

Beeinflussung des menschlichen Genpools durch die moderne Medizin

Autor(en): **Fuhrmann, W.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **28 (1972)**

PDF erstellt am: **12.05.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307927>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Aus dem Institut für Humangenetik der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. W. Fuhrmann

Beeinflussung des menschlichen Genpools durch die moderne Medizin

W. FUHRMANN

Schon heute nehmen Krankheiten, deren Entstehen und Verlauf ganz oder sehr erheblich durch Erbfaktoren bestimmt sind, einen weit grösseren Raum ein, als der unbefangene Laie und selbst die meisten Ärzte vermuten. Die wenigen vorhandenen Statistiken zeigen das eindeutig. Nach STEVENSON'S [14] Ermittlungen sind ein Viertel aller Betten in den Krankenanstalten von Patienten mit genetisch bestimmten Krankheiten belegt; 8% aller Facharztkonsultationen und 6% aller Konsultationen von Allgemeinpraktikern betreffen solche Leiden; CARTER [2] und ROBERTS u. Mitarb. [12] fanden, dass etwa 40% aller in Kinderkliniken sterbenden Kinder Opfer eines Defekts ihrer Erbanlagen sind. Hier mögen regionale Unterschiede bestehen, aber in der Grössenordnung dürften diese Zahlen für die meisten europäischen Länder genauso zutreffen wie für Nordirland, England und Schottland. Sie scheinen zu der düsteren Vision H. J. MULLERS [9] zu passen, der als Endergebnis der Erfolge der modernen Medizin und der Sozialisierungsmassnahmen voraussagte, dass die Menschheit schliesslich alle Freizeit und Arbeitskraft nur noch dazu verwenden werde, die Mittel zur Behandlung ihrer Leiden und Minderwertigkeiten zu erwerben.

Der hohe Anteil von Kranken mit genetisch bedingten Leiden in den Krankenhäusern, den Sprechstunden der Ärzte und den Kinderkliniken ist eine Erscheinung unseres Kulturkreises und unserer Zivilisation. Er kennzeichnet heute ganz überwiegend nur eine Umschichtung des Patientenguts, d. h. er ist die Folge des rapiden Rückgangs der jetzt banalen Infektionen und umweltbedingten akuten Krankheiten, verstärkt durch die gestiegene Lebenserwartung vieler Erbkranker, deren längere Behandlungsdauer und erhöhte Behandlungsansprüche. Führt unsere moderne Medizin aber nicht auch darüber hinaus zu einer echten Zunahme der Häufigkeit ungünstiger Gene? Ein Beispiel möge das Problem illustrieren:

Dieses Neugeborene litt an einer ungewöhnlichen Missbildung. Der harte und der weiche Gaumen waren breit gespalten und von den Rändern der

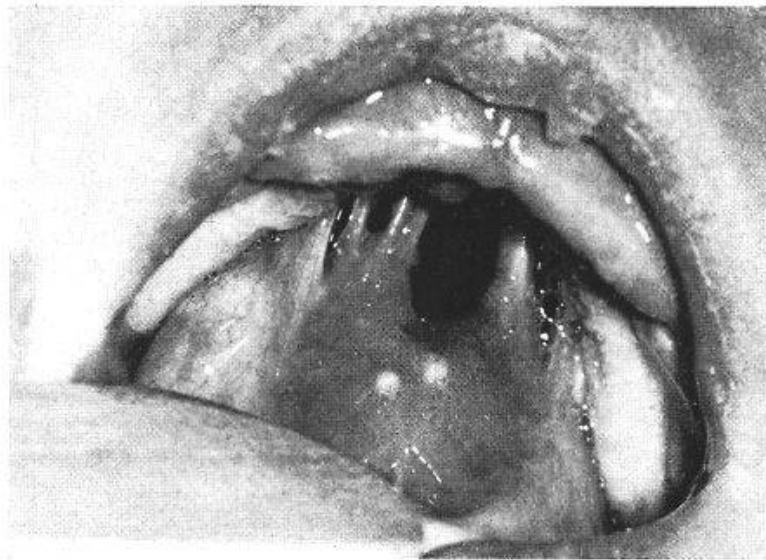


Abb. 1. Gaumenspalte und Synechien zwischen den Rändern der Spalte, den lateralen Anteilen der Zunge und dem Mundboden beim Neugeborenen («cleft palate lateral synechia syndrome») nach FUHRMANN u. Mitarb. [4]).

