Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 34 (1978)

Artikel: Zukunftsaufgaben der medizinischen Genetik

Autor: Vogel, F.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-308170

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 02.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 34, 411–423 (1978)

Institut für Anthropologie und Humangenetik Heidelberg

ZUKUNFTSAUFGABEN DER MEDIZINISCHEN GENETIK

F. VOGEL

Zusammenfassung

Die Zukunftsaufgaben der medizinischen Genetik liegen vor allem auf folgenden Gebieten:

1. Beschreibung und Analyse neuer genetischer Erkrankungen, insbesondere in den Entwicklungsländern
2. Biochemische Aufklärung vor allem dominanter Erkrankungen
3. Analyse der genetischen Ursachen häufiger Krankheiten und ihres Entstehens in Zusammenwirken mit spezifischen Umweltfaktoren (Genussmittel, Drogen etc.).

In Zukunft wird es möglich sein, jedem Neugeborenen aufgrund einer Untersuchung seiner genetischen Polymorphismen eine Liste spezifischer Verhaltensvorschläge für die Prävention gesundheitlicher Schäden in die Wiege zu legen.

Summary

The following future problems of medical genetics can be identified:

1. Description and analysis of new genetic diseases, especially in developing countries
2. Biochemical analysis, especially of dominant diseases
3. Elucidation of genetic causes for common diseases and their interaction with specific environmental factors (drugs and other chemicals).

In the near future it will be possible to provide every newborn with a list of specific advises for prevention of health hazards; this list will be based on the genetic polymorphisms and their impact on health and disease.

In den letzten Jahren hat die medizinische Genetik für die ärztliche Diagnostik und Therapie ganz unerwartet stark an Bedeutung gewonnen. Das hat im wesentlichen zwei Ursachen: einmal sind wir vieler äusserer Krankheitsursachen, die früher für einen grossen Teil der Sterblichkeit verantwortlich waren, Herr geworden, wodurch sich das Schwergewicht von

allein auf die im weitesten Sinne "inneren" Krankheitsursachen verlegt hat. Zum zweiten aber - und das ist der weitaus wichtigere Grund - hat die genetische Forschung Konzepte und Methoden bereitgestellt, die es in vorher unerwartetem Umfang möglich machten, die spezifischen inneren Ursachen vieler Anomalien und Krankheiten zu ermitteln. Das führte dazu, dass wir diese Krankheiten heute oft prognostizieren, vielfach ihr Auftreten verhindern, und in einer zunehmenden Zahl von Fällen auch eine rationelle Therapie durchführen können. Darüber hinaus helfen die theoretischen Konzepte der Genetik uns auch, das Krankheitsgeschehen in Bereichen besser zu verstehen, die ausserhalb der traditionellen Lehre von den Erbkrankheiten und Chromosomenaberrationen liegen. Ein Beispiel ist das Krebsproblem (GERMAN 1974). In der Zeit einer so bewegten Entwicklung ist es besonders verlockend, die Phantasie schweifen zu lassen und sich zu fragen: Wo wird die Entwicklung hingehen? Welche Zukunftsaufgaben kommen auf uns zu? Heute möchte ich einige meiner Ansicht nach wichtige und aussichtsreiche Zukunftsprobleme zu umreissen versuchen - auf die Gefahr hin, dass ich vielleicht hier und da auf das falsche Pferd wette.
Die folgenden Aufgaben scheinen mir die wichtigsten zu sein:

1. Neue Erbkrankheiten

Zweifellos werden viele neue Erbkrankheiten im einfachen Erbgang entdeckt werden. Obwohl wir mehrere tausend solcher Erbkrankheiten kennen (McKUSICK 1975), so werden doch ständig noch so viele neue beschrieben, dass es insgesamt sicher ein Mehrfaches geben wird. Wir kennen bis heute einige der häufigsten, viele der am deutlichsten im Phänotyp erkennbar und - last not least - vor allen Dingen solche, deren Erforschung und Beschreibung innerhalb der scientific community am meisten Sozialprestige versprechen. Wer beruflich viel mit genetischer Beratung zu tun hat, muss fast täglich erfahren, wie wenig wir zum Beispiel über die genetischen Grundlagen von Extremitätenmissbildungen, Fehlbildungen von Darm, Galle und Niere, aber auch über die Genetik des Schwachsinns ohne spezifische zusätzliche Symptome wissen. Hier ist das meiste an sauberer, klinisch-genetischer Differenzierungsarbeit noch zu leisten. Zuverlässig kann diese Arbeit nur aufgrund einer einigermassen vollständigen Erfassung aller Fälle in einer abgeschlossenen Bevölkerung, also auf epidemiologischer Basis, erfolgen. Für den Bereich der Muskeldystrophien und Myotonien haben die klassischen Arbeiten von BECKER (1953, 1977) sowie anderer (cf. BECKER 1972) gezeigt, dass das mit durchaus erträglichem Aufwand möglich ist; neue Versuche ähnlicher Art sind dringend erwünscht, sie sollten in enger Zusammenarbeit zwischen klinisch und epidemiologisch orientierten Forschern auf der einen, in Labormethoden spezialisierten Forschern auf der anderen Seite durchgeführt werden.

Selbst die gut charakterisierbaren und häufigen Erbkrankheiten kennen wir jedoch fast nur, soweit sie in den wenigen Ländern vorkommen, in welchen medizinische Genetik betrieben wird.

