eines Schwellenwertes der Disposition führt zur Ausbildung der Erkrankung. Dieses Modell impliziert, dass im einen Fall exogene Faktoren, im anderen Gene die entscheidenden Dispositionsfaktoren darstellen können. Berücksichtigt man, dass eine Vielzahl von Genen mit sehr unterschiedlichen individuellen Beiträgen zur Entstehung einer Erkrankung führen kann, wird deutlich, dass die genetische Entschlüsselung eine komplexe Herausforderung darstellt. Genetische Heterogenie macht die Analyse zusätzlich schwierig.

Beispiel: koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Volkskrankheit Nummer eins und hat in einer älter werdenden Gesellschaft massive volkswirtschaftliche Implikationen. Zu den bekannten Risikofaktoren für einen Herzinfarkt zählen u. a. der erhöhte Bluthochdruck, erhöhte Cholesterinspiegel, Rauchen, Übergewicht und Bewegungsmangel. Die genannten Parameter erlauben eine individuelle Risikoermittlung. Die Vermeidung bzw. Reduktion der genannten Risikofaktoren vermindert die Erkrankungsrisiken nachhaltig und ist Bestandteil vieler kardiovaskulärer Präventionsprogramme. Neben diesen klar benennbaren exogenen Einflussfaktoren ist der genetische Einfluss auf der anderen Seite zweifelsfrei nachgewiesen. Unterschiede der Konkordanzraten (Anteil der Paare mit beiden erkrankten Zwillingen unter allen Zwillingspaaren) von zwei- und eineiigen Zwillingen weisen klar auf die Bedeutung erblicher Faktoren hin. Stirbt ein Zwilling z. B. an einer KHK im Alter von 36–55 Jahren, trägt sein zweieiiges Zwillingsgeschwister ein ca. 5-fach erhöhtes Risiko, während dies für ein eineiiges Zwillingsgeschwister mehr als 10-fach erhöht ist. Je später das Ereignis bei einem Zwilling eintritt, je geringer sind die Risiken für das Zwillingsgeschwister. Jenseits des 70. Lebensjahres ist der erbliche Einfluss praktisch nicht mehr nachweisbar.

Die Identifizierung der verantwortlichen Gene ist sehr schwierig, da bei einer großen Zahl beteiligter Gene der individuelle Beitrag eines einzelnen Gens an der Krankheitsentstehung durchschnittlich sehr klein sein wird. Erschwerend kommt hinzu, dass bei verschiedenen Betroffenen einzelne Gene jeweils unterschiedliche Beiträge an der Krankheitsentstehung haben können.

Sind z. B. drei Gene, die unabhängig voneinander vererbt werden, an der Ausprägung eines Merkmals wie z. B. der Körpergröße beteiligt, kann unter der Annahme, dass jedes Gen zwei Ausprägungsgrade (Allele, z. B. klein (k) und groß (g)) aufweist, eine Vielzahl von Möglichkeiten

(6g:0k; 5g:1k; 4g:2k; 3g:3k; 2g:3k; 1g:5k; 0g:6k) beobachtet werden. Diese Zustände sind jedoch nicht gleich verteilt, sondern treten in der o.g. Reihenfolge mit einer Wahrscheinlichkeit von 1:64;6:64;15:64;20:64;15:64;6:64;1:64 auf und entsprechen damit einer Gauß'schen Normalverteilung mit einem Maximum von jeweils drei Allelen für jeden Zustand. Weil jedoch davon auszugehen ist, dass weit mehr als drei Gene an der Ausprägung eines Merkmals beteiligt sind und es viel mehr Ausprägungsgrade gibt, kann mithin auch ein breites phänotypisches Spektrum erwartet werden.

Es zeigte sich sehr schnell, dass die erhoffte Identifizierung relevanter Gene nicht in dem erwarteten Umfang gelang. Sehr groß angelegte genomweite Assoziationsstudien führten für viele Krankheiten nicht zur erhofften Identifikation relevanter Risikogene. Die allein auf der Basis von Risikogenen ermittelten Risikoprofile haben daher eher eine geringe Aussagekraft. Auch die in neuester Zeit auf der Basis einer Komplettssequenzierung kommerziell angebotenen Risikoprofile sind bisher für die untersuchten Personen ebenfalls nur von begrenzter medizinischer Bedeutung. Derzeit gibt es praktisch keine sinnvolle Indikation für die Anwendung derartiger Multiparametertests.