Spalte zogen zahlreiche bindegewebige Stränge zum Mundboden und den lateralen Anteilen der Zunge (Abb. 1). Eine ähnliche Missbildung fanden wir früher nur noch einmal beschrieben: bei der Tante und der Cousine des Patienten. Ohne ärztlichen Eingriff wäre solch ein Kind verloren, heute kann es sehr gut chirurgisch versorgt werden. Die Patienten finden Partner und gründen Familien. Das Ergebnis sehen Sie am Stammbaum (Abb. 2). Offenbar liegt ein bisher sehr seltenes einfach-dominant erbliches Merkmal vor, das Manifestationsschwankungen zeigt und nicht bei jedem Genträger manifest wird. Die Chirurgie beseitigt den sehr starken Selektionsdruck gegen dieses Gen, und es kann sich in einer Sippe nun rasch ausbreiten.

Sie alle kennen ähnliche Situationen. Erst eine quantitative Betrachtung gibt uns aber ein korrektes Urteil. Man kann für Modelluntersuchungen alle Gene einer Bevölkerung in einer Generation als eine gemeinsame Masse, einen Pool, betrachten und fragen, wie sich die Zusammensetzung dieses Pools in Bezug auf einen einzelnen Genort von Generation zu Generation unter dem Einfluss der Behandlungsfortschritte ändert. Als Ausgangslage benutzt man gern einen kaum je existierenden Zustand, das genetische Gleichgewicht. In sehr vereinfachter Betrachtung sind für die Häufigkeit jedes nicht neutralen Gens, genauer jedes nicht neutralen Allels, zwei Faktoren massgebend: die Rate der Entfernung solcher Gene aus dem Genpool durch Selektion gegen seine Träger und der Neuzugang in gleicher Weise veränderter Gene durch Mutation. Ein Gleichgewicht, d. h. gleichbleibende Häufigkeit des betrachteten Gens von Generation zu Generation, ist gegeben, wenn beide Grössen sich in jeder Generation die Waage halten.

Zwar wissen wir, dass die Medizin durch die Anwendung von Röntgenstrahlen und Medikamenten zu einer Erhöhung der Mutationsrate beiträgt und so bereits das Gleichgewicht in Richtung auf eine Zunahme nachteiliger

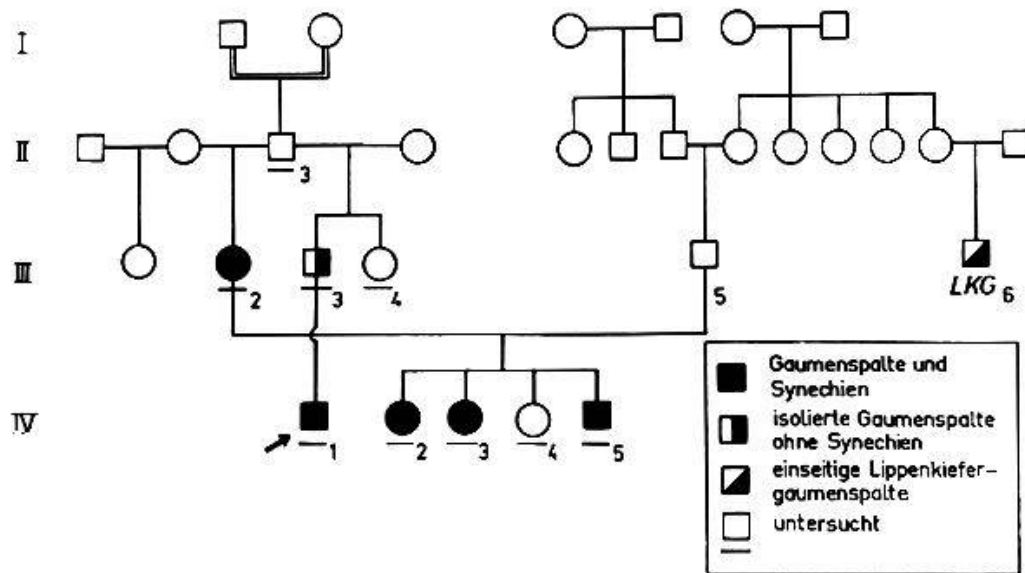


Abb. 2. Stammbaum mit dominanter Vererbung des CPLS-Syndroms (nach FUHRMANN u. Mitarb. [4]).