Nun gibt es allerdings erbliche Krankheiten, von denen wir annehmen dürfen, dass sie in allen Bevölkerungen etwa gleich häufig sind, nämlich diejenigen, deren Häufigkeit durch ein Gleichgewicht zwischen Mutation und Selektion aufrecht erhalten wird. Beispiele sind das Down-Syndrom, die Hämophilie A oder das Retinoblastom (VOGEL und RATHENBERG 1975), also eine Trisomie, ein X-chromosomal rezessives und ein dominantes Erbleiden. Schon bei vielen dominanten Anomalien mit geringem Selektionsnachteil, vor allem aber bei rezessiven Erbleiden ist die Häufigkeit in der Bevölkerung nicht - oder doch nicht in erster Linie - durch ein Gleichgewicht zwischen Mutation und Selektion bedingt, sondern durch Verschiebungen in der Häufigkeit einzelner Gene im Laufe der Bevölkerungsgeschichte. Diese Verschiebungen waren sicher nicht selten selektionsbedingt, oft aber auch rein zufällig. Wie stark dadurch das Spektrum der Erbkrankheiten von dem anderer Länder abweichen kann, wurde innerhalb Europas am Beispiel von Finnland gezeigt; dort kommt zum Beispiel die Phenylketonurie praktisch nicht vor, während mehrere Krankheiten relativ häufig sind, die man sonst in Europa nicht kennt (NORIO et al. 1973).

Die Bevölkerungen vieler Entwicklungsländer setzen sich in ähnlicher Weise aus Isolaten zusammen, wie auch die Bevölkerung Finnlands im Verhältnis zum sonstigen Europa ein Isolat darstellt. Gründliche Untersuchung von Ländern wie Indien, Thailand, Indonesien oder Schwarz-Afrika wird viele neue erbliche Anomalien zu Tage fördern. Das gilt übrigens nicht nur für "klassische" Erbkrankheiten, sondern auch für multifaktorielle Missbildungen; als Beispiel sei eine frontale Myelomeningocele genannt, die in Nordthailand in einer Häufigkeit von ungefähr 1:3500 vorkommt, und bei der familiäre Häufung für multifaktorielle Vererbung spricht (FLATZ und SUKHANJA 1970).

2. Analyse von Enzymdefekten

Nach der vierten Auflage des Kataloges von McKUSICK (1975) war bis dahin von den knapp eintausend bekannten oder vermuteten rezessiven Erbleiden bei circa 150 der Enzymdefekt analysiert. Es ist anzunehmen, dass sich die Zahl dieser Enzymdefekte weiterhin rasch vermehren wird; auf dem Wege fortschreitend, der von der Neufeld-Gruppe bei der Analyse der Mucopolysaccharidosen bewiesen wurde (cf. NEUFELD 1975; CANTZ und GEHLER 1976), wird man dabei zunehmend umgekehrt vorgehen als im Anfang: man wird nicht Mutanten bekannter Stoffwechselwege aufzufinden suchen, sondern bisher unbekannte Stoffwechselwege

auf dem Wege über ihre Defektmutanten analysieren. Sortiert man die bisher bekannten Enzymdefekte danach, in welchem Bereich des anabolen und katabolen Stoffwechsels sie auftreten, und betrachtet man den Stoffwechsel, dem bekannten Schema von LEHNINGER (1975) folgend, als dreistufig, so stellt man fest, dass - mit Ausnahme einiger Serum-Proteine der obersten - die grosse Mehrzahl aller bekannten Enzymdefekte im katabolen Stoffwechsel gelegen sind; es gibt ganz wenige im anabolen Stoffwechsel oder im Zitronensäurezyklus. Vernünftigerweise kann man nicht annehmen, die betreffenden Gene seien gegenüber Mutationen immun. Viele Enzymdefekte gerade in sehr zentralen Bereichen des Intermediär-Stoffwechsels und speziell in Aufbauwegen lebenswichtiger Moleküle dürften aber letal sein. Hier fragt sich - und es gehört zu den Zukunftsaufgaben, das zu klären -, welche Folgen partielle Enzymdefekte, also Mutanten, bei denen die Aktivität, sagen wir, auf 20-30 % herabgesetzt ist, für den Gesundheitszustand ihrer Träger haben werden. Es ist eine auffällige Beobachtung an sehr vielen menschlichen Enzymdefekten, dass man Restaktivitäten von einigen wenigen Prozent antrifft; bei Mikroorganismen scheinen vollständige Defekte im Verhältnis häufiger zu sein (KIRKMAN 1972). Sind auch hier die vollständigen Enzymdefekte letal?

3. Biochemische Mechanismen dominanter Mutationen

Viel weniger als über die biochemische Grundlage rezessiver Erbkrankheiten wissen wir über die Mechanismen, welche zu dominanten Krankheiten führen. W. LENZ (1961) formulierte eine Faustregel, wonach Enzymdefekte in der Regel rezessiv erblich sind, während Strukturdefekte dominant zu sein pflegen. Unabhängig davon habe ich selbst (VOGEL 1961) vermutet, ein dominanter Erbgang - also eine erkennbare Anomalie beim Heterozygoten - komme dann zustande, wenn die Genprodukte beider Allele in eine - beispielsweise kompetitive - Wechselwirkung miteinander treten müssten. Beide Aussagen lassen sich durch das oft gebrauchte Bild illustrieren, eine Wand, die zur Hälfte aus guten, zur anderen Hälfte aus defekten Ziegeln gemauert ist, sei als ganze defekt.