Intelligenz und Genetik

Die Beteiligung von Genen an der Intelligenz ist seit vielen Jahren und bis in die aktuelle Gegenwart Gegenstand oft kontroverser und nicht selten emotionaler Diskussionen. Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien lassen an der Beteiligung von Erbfaktoren keine Zweifel.

Familienstudien belegen die Beteiligung von Erbanlagen

Ein Vergleich der Korrelationskoeffizienten des IQ belegt die Bedeutung der Vererbung für die Intelligenz. Der Korre-

lationsquotient der IQ-Werte getrennt aufgewachsener nicht verwandter Menschen beträgt praktisch 0. Gemeinsam aufgewachsene eineiige Zwillinge weisen mit 0,8 den höchsten Korrelationsquotienten auf. Die Analyse zeigt, dass der Verwandtschaftsgrad dabei den entscheidenden Einfluss darstellt. Gruppen, die statistisch die Hälfte ihrer Erbanlagen gemeinsam tragen, weisen Korrelationskoeffizienten von ca. 0,5 auf, weitgehend unabhängig davon, ob es sich dabei um Eltern und Kinder, Geschwisterpaare oder zweieiige Zwillinge handelt. Erstaunlich und zunächst unerwartet ist, dass sich die Korrelationskoeffizienten der Gruppen auch dann nicht wesentlich unterscheiden, wenn die Betroffenen gemeinsam oder getrennt aufgewachsen sind. Eine geringgradig höhere Korrelation der gemeinsam aufgewachsenen Paare im Vergleich zu den getrennt aufgewachsenen Paaren sind hingegen durch konsistente Ergebnisse belegt.

Paarungssiebung

Die Frage der Vererbung von Eigenschaften wird dadurch beeinflusst, dass die Wahl der Partner bezüglich eines Merkmals nicht wirklich frei ist. Kleine Menschen suchen eher kleinere Partner, große eher größere. Dass auch der Intelligenzkoeffizient von Ehepartnern eine starke Korrelation aufweist, trotz möglicher großer Unterschiede im Einzelfall, muss in dem genannten Modell ebenfalls berücksichtigt werden.

Heritabilität

Die oft gestellte Frage, in welchem Ausmaß ein Merkmal erblich ist, bedarf einer umfassenderen Erklärung, was damit gemeint ist. Angaben „zu 80 Prozent erblich“, wie sie etwa in der aktuellen Diskussion häufig genannt werden, erfordern eine klare Definition und die Angabe von Bezugsgrößen. In der Humangenetik wird als Maß für die Angabe der Erblichkeit die Heritabilität verwendet. Heritabilität

ist definiert als der Anteil der genetisch bedingten Variabilität an der Gesamtvariabilität eines Merkmals. Die Heritabilität kann z. B. über Zwillingsstudien ermittelt werden. Hierbei zeigen zweieiige Zwillinge eine Übereinstimmung, die geringer sein wird als bei eineiigen Zwillingsgeschwistern. Die Differenz der Variabilität zwischen zweieiigen Zwillingen und eineiigen Zwillingen wird als Heritabilität, also der genetisch bedingten Variabilität der Gesamtvariabilität eines Merkmals bezeichnet. Für die Intelligenz wird eine Heritabilität, also der genetisch bedingten Variabilität von ca. 50–70 Prozent angenommen.

Gehen wir davon aus, dass sich ein Merkmal in einer Population entsprechend einer Normalverteilung verhält und die Heritabilität eines Merkmals 0 betrüge, dann würde sich dieses Merkmal unter den Nachkommen wieder im Sinne einer Normalverteilung verteilen, unabhängig davon, wie die Ausprägung des Merkmals in der Elterngeneration ist. Also im Falle der Intelligenz hieße das, dass unabhängig von der Intelligenz der Eltern die Kinder alle möglichen IQ-Werte aufweisen könnten, gleichgültig ob die Elternteile einen IQ am rechten oder linken Ende der Gaußkurve aufgewiesen haben. Dies ist bekanntlich nicht der Fall. Bei einer hohen Heritabilität besteht naturgemäß eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass Nachfahren sich in diesem Merkmal demjenigen der Eltern ähnlicher sein werden.

Kann sich die Intelligenz in einer Bevölkerung verändern?

Die relativ hohe Heritabilität der Intelligenz liefert eine sehr einfache Antwort auf diese Frage. Wenn in der Elterngeneration eine Gruppe (z. B. mit geringerer Intelligenz) z. B. überdurchschnittlich mehr Kinder haben wird, werden diese statistisch ebenfalls eher einen geringeren IQ aufweisen und auf lange Sicht würde sich der durchschnittliche IQ einer Bevölkerung tatsächlich verschieben. Gleiches würde für andere Merkmale wie Haut- und Haarfarbe und die Körpergröße usw. gelten.