Anlagen verschiebt, jedoch haben wir über diese Vorgänge bislang nur äusserst vage quantitative Vorstellungen. Eine zeitweilig übertriebene Betonung der Gefahr weicht allmählich einer zurückhaltenderen Beurteilung.

Der Behandlungserfolg der modernen Medizin wirkt sich dagegen in einer Veränderung der Selektionsfaktoren aus. Unser Beispiel zeigte die Auswirkung der Behandlung einer Sippe. Beziehen wir den gleichen Sachverhalt auf eine Bevölkerung von 1 Million Individuen: Zur Vereinfachung nehmen wir, einem ursprünglichen Vorschlag von CURT STERN [13] folgend, an, dass die Zahl der Individuen von Generation zu Generation gleich bliebe. Die Mutationsrate für den betrachteten Genort sei 10^{-5} , das Merkmal sei durch ein einzelnes Gen gesteuert und bei einfacher Gendosis voll manifest, also autosomal-dominant erblich. Jeder Merkmalsträger sei von der Fortpflanzung ausgeschlossen. In jeder Generation treten dann $\frac{2 \cdot 1\,000\,000}{100\,000} = 20$ so veränderte Gene neu auf. Die Merkmalshäufigkeit in jeder Generation beträgt $\frac{20}{1\,000\,000}$ und alle Merkmalsträger sind Neumutanten. Eine Behandlung, die die Hälfte der Genträger am Leben erhält und sie voll fortpflanzungstüchtig werden lässt, führt in der ersten Generation zu einer Zunahme der Merkmalshäufigkeit um 50%, aber im weiteren Verlauf flacht sich die Kurve rasch ab, bis ein neues Gleichgewicht erreicht wird. Das ist der Fall, wenn 40 Kranke in jeder Generation vorhanden sind, von denen die Hälfte, also wieder 20, ausgeschaltet werden, und so der Zugang durch Neumutationen eben ausgeglichen ist. Im Beispiel wäre das in sechs Generationen annähernd erreicht. Bis dahin hätte die Bevölkerung den Vorteil der geringeren Belastung durch Todesfälle und Siechtum; als Gegenleistung wäre der andauernde Behandlungsaufwand zu erbringen. Auch eine weitere Verbesserung der Therapie mit dem Ergebnis einer Fortpflanzungsleistung der Merkmalsträger, einer Fitness, wie der Genetiker sagt, von 0,9, würde nur die Gleichgewichtsbe-

dingungen verschieben, aber prinzipiell wieder in ein solches Gleichgewicht mit nicht mehr steigender Zahl der Allele einmünden. Nur wenn tatsächlich jeder Nachteil ausgeschaltet würde, könnte eine weitere ungehinderte Zunahme des veränderten Gens in der Bevölkerung stattfinden. Kann man dann aber noch von einem nachteiligen Gen sprechen? Vorläufig gibt es kaum ein Beispiel für einen so guten Therapieerfolg bei einem unbehandelt so nachteiligen Merkmal, wie selbst das erste Modell annahm.

Weit langsamer sind Veränderungen bei autosomal-rezessiven Erb-leiden zu erwarten. Nehmen wir das Paradebeispiel der Behandlung einfach erblicher Stoffwechselkrankheiten, die Phenylketonurie, und legen wir die rechnerisch einfachste Häufigkeitsziffer von 1:10 000 zugrunde. Selbst eine 100% wirksame Therapie aller Merkmalsträger würde, sofern wir von einem einfachen genetischen Gleichgewicht von Selektion und Neumutation ausgehen, erst in ungefähr 100 Generationen oder 2800 Jahren zu einer Verdopplung der Genhäufigkeit von 0,01 auf 0,02 und damit zu einer Zunahme der Krankheitshäufigkeit von jetzt 1:10 000 auf dann 4:10 000 führen. Die meist unbekannten positiven oder negativen Selektionseinflüsse auf die Heterozygoten, d. h. auf die Individuen, die das Gen in einfacher Dosis tragen, machen die Situation sehr unübersichtlich; aber selbst wenn das Gleichgewicht bei der Phenylketonurie heute ausschliesslich auf einem Heterozygotenvorteil beruhte, betrüge die für die Verdopplung der Genhäufigkeit erforderliche Zeit noch 70 Generationen (WOOLF und GOODWIN [16]). Zwar gibt diese auf eine Krankheit beschränkte Betrachtung ein falsches Bild, da ja schon heute mindestens 800 autosomal-rezessive Krankheiten bekannt sind, doch vorläufig ist noch keine einzige ideal und mit vollem Erfolg behandelbar. Viele werden wohl immer einer solchen Therapie unzugänglich bleiben.