Die Forschung der letzten Jahre hat dazu beigetragen, diesen etwas gedankenblassen Aussagen Fleisch und Blut zu geben. Wir kennen heute verschiedene Mechanismen, die zu einem dominanten Erbleiden führen können. Besonders aufschlussreich für die Theorie bekannter Erbleiden ist die isolierte Hypercholesterinemie, Frederikson's Typ 2a der Hyperlipidämie. Der Erbgang ist auch hier bekannt; die Homozygoten haben noch wesentlich höhere Blutcholesterinwerte als die Heterozygoten; soweit Beobachtungen vorliegen, stimmt das mit allen anderen dominanten Erbanomalien des Menschen insofern überein, als Homozygote schwerer betroffen sind als Heterozygote. Die Anomalie ist nach Goldstein et al. (GOLDSTEIN et al. 1974a, b, 1975;

BROWN und GOLDSTEIN 1974 a, b) durch einen Rezeptordefekt bedingt. Dadurch ist der Regelkreis unterbrochen, oder - bei den Heterozygoten - in seiner Wirksamkeit abgesetzt, der normalerweise über die low-density lipoproteins (LDL) die Cholesterin-Neusynthese reguliert und in Grenzen hält. Das Konzept der Rezeptor-Krankheiten wird vermutlich helfen, auch andere dominante Erbleiden besser zu verstehen.

Darüber hinaus wird man die Störungen innerhalb von Regelkreisen und ihre Ursachen mehr beachten müssen; es gibt mehrere genetische, manchmal dominant erbliche Erkrankungen, die offenbar dadurch bedingt sind, dass eine Regelung entgleist. Denken Sie an manche Formen der essentiellen Hypertonie, oder auch an die bipolaren Formen der zyklischen Psychosen! Solche Regeldefekte können zum Beispiel zusammenhängen mit abnorm vermehrter oder verminderter Durchlässigkeit von Membranen oder mit veränderten Membran-Transportmechanismen, zum Beispiel für Neurotransmitter oder Ionen wie Na^+, K^+, Ca^{++} oder Mg^{++}. Die Physiologie hat hier eine ganze Anzahl von Mechanismen erforscht und Konzepte entwickelt, die in der medizinisch-genetischen Forschung noch kaum rezipiert wurden. Vor allem das Denken in Regelkreisen liegt dem medizinischen Genetiker noch allzufern, obwohl es Regelkreismodelle durchaus auch in der Molekulargenetik gibt; denken Sie nur an das Jacob-Monod-Modell oder das BRITTEN-DAVIDSON-Modell (1969) für die funktionelle Organisation des Eukaryonten-Genoms! Insgesamt scheint es viel mehr verschiedene biochemische Mechanismen bei dominanten als bei rezessiven Defekten zu geben; ihre Erforschung steht noch am Anfang.

4. Pharmakogenetik; Ökogenetik

Eine andere dominante Störung soll zu dem nächsten Kapitel der Zukunftsaufgaben überleiten: die akute intermittierende Porphyrie, bei der die Aktivität des Enzyms Uro-Synthetase auf circa 50 % reduziert ist. Diese Stoffwechselanomalie führt normalerweise nicht zu phenotypisch sichtbaren Folgen. Nur dann, wenn der Patient ein Barbitursäurepräparat oder ein anderes, ähnlich wirkendes Medikament einnimmt, wird die Produktion des Enzyms δ-Aminolävulinsäure-Synthetase und damit die Porphyrinsynthese gesteigert, und es kommt zu starken Bauchschmerzen und zu nervösen Störungen wie Verwirrtheit und Lähmungen (MEYER et al. 1972).

Eine genetische Variante verursacht die verminderte Aktivität eines Enzyms. Das führt jedoch nur dann zu klinisch fassbaren - und manchmal schwerwiegenden - Krankheitserscheinungen, wenn ein besonderer Umwelteinfluss - in diesem Falle ein Medikament - den Stoffwechselweg ungewöhnlich stark belastet. Mit derartigen Erscheinungen befasst sich die Pharmakogenetik, die in den letzten Jahren zur Ökogenetik erweitert wurde (vergl. das Titisee-Symposium über Pharmakogenetik und Ökogenetik im Oktober 1977; Hum. Genet. 1978).

Seit 1956 der G-6-PD-Mangel als Ursache der hämolytischen Reaktionen bei Einnahme von stark oxydierenden Medikamenten wie Primaquin oder Sulfonamiden erkannt wurde, kamen in den folgenden Jahren zunächst nur wenige weitere Polymorphismen im Stoffwechsel von Medikamenten hinzu. Zwar war man sich im Prinzip darüber einig, dass die interindividuellen Unterschiede in der Wirkung und den Nebenwirkungen von Pharmaka grossenteils genetisch bedingt seien, jedoch gelang es viele Jahre lang nicht, über die wenigen "klassischen" Beispiele einfacher Erbgänge hinaus - wie Pseudocholinesterase oder Acetylierung von Isoniazid und wenige andere - weitere Beispiele aufzuführen. Eine Wendung brachten hier erst die Zwillingsstudien von Vesell (cf. VESELL 1978), welche zeigten, dass der Stoffwechsel der daraufhin untersuchten Pharmaka in der Tat in erheblichem Umfange, manchmal sogar vorwiegend genetisch determiniert ist. Allerdings liessen sich in den meisten Fällen keine einfachen Erbgänge nachweisen; in Ermangelung einer spezifischen genetischen Hypothese begnügte man sich vorläufig mit dem sehr allgemeinen Modell der multifaktoriellen Vererbung. Das wird nicht immer so bleiben. Ich glaube auch nicht, dass unbedingt sehr viele Gene an einem derartigen multifaktoriellen System beteiligt sein müssen. Aufgrund von Vergleichen der Aktivität von Enzymvarianten in einem einzigen Polymorphismus, die sich ausser durch Aktivitätsmessungen auch elektrophoretisch voneinander unterscheiden lassen, wissen wir, dass sich hier die Aktivitäten zu einer Gesamtkurve kombinieren können, die "normal" aussieht und genau so gut durch die Kombination und Wirkung sehr verschiedener Gene hätte zustande kommen können.