Diese aus humangenetischer Sicht beinahe triviale Feststellung eignet sich jedoch nicht für apokalyptische Szenarien. Bedacht werden sollte, dass derartige Veränderungen erst in vielen Generationen einen relevanten Einfluss haben würden. Ebenso wichtig ist jedoch, kritisch nachzufragen, was Intelligenz, wie sie Intelligenztests messen, ist und wozu sie letztlich befähigt. Ein interessantes Beispiel sind herausragende Familien wie die Familie Bach mit einer überragenden musikalischen Begabung. Neuere Daten sprechen dafür, dass musikalisches Können in hohem Maße Ergebnis von Übung ist. Dass sich unter Managern vermehrt Legastheniker finden, verwundert zunächst, da eine Lese-Rechtschreibe-Schwäche sicher als Handicap einzuordnen ist. Offensichtlich fördern also Defizite der Legastheniker Qualitäten, die sie in Führungsrollen besonders befähigen.

Die These von der drohenden Degeneration der Gesellschaft durch die vermehrte Fortpflanzung vermeintlich weniger intelligenter Bevölkerungsschichten ist in dieser Form unsinnig. Bedacht werden sollte, dass wir bisher keine Intelligenzgene kennen. Da Imbalancen des Chromosomensatzes mit Ausnahme der Geschlechtschromosomen in der Regel zu einer geistigen Entwicklungsverzögerung führen, muss angenommen werden, dass eine sehr große Anzahl von Erbanlagen für eine normale Hirnfunktion verantwortlich ist und die mögliche Vererbung äußerst komplex ist.

Heritabilitäten von Erkrankungen

Eine Analyse der Heritabilitäten von Krankheiten lässt das Ausmaß der Beteiligung erblicher Faktoren erkennen. Bedacht werden muss jedoch, dass es sich dabei um statistische Daten handelt, die in größeren Kollektiven gewonnen wurden. Aufgrund der genetischen Heterogenie und der Möglichkeit, dass eine Subgruppe auch klassischen monogenen Erbgängen folgen kann, können Heritabilitäten nicht zur individuellen Prognose verwendet werden. Es ist Gegenstand der aktuellen Diskussion, ob die genetische Basis

von Volkskrankheiten durch eine Konstellation vieler Varianten einer größeren Anzahl von Risikogenen oder ob seltene Varianten einzelner Gene hier eine eher große Rolle spielen. Heritabilitätsziffern geben eine Vorstellung von dem Ausmaß der genetischen Basis an der Entstehung dieser Krankheiten und gleichzeitig davon, in welchem Maße es gelingen kann, genetische Faktoren zu identifizieren, die für die Entstehung der Erkrankungen verantwortlich sind. In diversen Studien wurden nachfolgende Heritabilitäten ermittelt: Herzfehler 35 Prozent; Magengeschwüre 37 Prozent; Bluthochdruck 62 Prozent; koronare Herzerkrankung 65 Prozent; juveniler Diabetes mellitus 65 Prozent; Asthma 80 Prozent; Schizophrenie 89 Prozent; adulter Diabetes mellitus 100 Prozent.

Das komplexe Wechselspiel von Anlage und Umwelt am Beispiel der Adipositas

Ließ sich Chauncy Morlan um 1900 als „Fat Man“ noch auf Kunstpostkarten verewigen und als Attraktion ausstellen, sind wir längst zu einem Freilichtmuseum geworden. Menschen mit extremer Adipositas gehören lange schon zu unserem Alltagsbild. Dramatisch steigende Raten von Adipositas sind ein Problem vieler Gesellschaften und ihre gesundheitspolitischen und volkswirtschaftlichen Implikationen stehen außer Frage. Der Anteil der Übergewichtigen in unserer Gesellschaft nimmt dramatisch zu. Eine erste Analyse scheint klar zu belegen, dass dies durch die Umwelteinflüsse bedingt sein muss, da die Gene sich ja nicht verändert haben werden. Betrachten wir die Ergebnisse von Zwillingsstudien, finden wir eine Korrelation von ca. 70 Prozent für getrennt aufgewachsene Zwillinge. Überraschend ist jedoch, dass sich diese Zahlen nur unwesentlich von denen gemeinsam aufgewachsener Zwillinge unterscheiden. Stunkard und Mitarbeiter (1990) kommen in