Bevor man hier die Auswirkungen der Medizin beklagt, sollte man auch den bei rezessiven Erb-leiden wahrscheinlich grösseren Effekt der Siedlungsdichte und der steigenden Mobilität der Bevölkerung beachten. Schon HALDANE [5] wies darauf hin, dass die Entwicklung grösserer Siedlungs- und Lebensgemeinschaften und das Aufbrechen der Isolate zu einem Rückgang des Inzuchteffekts, einem Absinken der Häufigkeit von Homozygoten und damit zu einer Verminderung des Selektionsdrucks und einer Zunahme der Häufigkeit nachteiliger autosomal-rezessiver Gene führen muss. Kurzfristig fällt die Krankheitshäufigkeit, langfristig steigen die genetische Belastung und gegebenenfalls später die Behandlungsanforderungen.

Die Zahl der geschlechtsgebunden-rezessiv vererbten Leiden ist geringer, die Therapie bei manchen ebenfalls schon sehr erfolgreich. Eine Verminderung des Selektionsdrucks wirkt sich hier schneller aus als bei autosomal-rezessiven Leiden, aber langsamer als bei dominanten. Genauer gesagt, eine gleiche Zunahme der Genhäufigkeit braucht bei gleicher Verminderung des Selektionsdrucks etwa dreimal so lange wie bei einem autosomal-dominanten Leiden (MORTON [8]).

Sehr schwer ist es, ein quantitatives Urteil über die Verhältnisse bei multifaktoriell-genetisch bedingten Krankheiten zu gewinnen. Sicher wirkt sich

auch hier ein Therapieerfolg, der den Merkmalsträgern verbesserte Reproduktionsmöglichkeiten gibt oder sie ihnen überhaupt erst bietet, in einer Steigerung der Merkmalshäufigkeit aus. Am stärksten wäre diese in der ersten Generation nach der Einführung einer hervorragenden neuen Therapie. Man könnte sie dann unmittelbar aus dem Anteil der befallenen Kinder unter allen Kindern von Merkmalsträgern abschätzen. Die gleichzeitige Veränderung der Genhäufigkeit wäre aber ungleich geringer und verlief im weiteren Verlauf bei gleichbleibenden Bedingungen ausserordentlich langsam, da das Gros der Gene ja in der Gesamtbevölkerung sehr weit verstreut ist. Solange trotz der Therapie noch ein Nachteil der Merkmalsträger bestünde, würde sich auch hier schliesslich ein neues Gleichgewicht einstellen. Es gilt das z. B. für die Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte wie für den Pylorusspasmus und wahrscheinlich auch den Diabetes mellitus.

Hier aber stossen wir auf ein neues Problem: Während für einige multifaktoriell vererbte Störungen wohl angenommen werden kann, dass die Anlage an sich und unter allen Umständen ungünstig ist, ist diese Annahme beim Diabetes mellitus nur schwer mit der Häufigkeit dieses Leidens bzw. der Prädisposition für dieses Leiden zu vereinbaren. Dass es sich um ein Erbleiden handelt, ist durch Familienbeobachtungen und vor allem Zwillingsbefunde eindeutig belegt. Jede weitere Analyse wird durch die Alters- und Umweltabhängigkeit der Manifestation ausserordentlich erschwert. Zudem dürfte Heterogenie vorliegen, d. h. genetisch unterschiedliche Formen mit ähnlicher klinischer Erscheinung. Unter jeder genetischen Hypothese bleibt aber der Widerspruch zu klären, dass der manifeste Diabetes mellitus bis zur Einführung der Insulin- und Diättherapie einen sehr schweren Selektionsnachteil für seine Träger bedeutete, der auch bei moderner Therapie noch bei weitem nicht ausgeglichen ist, trotzdem aber die Krankheit und folglich die ihr zugrunde liegenden Erbanlagen eine so grosse Häufigkeit in der Bevölkerung haben. Die beste verfügbare Erklärung ist die zuerst von NEEL [10] vorgetragene, zwar unbewiesene, aber durch viele Beobachtungen gut gestützte Hypothese, dass der gleiche Genotyp, der unter den heutigen Verhältnissen mit reichlicher Kost zum Diabetes führt, unter den früher herrschenden Bedingungen knapper und unregelmässiger Ernährung einen Vorteil bedeutet hat. (Selbstverständlich könnte eine solche Erklärung nicht in gleicher Weise auf alle ätiologisch verschiedenen Formen des Diabetes ausgedehnt werden; diese sind aber oft für sich genommen selten und damit mit einfachen Gleichgewichtsvorstellungen im Einklang.)