Es besteht nicht so sehr die Alternative: Monogenes Modell auf der einen, sehr vieler Gene auf der anderen Seite. Als dritte Möglichkeit möchte ich hier anbieten das Prinzip der ineinander verschachtelten Polymorphismen. (Den Ausdruck verdanke ich einem Gespräch mit Herrn G. Kellermann. Ich weiss aber nicht, ob er ihn erfunden hat.) Was ist darunter zu verstehen? Die Aktivität eines Enzyms, sagen wir, im Serum, kann zum Beispiel abhängen einmal von der Produktion dieses Serums, die wieder durch Struktur- und Regulationsgene beeinflusst wird. Sie hängt zweitens ab von der Fähigkeit der Zellmembran, das Enzym nach aussen ins Serum hindruchtreten zu lassen oder aktiv zu transportieren. Schliesslich mag die Aktivität eines abbauenden Anti-Enzyms wichtig sein. Auf allen diesen Ebenen aber - der Proteinsynthese, der Membranstruktur und des Abbaues - sind genetische Polymorphismen möglich und an verschiedenen Modellen auch beschrieben worden. Das wären dann - nach diesem Konzept - drei ineinander verschachtelte Polymorphismen. Ein Beispiel aus unserer eigenen Arbeit, das noch nicht genügend analysiert ist, sei erwähnt: Wir befassen uns mit Enzymen im Neurotransmitter-Stoffwechsel in ihrer Beziehung zur Variabilität im Bereich des Befindens und Verhaltens. Für drei dieser Enzyme, Monoaminooxidase (MAO),

Catechol-o-methyl-transferase (COMT) und Dopamin-β-Hydroxylase (DBH) konnte aufgrund von Zwillingsuntersuchungen gezeigt werden, dass ihre Aktivität im Blut ganz weitgehend genetisch determiniert ist. Auf der anderen Seite finden sich - trotz gegenteiliger Behauptungen - bisher keine überzeugenden Hinweise auf einfache Erbgänge. Der auffällige Befund ist dagegen, dass DBH-Aktivität im Serum und COMT-Aktivität in Elektrozyten bei gleichen Personen mittelhoch korreliert sind (r=0,24). Wichtig erscheint mir dabei, dass die Korrelation mittelhoch ist; läge sie nahe 1, so könnte man schliessen, dass die Aktivitäten beider Enzyme durch einen gemeinsamen Faktor verursacht seien. Läge die Korrelation um 0, so würde man auf Unabhängigkeit schliessen. Eine mittelhohe Korrelation lässt meines Erachtens darauf schliessen, dass die Aktivität durch einen bei beiden Enzymen unabhängigen Faktor und zusätzlich durch einen gemeinsamen Faktor bedingt sein sollte. Das erste könnte leicht die Enzymsynthese, das zweite könnte zum Beispiel ein Membranfaktor sein.

Das Beispiel ist, wie gesagt, bisher schlecht analysiert, aber derartige Beobachtungen verdienten es, genauer betrachtet zu werden. Es wäre nicht nur theoretisch interessant, sondern könnte auch praktische Folgen haben.

Bedeutung für eine bisher unerklärte Krankheit scheint ein seit langem bekannter pharmakogenetischer Polymorphismus zu gewinnen. Seit längerer Zeit schon weiss man, dass beim Lupus erythematodes genetische Faktoren eine Rolle spielen (JÖRGENSEN 1962). Andererseits zeigten Familien- und Zwillingsbefunde, dass kein einfacher Erbgang vorliegen kann, und dass ausser der genetischen Konstitution auch (unbekannte) Umweltfaktoren wichtig zu sein scheinen. Nach Reidenberg (cf. REIDENBERG und DRAYER 1978) sieht es nun so aus, als ob der Polymorphismus der INH-Acetylierung (N-acetyl-Transferase) hier eine Rolle spielte: Das Enzym ist auch für die Acetylierung und Ausscheidung einiger anderer Medikamente verantwortlich, und Langsam-Ausscheider bekommen zum Beispiel nach Hydralazin oder Procainamid-Therapie gelegentlich einen Lupus erythematodes. Man darf vermuten, dass die zum Erythematodes führenden antinukleären Antikörper auch beim Erythematodes unbekannter Genese durch exogene chemische Stoffe induziert werden - jedenfalls sprechen statistische Ergebnisse dafür, dass auch hier Langsam-Ausscheider benachteiligt sind.