ihrer großen, vielbeachteten Studie zu der Schlussfolgerung, dass die genetischen Einflüsse auf den Body-Mass-Index beträchtlich sind, während die äußeren Einflussfaktoren im Kindesalter keinen oder nur einen geringen Einfluss haben. Eine schlüssige Erklärung hierfür ist nicht einfach. Große genetische Studien haben wie bei anderen Krankheiten/Eigenschaften zahlreiche Risikogene identifizieren können, die in ihrer Summe jedoch nur wenig zur Aufklärung beitragen, sieht man bei der Adipositas von der sehr kleinen Gruppe monogen erblicher Krankheiten ab. So können z. B. Mutationen im Leptin-Gen eine starke Adipositas verursachen, die sich erwartungsgemäß durch die Gabe von Leptin kausal sehr gut behandeln lässt. Dies gilt jedoch nicht für die anderen beteiligten Gene, die wahrscheinlich jeweils nur einen sehr kleinen Beitrag an der Entstehung haben werden. Eine spezielle Variante des disponierenden *FTO*-Gens (fat and obesity associated) findet sich bei ca. 15 Prozent der Bevölkerung in zwei Kopien und führt zu einem Übergewicht von ca. 3 kg im Vergleich zu Personen, die die entsprechende Risikovariante dieses Gens nicht tragen. Die Gewichtszunahme wurde vor allem jenseits des 7. Lebensjahres beobachtet. Es konnte gezeigt werden, dass bei zusätzlichem Vorliegen einer Variante eines anderen Gens die Gewichtszunahme deutlich größer war.

Interaktion von Anlage und Umwelt

In einer weiteren Studie konnten Rampersaud und Mitarbeiter (2008) zeigen, dass die Gewichtszunahme von Trägern der *FTO*-Variante auf beiden Chromosomen bei Menschen aus der älteren Amish-Bevölkerung nicht mehr feststellbar war. Der Grund dafür ist die körperliche Aktivität dieser Menschen. Die genetische Disposition kann durch körperliche Aktivität unterdrückt werden.

Eine weitere Erklärung für eine Anlage-Umweltinteraktion liefert die Epigenetik. Hierunter werden vereinfacht diejenigen Mechanismen verstanden, die die Genregulation

beeinflussen. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass Nachkommen von Ratten, die in der Schwangerschaft durch Nahrungsreduktion gehungert haben, Nachfahren hatten, die ein deutlich geringeres Geburtsgewicht aufwiesen. Geringere Geburtsgewichte konnten jedoch auch noch in nachfolgenden Generationen nachgewiesen werden. Dieses Phänomen, das bereits 1975 Stewart und Mitarbeiter beschrieben hatten, wurde in seiner Tragweite lange nicht umfassend eingeordnet. Es wurde damit ein Mechanismus aufgezeigt, der die Weitergabe von Eigenschaften belegt, die durch Umwelteinflüsse erworbenen wurden. Diese Beobachtungen rückten erst Jahrzehnte später wieder in den Blickpunkt des wissenschaftlichen Interesses. Einer der Gründe hierfür waren umfassende Studien über den holländischen Hungerwinter 1944/45. Die Nachuntersuchungen, die bis heute systematisch durchgeführt werden, konnten einen ähnlichen Effekt auch beim Menschen zeigen. Bedeutung erlangten diese Untersuchungen auch deshalb wieder, weil es in der Zwischenzeit eine umfassende Literatur zur Frage der Konsequenzen niedriger Geburtsgewichte für die Gesundheit gibt. Wichtig in diesem Zusammenhang ist die Beobachtung, dass kardiovaskuläre Risiken für Menschen mit niedrigen Geburtsgewichten deutlich erhöht waren und dass dies aber wahrscheinlich auch für nachfolgende Generationen galt. Es sind also die gleichen Mechanismen, die eine Anpassung an erschwerte Umweltbedingungen darstellen und zu einer Hochregulation des autonomen Nervensystems mit Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz führen. Sofern diese nicht rechtzeitig zurückgeführt werden, stellen sie im späteren Leben einen erheblichen Risikofaktor dar.

Epigenetik als Bindeglied zwischen Anlage und Umwelt

Die klassische Evolutionslehre von Charles Darwin ging davon aus, dass stochastisch auftretende Mutationsereignisse sich dann in einer Population durchsetzen, wenn sie

für deren Träger einen Selektionsvorteil gegenüber anderen Artgenossen aufweisen. Diese Annahme ist in dieser Radikalität jedoch nicht mehr gültig. Wir wissen heute, dass es mehrfach in der Entwicklungsgeschichte zu evolutionären Schüben mit der Konsequenz einer größeren Artenvielfalt gekommen ist, von denen einige möglicherweise besser an eine veränderte Umwelt angepasst waren. Dennoch verläuft auch diese Entwicklung sehr langsam und wird erst über viele Generationen einen spürbaren Effekt aufweisen. Die Epigenetik kann als ein Mechanismus aufgefasst werden, der eine schnellere und flexiblere Anpassung an sich ändernde Umweltbedingungen ermöglicht. Es verwundert nicht, dass derartige Mechanismen im Tier- und sogar Pflanzenreich beobachtet werden können.