Der deutliche Anstieg der Diabetesfälle in Deutschland in der Nachkriegszeit, und länger schon in den USA, ist in erster Linie nicht Folge einer Zunahme krankhafter Gene als Folge der Insulintherapie, sondern eine Konsequenz einer häufigeren Manifestation des Leidens bei Menschen mit einem bestimmten Genotyp unter veränderten Ernährungs- und Lebensbedingungen. Einen kleineren Beitrag leistete kurzfristig sicher auch die neue Therapie mit zunehmender Reproduktionsfähigkeit der Merkmalsträger, langfristig sollte es aber überhaupt zu keiner Zunahme der Anlagenhäufigkeit kommen,

da ein deutlicher Selektionsnachteil gegen Merkmalsträger fortbesteht und die reichliche Ernährung mit verstärkter Manifestation ja gegenüber früheren Zeiten erst einen Selektionsdruck geschaffen hat. Das Ergebnis der Therapie ist also eine Verminderung des zum Zeitpunkt ihrer Einführung bestehenden Selektionsdrucks, der aber in früheren Zeiten überhaupt nicht existierte, und damit lediglich eine Verlangsamung im Rückgang der Genhäufigkeit. Analoge Überlegungen kann man für die Hyperlipidämien anstellen, die heute als Hauptrisikofaktor für den als Zivilisationsleiden gefürchteten frühen Myokardinfarkt gelten. Die Zunahme von Zivilisationskrankheiten, wie zum Beispiel Diabetes mellitus, Bluthochdruck und Myokardinfarkt, ist am besten als Folge eines Zusammenspiels von Erbe und Umwelt zu verstehen. Sie stellt eine gesteigerte Manifestationshäufigkeit bei genetisch Prädisponierten als Folge einer Umweltänderung dar. Man kann sie als Ausdruck einer noch nicht erreichten genetischen Anpassung an eine rasch veränderte Umwelt betrachten.

Die komplizierten Zusammenhänge machen es deutlich, dass die Einstufung einer Anlage als günstig oder ungünstig gar nicht so eindeutig erfolgen kann, wie wir das aus der Betrachtung weniger, extremer Erbdefekte gewohnt sind. Ein wenig besser durchschauen wir das Wechselspiel von Wert und Unwert einer Anlage in einfacher oder doppelter Dosis und in Abhängigkeit von Umweltfaktoren bei den Beziehungen zwischen der Malaria tropica und der Sichelzellanämie, deren grosse Häufigkeit in weiten Gebieten der Tropen nur durch die bessere Resistenz der heterozygoten Genträger gegen die Parasiten erklärt werden kann. Weit weniger gut verstehen wir die zahlreichen anderen Polymorphismen menschlicher Blutgruppen, Enzyme und Proteine. Mit der Bekämpfung und Beherrschung der Infektionskrankheiten veränderte die moderne Medizin drastisch die Gleichgewichtsbedingungen in einem Genpool, dessen Zusammensetzung wir noch kaum in den ersten Ansätzen zu analysieren gelernt haben. Pauschal ist der Effekt der Ausschaltung der grossen Infektionsseuchen darin zu sehen, dass zum Teil mit anderweitigen Nachteilen, ja wie im Fall der Sichelzellanämie mit einem schweren Erbleiden bei den Homozygoten erkaufte Anpassungen überflüssig werden und allmählich verschwinden können. Der medizinische Erfolg bedeutet hier also auch in genetischer Hinsicht einen echten Vorteil für die Bevölkerung.