Bekanntlich sind wir chemischen Stoffen nicht nur in Form von Arzneimitteln, sondern in vielen anderen Zusammenhängen in unserer Umwelt ausgesetzt. So gehört dieses Beispiel schon mindestens in den Grenzbereich zwischen Pharmakogenetik und Ökogenetik. Schon 1956 stellte Williams in einem viel beachteten Buch das sogenannte "genetotrophische Prinzip" auf, wonach wir uns alle in unserem optimalen Bedarf an Ernährung und Genussmitteln voneinander aus genetischen Gründen unterscheiden. Die Beispiele für derartige genetische Unterschiede haben in der Vergangenheit stetig zugenommen: denken Sie an die Stoffwechsel-

defekte durch veränderten Einbau von Cofaktoren und dadurch vermehrten Vitaminbedarf (cf. SCRIVER and ROSENBERG 1973), an die Lactose-Malabsorption bei Erwachsenen im grösseren Teil der heutigen Menschheit (cf. FLATZ und ROTTHAUWE 1977); an die Rassenunterschiede in der Alkohol-Verträglichkeit (T.E. REED et al. 1976, PROPPING 1978). Ein besonders wichtiges, wenn auch in Einzelheiten noch umstrittenes Beispiel ist die unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber der Induzierung des Bronchial-Ca durch Zigarettenrauchen (KELLERMANN et al. 1973 a, b; 1978; NEBERT and ATLAS 1978).

Kellermann und Mitarbeiter beschrieben zunächst eine erhebliche, genetisch bedingte Variabilität des Enzyms Aryl-Hydrocarbon-Hydroxylase in Lymphozyten; ihre Befunde schienen sogar den Gedanken an einen einfachen Erbgang und damit einen genetischen Polymorphismus nahezulegen. Erste Befunde deuteten auf eine Beziehung zwischen der Aktivität dieses Enzyms und der Gefährdung von Rauchern durch das Bronchial-Ca hin. Eine hohe Enzymaktivität schien mit einer raschen Umwandlung zum Beispiel von Benzo(a)pyren in kanzerogene Metaboliten einherzugehen (KELLERMANN et al. 1973b). Nachprüfung anderer Autoren führten allerdings zu widerspruchsvollen Ergebnissen. Deshalb wurde der Versuch unternommen, die Stoffwechselrate anderer, durch das gleiche Enzymsystem umgesetzter, harmloser Arzneimittel als Indikator zu verwenden. Als besonders geeignet erwies sich Antipyrin; in einer Pilot Study zeigten 31 Patienten mit Bronchial-Ca eine signifikant niedrigere Halbwertzeit im Speichel als die Kontrollen.

Das gleiche Enzym hat offenbar umfassendere Funktionen für die Oxydation einer Fülle von Fremdstoffen; je nach der speziellen Verbindung kann das zur Entgiftung, aber auch zur Aktivierung eines Karzinogens führen. Hier scheint sich eine viel umfassendere biochemisch-genetische Variabilität in der Interaktion mit Fremdstoffen anzukündigen.

5. Genetische Polymorphismen in ihrer Bedeutung für Gesundheit und Krankheit

Fast unbemerkt haben uns die letzten Beispiele schon an die allgemeine Frage herangeführt: Welchen Einfluss haben genetische Polymorphismen überhaupt auf Gesundheit und Krankheit? Der erste Polymorphismus, für welchen Assoziationen mit häufigen Krankheiten in grösserem Umfang erforscht wurden, waren die ABO-Blutgruppen (cf. VOGEL und HELMBOLD, 1972). An manchen Stellen hatte man sich von diesen Ergebnissen tiefergehende Aufschlüsse über die biologischen Bedingungen dieser Krankheiten versprochen; als sich diese Hoffnungen nicht erfüllten, flaute die Forschung rasch ab. Dafür wurden seit Beginn der 70-iger Jahre Untersuchungen über Krankheits-Assoziationen von Antigenen des HLA-Systems populär - und hier scheinen sich eher Aufschlüsse über die immun-biologischen Grundlagen genetischer

Unterschiede in der Disposition zu häufigen Erkrankungen zu ergeben (DAUSSET und SVEJGAARD, 1977). Lassen Sie mich das am Beispiel einer Krankheit erläutern, die Ihnen exotisch und unbedeutend erscheint, an der aber Dutzende von Millionen Menschen auf der Welt leiden und wohl auch noch lange leiden werden: die Lepra.

Diese Infektionskrankheit wird durch ein säurefestes Stäbchen, das Mykobakterium Leprae, hervorgerufen. Die klinische Verlaufsform ist sehr von der zellulären Immunität, insbesondere der Reaktion der T-Lymphozyten, abhängig. Bei schwacher zellulärer Immunität entwickelt sich die lepromatöse Lepra mit umfangreichen Infiltrationen und schlecht abgegrenzten Depigmentierungen der Haut und zahlreichen Bakterien; bei relativ guter zellulärer Immunität kommt es zur tuberkuloiden Lepra mit scharf abgegrenzten Depigmentierungen und Haut-Infiltrationen, in denen man nur wenige Bakterien findet. Wie Zwillingsuntersuchungen gezeigt haben, hängt die Erkrankung an Lepra - jedenfalls in einem Milieu mit reicher Infektionsgelegenheit - neben Umweltfaktoren wie dem engen Umgang mit infektiösen Angehörigen auch stark von der genetischen Disposition ab (CHAKAVARTTI und VOGEL, 1973). Auch der Typ der Lepra-lepromatös, tuberkuloid oder eine der Zwischenformen - wird weitgehend von genetischen Faktoren bestimmt, wenn auch einzelne EZ-Paare beschrieben wurden, die konkordant für die Lepra, aber diskordant bezüglich des Lepratyps waren. Familienuntersuchungen zeigten eine deutliche Tendenz zur Anhäufung des gleichen Typs innerhalb der Familie.