Es muss jedoch vor zu einfachen Erklärungen gewarnt werden, da die Beeinflussung der Steuerung von Genen ein hoch komplexes und dynamisches System darstellt, das komplizierten Regelkreisen unterliegt und an dessen Erforschung wir erst ganz am Anfang stehen. Von besonderer Bedeutung hierbei ist, dass die epigenetische Steuerung, z. B. die Methylierung von Genen, die sie abschaltet, offensichtlich auch an Folgegenerationen weitergegeben werden kann (sog. Transgenerationeneffekte). Dieser Mechanismus würde z. B. bei der Ermittlung der Heritabilität von der klassischen Vererbung nicht zu unterscheiden sein. Wir wissen heute, dass ein großer Anteil der 97 Prozent der DNA, die nicht in Proteine umgesetzt werden, wahrscheinlich in hoch komplexe Steuerungsmechanismen eingebunden ist.

Es ist wahrscheinlich, dass die Mechanismen, die für multifaktoriell bedingte Merkmale als Interaktion von Anlage und Umwelt postuliert werden, zwar ihre Gültigkeit besitzen, dass diese Interaktion jedoch erheblich komplexer ist, als bisher gedacht wurde.

Diabetes

Die Veränderungen der Häufigkeit des Diabetes mit einem dramatischen Abfall in den Weltkriegen zeigt den Einfluss der Umwelt exemplarisch. Ethnische Hintergründe mit unterschiedlichen erblichen Dispositionen lassen sich in Migrationsstudien sehr gut nachweisen. Die Häufigkeit des Diabetes ist in dörflichen Gegenden Indiens geringer als in Städten und übersteigt dort die Häufigkeit des Diabetes in England. Inder, die nach England einwandern, weisen eine Diabeteshäufigkeit auf, die die Häufigkeit bei Engländern um mehr als das Dreifache und diejenige in indischen Städten um etwa das Doppelte übersteigt. Dieses Beispiel zeigt sehr gut, dass die Konsequenzen einer genetischen Ausstattung sehr von der Umgebung abhängen.

Erhöhtes Körpergewicht und Bewegungsmangel sind bekannte Risikofaktoren, die die Risiken des Diabetes deutlich erhöhen.

Fazit

Gene sind die Basis für alles Leben und bestimmen die Unterschiede der Spezies. Die Funktionstüchtigkeit der Gene ist die Voraussetzung für Leben. Veränderungen spezifischer Gene führen zu definierten Erbkrankheiten, während Varianten wahrscheinlich für die Ausprägung von Merkmalen, aber auch als Teil des Entstehungsmechanismus häufiger Krankheiten verantwortlich sind. Volkskrankheiten besitzen eine polygene Basis. Da viele Gene an der Entstehung dieser Krankheiten beteiligt sind, ist folglich der Beitrag eines Gens an der Krankheitsentstehung klein. Trotz der genetischen Disposition von Krankheiten und Merkmalen sind Umwelteinflüsse von zentraler Bedeutung für die Entstehung von Krankheiten bzw. Merkmalen. Sie können wahrscheinlich weit nachhaltigere Folgewirkungen durch Veränderungen der Genregulation auch für

nachfolgende Generationen haben, als bisher vermutet. Der Mythos der genetischen Determiniertheit ist falsch. Umwelteinflüsse sind an der Entstehung von Volkskrankheiten maßgeblich beteiligt. Anlage und Umwelt stehen in einer komplexen, sich gegenseitig beeinflussenden Wechselwirkung, deren Erforschung erst am Anfang steht.

Literatur

- Stunkard, A. J. et al.*: The body-mass index of twins who have been reared apart. In: *New England Journal of Medicine* 322 (1990), 1483–1487.
- Rampersaud, E. et al.*: Physical activity and the association of common *FTO* gene variants with body mass index and obesity. In: *Archives of Internal Medicine* 168 (2008), 1791–1797.
- Stewart, R. J. C. et al.*: Twelve generations of marginal protein deficiency. In: *British Journal of Nutrition* 33 (1975), 33:233–235.