Die moderne Medizin hat aber über die Behandlung in der ärztlichen Sprechstunde hinaus tiefgreifende Wirkung auf soziale und biologische Strukturen. Die Verbesserung der Geburtenkontrolle ist das Ergebnis medizinischer Forschung und Beratung. Ihre Folgen sind Auswirkungen der Medizin, jedenfalls, aber auch nur so weit Sicherheit und Anwendungshäufigkeit über die schon früher volkstümlich praktizierten Methoden hinausgehen. Folgen medizinischen Fortschritts sind hier eng mit Auswirkungen soziologischer Faktoren verzahnt. Einflüsse auf den Genpool sind nur zu erwarten, wenn verschiedene Genotypen unterschiedlich betroffen wären. Ein viel diskutiertes Problem war die differentielle Fertilität, die sich aus

einer stärkeren und früher einsetzenden Geburtenbeschränkung bei den leistungsstärkeren Schichten ergab. Heute hat sich diese Schere wieder geschlossen, und es lässt sich bereits wieder eine positive Korrelation zwischen Leistungsniveau und Kinderzahl feststellen. Eine bedenklich stimmende Ausnahme bildet allerdings die Gruppe der Leicht-Schwachsinnigen [1, 3, 11, 15].

Begünstigt durch die zuverlässige Geburtenplanung hat sich gleichzeitig eine Verlagerung und teilweise Begrenzung der Reproduktionsperiode auf jüngere Jahrgänge vollzogen. Da dem mütterlichen Alter auch das väterliche Alter korreliert ist, mit steigendem Alter des Vaters aber die Häufigkeit neuer Mutationen zunimmt, resultiert daraus eine Verminderung des Zugangs von Neumutationen.

Ein wesentlicher Nebeneffekt der Verbreitung der Familienplanung war eine grössere Aufgeschlossenheit auch für die genetische Beratung als Massnahme der Präventivmedizin. So bedeutsam diese in ihren Auswirkungen für die einzelne Familie sein kann, für die Genhäufigkeit, die Zusammensetzung des Genpools ist der Effekt der klassischen Beratung begrenzt. Zweifellos könnte eine Beratung allein auf Grund der Kenntnis des Erbgangs bei einem autosomal-dominanten Leiden äusserst effektiv sein und alle Fälle mit Ausnahme der Neumutationen vermeiden lassen, die Genhäufigkeit also auf die Gleichgewichtsbedingungen entsprechend einer Fitness der neuen Merkmalsträger von 0 reduzieren. Tatsächlich wird es sich aber entweder um Erb leiden handeln, die sehr schwer sind und daher an sich schon die Fitness sehr stark reduzierten – der zusätzliche Effekt der Beratung wäre entsprechend gering – oder aber das Leiden beeinträchtigt seine Träger nur wenig, dann fehlt aber wahrscheinlich auch die Bereitschaft, aus diesem Grunde auf Kinder zu verzichten. Einen Sonderfall stellen Krankheiten mit später Manifestation dar, wie die Chorea Huntington. Hier ist als Ergebnis der Beratung ein Rückgang der Kinderzahlen von Gefährdeten zu erwarten und tatsächlich beobachtet worden. Entscheidend wichtig wäre ein verlässlicher Test für die frühzeitige Erkennung der Genträger, der für dieses Leiden heute leider noch fehlt.

Eine sehr häufige Beratungssituation betrifft Eltern eines Kindes mit einer autosomal-rezessiv erblichen Stoffwechselstörung. Über das Wiederholungsrisiko von 25% aufgeklärt, werden solche Eltern meist auf weitere Kinder verzichten wollen – sehr zum Wohle der betroffenen Familie. Die Zahl der Merkmalsträger kann dadurch in der Bevölkerung gesenkt werden. Kann aber auch ein deutlicher Rückgang in der Genhäufigkeit erwartet werden, und wie gross ist dieser? Diese Frage ist äusserst wichtig, wenn wir uns über Langzeiteffekte der klassischen genetischen Beratung klarwerden wollen. KIDWELL und HAGY [7] haben kürzlich berechnet, welche Wirkung auf die Genhäufigkeit zu erwarten ist, wenn neben allen Homozygoten (also allen Kranken) auch alle heterozygoten Elternpaare, die durch bereits ein krankes Kind erkannt wurden, von der weiteren Reproduktion ausgeschlossen werden. Sie konnten zeigen, dass unter realistischen Annahmen ein neues Gleich-