Welcher Natur sind die genetischen Faktoren? Umfangreiche Untersuchungen der ABO-Blutgruppen führten hier nicht zu einem klaren Ergebnis, wenn die Daten auch für eine schwache Assoziation der Gruppe A mit der - speziell lepromatösen - Lepra zu sprechen schienen. Untersuchungen des HLA-Systems scheinen nun weiterzuführen (GREINER et al., 1978 a, b).

So fanden wir in Nord-Thailand eine signifikante Assoziation einerseits der lepromatösen Lepra mit dem Antigen B7, andererseits der tuberkuloiden Lepra mit dem Antigen Bw17. Obwohl die Assoziation mit dem Typ B7 auf nur wenigen Beobachtungen gegründet ist, erscheint sie jedoch besonders interessant, weil das gleiche Antigen auch assoziiert ist mit der multiplen Sklerose (FINKELSTEIN et al., 1974; GROSSE-WILDE et al., 1977), die nach einer gut begründeten Hypothese eine Nachkrankheit der Masern sein soll, die durch unvollständige zelluläre Immunität verursacht ist (UNTERMOHLEN, 1976). Ausserdem scheint auch die Stimulierbarkeit der Lymphozyten durch mitogene Stoffe in vitro bei diesem Typ vermindert zu sein (PETRANY et al., 1974). Hier zeichnet sich also das allgemeine Konzept der schwachen Stimulierbarkeit der T-Lymphozyten infolge eines bestimmten genetisch bedingten Oberflächen-Antigens als Teilursache von zwei oder vielleicht mehreren, bisher nicht als zusammenhängend erkannten Krankheiten ab.

Es lässt sich leicht vorhersagen, dass ähnliche übergreifende theoretische Konzepte zusammen mit den durch sie stimulierten experimentellen und klinisch-epidemiologischen Untersuchungen in Zukunft viel für unser Verständnis des Krankheitsgeschehens und seiner genetischen Bedingtheit bei häufigen Krankheiten beitragen werden.

Häufige "multifaktoriell" bedingte Krankheiten - die grosse Herausforderung für die medizinische Genetik der Zukunft.

Auf dem Gebiet der häufigen, multifaktoriell bedingten Krankheiten scheint mir überhaupt die grosse Herausforderung der medizinischen Genetik in der Zukunft zu liegen. Immer wieder sind wir in den vergangenen Diskussionen auf derartige Krankheiten gestossen: bei den dominanten Erkrankungen - denn die dominant erbliche Hypercholesterinämie trägt zur Erkrankungshäufigkeit und Sterblichkeit am Herzinfarkt bei - vor allem aber im Zusammenhang mit der Pharmakogenetik und der Bedeutung genetischer Polymorphismen für das Krankheitsgeschehen. Bei den meisten häufigen Krankheiten haben genetische Faktoren einen (grösseren oder geringeren) Anteil. Beispiele sind der Diabetes, der Hochdruck, rheumatische Erkrankungen und Gicht, Allergien und atopische Erkrankungen, aber auch Geisteskrankheiten und Schwachsinn. Hier sind wir noch heute in der Regel auf die klassischen, biometrischen Methoden der Familien- und Zwillingsforschung angewiesen. Sie zeigen uns, dass die Daten in der Regel weder mit einem einfachen Medel'schen Erbgang verträglich sind, noch die Annahme bestätigen, die Krankheit sei ausschliesslich genetisch bedingt. Wir begnügen uns dann mit der Aussage, es liege eine multifaktorielle Vererbung in Kombination mit einem Schwellenwert-Effekt vor. Diese genetische Hypothese ist für sich allein heuristisch nicht sehr fruchtbar; denn es gibt nicht viele denkbare empirische Ergebnisse, die zu ihr in Widerspruch stehen würden. Sie kann fruchtbar gemacht werden, wenn man weiterfragt: Welche speziellen inneren und äusseren Bedingungen müssen zusammenkommen, damit eine bestimmte Krankheit auftritt? Und weiter: Durch welche Mechanismen kommt es - bei einer bestimmten genetischen Disposition - unter den Einfluss spezifischer Umweltfaktoren zu einer Krankheit? Die Genetiker haben hier schon lange den Begriff der Reaktionsnorm (WOLTERECK, 1909) geprägt; für unser Verständnis gerade der häufigen Krankheiten muss er noch viel mehr mit konkretem Inhalt gefüllt werden. Denken Sie an die Lepra: Als Umweltfaktor ist natürlich der Leprabazillus erforderlich. Die Reaktionsnorm wird beeinflusst durch die Effizienz der zellulären Immunität, die ihrerseits wenigstens teilweise von der genetisch bedingten Oberflächenstruktur der Zelle, nämlich ihrem HLA-Typ, abhängt. In ähnlicher Weise gilt es, Ursachenketten bei anderen häufigen Erkrankungen schrittweise aufzuklären. Die genetischen Polymorphismen können dabei helfen. Wie wir heute wissen, zeigt beim Menschen etwa ein

Drittel aller Enzyme einen genetischen Polymorphismus (HARRIS et al., 1972), und oft unterscheiden sich solche genetischen Varianten im Bereich der Normalen durch ihre mittlere Aktivität. Sollte das ohne Einfluss auf die Funktion und damit auf die Krankheitsneigung sein? Im Einzelfall ist das heute schwer zu entscheiden; denn die meisten Enzympolymorphismen werden heute noch entdeckt, weil eine gute elektrophoretische Nachweismethode entwickelt werden kann und nicht, weil das Enzym funktionell wichtig ist. So kennt man vielfach die physiologische Funktion gar nicht und weiss daher nicht, wo man einen Einfluss auf eine Krankheit suchen soll. Blinde Hennen finden aber leider nur selten Körner; nur auf der Normalfunktion begründete Hypothesen können uns hier sehend - und damit in der Suche erfolgreicher - machen. Auf dem Wege einer solchen Analyse haben wir die Aussicht, von der letztlich unbefriedigenden black-box-Analyse schrittweise wegzukommen. Wir können dann auch - wie das bei seltenen Erbkrankheiten so erfolgreich geschehen ist - bei den viel komplexer verursachten häufigen Krankheiten, die in der experimentellen Genetik bis zur Molekulargenetik herunter so erfolgreich entwickelten Prinzipien der kausalen Analyse weiterentwickeln und anwenden.

Bei der Einführung dieser Prinzipien in die Medizin stehen wir erst am Anfang. Der Weg der medizinischen Genetik führt ganz natürlicherweise vom Einfachen zum Komplexen, vom Offensichtlichen zum Verborgenen und schwer Aufzudeckenden, aber auch vom Seltenen zum Häufigen und vom wissenschaftlich Interessanten zum praktisch Wichtigen - das deshalb wissenschaftlich nicht weniger aufregend sein muss; eher im Gegenteil. Es ist beglückend, aber auch beklemmend, vorauszusehen, wie in vielleicht schon 20 - 30 Jahren eine gute oder böse Fee jedem Säugling eine Liste seiner Phänotypen in einigen dutzend oder hundert genetischen Polymorphismen in die Wiege legen wird - mit den Schlussfolgerungen, die sich daraus für seine künftigen Chancen und Gefährdungen ergeben: So mag einer besonders gefährdet für das Bronchial-Ca sein, wenn er raucht; er mag vielleicht im 7. Jahrzehnt an einem Herzinfarkt sterben; dafür wird er einen hohen I.Q. entwickeln und im Studium und Beruf besonders erfolgreich sein. Bei einem anderen müssen wir vielleicht voraussagen, er werde theoretisch nicht besonders begabt sein, dafür seien aber besonders praktisch-motorische Fähigkeiten zu erwarten; er könne in Gesundheit ein hohes Alter erreichen, vorausgesetzt, dass er - sagen wir - einen Hypertonus rechtzeitig mit β-Blockern behandle und sich vor Zucker und Alkohol hüte.

Derartige Voraussagen sind schon heute in manchen Fällen möglich. In dem Masse, in dem wir lernen, die "normale" genetische Variabilität in ihrer Beziehung zur Krankheit besser zu verstehen, werden sie immer bestimmter werden. Wie wird unsere Gesellschaft es ver-

kraften, dass die Menschen so verschieden sind und dass sie es von Anfang an wissen (cf. auch MOTULSKY, 1978)? Wie wird man dann Ideale wie Gerechtigkeit oder Chancengleichheit oder auch Nächstenliebe interpretieren? Das vorauszusagen, ist der Humangenetiker nicht kompetent. Er kann – und soll – aber rechtzeitig auch auf diese Probleme öffentlich hinweisen.

Becker P.E., 1953: Dystrophia musculorum progressiva, Stuttgart, Thieme Verlag.

Becker P.E., 1977: Myotonia Congenita and Syndromes Associated with Myotonia, Stuttgart, Thieme Verlag.

Becker P.E., 1972: Neues zur Genetik und Klassifikation der Muskeldystrophien, Hum. Genet. 17, 1-22.

Britten R.J., E.H. Davidson, 1969: Gene regulation for higher cells: A theory. Science 165, 349-357.

Brown M.S., J.L. Goldstein, 1974: Expression of the familial Hypercholesterolemia gene in heterozygotes: Mechanism for a dominant disorder in man. Science 185, 61-63.

Brown M.S., J.L. Goldstein, 1974: Familial hypercholesterolemia: Defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase activity. Proc.Nat.Acad.Sci. 71, 788-792.

Cantz M., J. Gehler, 1976: The mucopolysaccharidoses: Inborn errors of glycosaminogylcan catabolism. Hum. Genet. 32, 233-255.

Chakravartti M.R., F. Vogel, 1973: A Twin study on Leprosy. ed. P.E. Becker, Topics in Hum. Genet. I, Stuttgart, Thieme Verlag.

Dausset J., A. Svejgaard, 1977: HLA and Disease. Kopenhagen: Munksgaard.

Finkelstein S., R.L. Walford, L.W. Myers, G.W. Ellison, 1974: HL-A Antigens and Hypersensitivity to brain tissue in multiple sclerosis, Lancet I, 736.

Flatz G., H.W. Rotthauwe, 1977: The human lactase polymorphism. Physiology and Genetics of Lactose Absorption and Malabsorption. Progr. Med. Genet.

Flatz G., Ch. Sukthomya, 1970: Fronto-Ethmoidal Encephalomeningoceles in the population of Northern Thailand. Hum.Genet. 11, 1-8.

German J. (Ed.), 1974: Chromosomes and cancer. New York: John Wiley and sons.

Goldstein J.L., S.E. Dana, M.S. Brown, 1974: Esterification of low density lipoprotein cholesterol in human fibroblasts and its absence in homozygous familial hypercholesterolemia. Proc. Nat. Acad. Sci. 71, 4288-4292.

Goldstein J.L., M.J.E. Harrod, M.S. Brown, 1974: Homozygous familial hypercholesterolemia: Specificity of the biochemical defect in culture cells feasibility of prenatal detection. Amer.J.Hum.Genet. 26, 199-206.

Greiner J., E. Schleiermacher, V. Lenhard, P. Kulapongs, F. Vogel, 1978: HLA antigen, gene and haplotype frequencies in Thailand, Hum.Genet. 41, 73-87.

Greiner J., E. Schleiermacher, T. Smith, V. Lenhard, F. Vogel, 1978: The HLA system and Leprosy in Thailand, Hum.Genet. 42, 1-13.

Grosse-Wilde H., J. Bertrams, W. Schuppien, B. Netzel, W. Ruppelt, E.K. Kuwert, 1977: HLA-D typing in 111 multiple sclerosis patients: Distribution of 4 HLA-D alleles. Immunogenetics 4, 481-488.

Harris H., D.A. Hopkinson, 1972: Average heterozygosity per locus in man: an estimate base on the incidence of enzyme polymorphisms. Ann.Hum.Genet. 36, 9-20.

Jörgensen G., 1962: Gibt es ätiologische Zusammenhänge zwischen der Sarkoidose (Morbus Besniev – Boeck – Schaumann) und dem lupus erythematodes? Arch.Klin.exp.Derm. 214, 445.

Kellermann G., M. Luyten-Kellermann, C.R. Shaw, 1973a: Genetic variation of aryl hydrocarbon hydroxylase in human lymphocytes. Am.J.Hum.Genet. 25, 327.
Kellermann, G., C.R. Shaw, M. Luyten-Kellermann, 1973b: Aryl hydrocarbon hydroxylase inducibility and bronchogenic carcinoma. N.Engl.J.Med. 289, 934.
Kellermann G., M. Luyten-Kellermann, J.R. Jett, H.L. Moses, R.S. Fontana, 1978: Aryl hydrocarbon hydroxylase in man and lung cancer, in the press - Titisee Sympos.
Kirkman H.N., 1972: Enzyme defects. Progr.Med.Genet. VIII, 125-168.
Lehninger A.L., 1975: Biochemistry. 2nd. ed. New York: Worth Publ.
Lenz W., 1961: Medical Genetics. 1st ed. Stuttgart, Thieme Verlag.
McKusick V.A., 1975: Mendelian Inheritance in Man. Baltimore: The Johns Hopkins Univ. Press.
Meyer U.A., L.J. Strand, M. Doss, A.C. Rees, H.S. Marver, 1972: Intermittent acute porphyria - demonstration of a genetic defect in porphobilinogen metabolism. New.Engl. J.Med. 286, 1277-1282.
Motulsky A.G., 1978: Bioethical Problems in Pharmacogenetics and Ecogenetics, Titisee-Sympos., in the press.
Nebert D.W., S.A. Atlas, 1978: The Ah locus: Aromatic hydrocarbon responsiveness - of mice an men. Titisee-Sympos., in the press.
Neufeld E.F., 1975: The biochemical basis for mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. Progr.Med.Genet. 10, 81-102.
Norio R., H.R. Nevalima, J. Perheentupa, 1973: Heredity diseases in Finland: Rare flora in rare soil. Ann.of Clin.Res. 5, 109-141.
Petrányi G., G. Iványi, S.R. Hollán, 1974: Relations of HL-A and Rh systems to immune reactivity. Joint report of the results of HL-A and immune response workshop, Budapest, Vox.Sang. 27, 470-482.
Propping P., 1978: Alcohol and Alcoholism. Titisee-Sympos., in the press.
Reed T.E., H. Kalant, R.J. Gibbins, B.M. Kapur, J.G. Rankin, 1976: Alcohol and aldehyde metabolism in Caucasians, Chinese and Amerinds. Canad.Med.Ass.J. 115, 851-855.
Reidenberg M.M., D.E. Drayer, 1978: Aromatic Amines and Hydrazines, Drug acetylation and Lupus Erythematosus, Titisee-Sympos., in the press.
Scriver C.R., L.E. Rosenberg, 1973: Amino acid metabolism and its disorders. Philadelphia: W.B. Saunders.
Titisee-Symposium, 1978: Human Genetic Variation in response to medical and environmental agents: Pharmacogenetics and Ecogenetics. Organizer: A.G. Motulsky. Hum.Genet., in the press.
Vesell E.S., 1978: Twin studies in pharmacogenetics. Titisee-Sympos., in the press.
Utermohlen V., 1976: Multiple sclerosis and measles. Lancet I, 743-744.
Vogel F., 1961: Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik. Berlin: Springer-Verlag.
Vogel F., W. Helmbold, 1972: Blutgruppen - Populationsgenetik und Statistik. Humangenetik - ein kurzes Handbuch I/4 ed. P.E. Becker, Stuttgart, Thieme Verlag.
Vogel F., R. Rathernberg, 1975: Spontaneous mutation in man. Adv.Hum.Genet. 5, ed. H. Harris, 223-318.
Williams R.J., 1956: Biochemical individuality. New York: Wiley and Sons.
Winter H., M. Herschel, P. Propping, W. Friedl, F. Vogel, 1978: A Twin study on three enzymes (DBH, COMT, MAO) of Catecholamine Metabolism. Psychopharmakology, Springer-Verlag, in the press.

Adresse des Autors: Prof. Dr. F. Vogel, Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität, Im Neuenheimer Feld 328, D-6900 Heidelberg 1