gewicht bei einer um 16% verminderten Genhäufigkeit q erreicht wird. Auf die Phenylketonurie bezogen werden bei einem nur durch den Ausschluss der Homozygoten erhaltenen Gleichgewicht unter 1 Million Lebendgeborenen 100 Kranke sein. Das neue Gleichgewicht nach Ausschluss aller durch kranke Kinder erkannten heterozygoten Elternpaare von der weiteren Fortpflanzung läge bei 70 Kranken pro 1 Million Geborener. Ein solcher Beratungserfolg wäre also noch für lange Zeit ausreichend, um einen durch realistisch abgeschätzte Therapieerfolge zu erwartenden Trend zum Anstieg der Genhäufigkeit mehr als auszugleichen.

Zwei Wege bieten sich scheinbar an, um diesen Erfolg noch zu verbessern: die Erstellung von Familienregistern, die es gestatten, Personen mit einem erhöhten Risiko, Genträger zu sein, zu erfassen, und Heterozygotentests. Ganz abgesehen davon, dass derartige Tests heute noch nicht für umfangreiches Screening geeignet sind, wäre der Effekt auf den Genpool keineswegs eindeutig. Zwar würden Ehepaare, bei denen beide Partner als Genträger für ein schweres Erbleiden erkannt sind, vielleicht auf Nachwuchs verzichten. Könnte man aber das Gleiche von Paaren erwarten, bei denen nur einer Träger ist und unter den Kindern nur wieder klinisch gesunde Heterozygote zu erwarten wären? Ja, wäre das überhaupt sinnvoll, wenn man die grosse Zahl beteiligter Erbleiden bedenkt und zugesteht, dass wir durchaus unzureichend über mögliche positive Effekte einzelner Gene bei Heterozygoten informiert sind? Zudem würde eine solche Information vor der Ehe vielleicht Heterozygote von einer Verbindung untereinander abhalten – ein durchaus begrüssenswerter Effekt, wenn man die Verminderung der Zahl der Kranken unter den unmittelbaren Nachkommen im Auge hat; dadurch würde aber gleichzeitig der Selektionsdruck gegen das betreffende Gen vermindert und seine Verbreitung gefördert.

Bleibt uns die neueste Waffe gegen die Erbleiden zu betrachten – die *prä-natale Diagnose eines Erleidens beim Föten* kombiniert mit einem selektiven Schwangerschaftsabbruch. Juristische und ethische Probleme seien ausser acht gelassen. Mehr als dreissig verschiedene Erbleiden können heute durch Amniozentese diagnostiziert werden, die Liste wächst ständig. Die Methode bietet sich als Weg an, die Zahl der erbkranken Kinder drastisch zu vermindern. Der Erfolg wird jedoch auf solche Familien beschränkt sein, in denen ein erhebliches Risiko bereits erkannt ist, in der Regel also Familien, in denen bereits ein Kranker geboren wurde. Nach dem ersten Kind werden das 1 von 4 Ehen zwischen zwei Heterozygoten sein, nach dem zweiten Kind 7 von 16. Die Auswirkung auf die Häufigkeit homozygoter Kranker ist aber ganz anders als die auf die Genhäufigkeit. Im Vertrauen auf die Amniozentese werden die betroffenen Eltern ihre Wünsche nach einer bestimmten Kinderzahl, vielleicht auch Geschlechtsverteilung, zu erfüllen trachten, wo sie sonst unter dem Eindruck des Wiederholungsrisikos von 25% auf weitere Kinder verzichtet hätten. Das Ergebnis wird ein überproportionaler Zuwachs an Heterozygoten sein, d. h. eine Zunahme der Genhäufigkeit.

Das naheliegende Argument, man müsse auch die Heterozygoten prä-

natal diagnostizieren und abortieren, ist kurzsichtig. Die Diagnose ist schwieriger und unsicherer, in den meisten Fällen vorläufig, in vielen auch in Zukunft wahrscheinlich überhaupt nicht möglich. Vorausgesetzt aber, man besäße eine solche Methode, dann ist die Rechtfertigung des Aborts ungleich schwieriger als für die immer noch umstrittene Indikation eines Erbleidens des Kindes; denn jetzt zielt der Eingriff stets auf einen Föten, der selbst nicht krank ist und der weder für seine Eltern noch für die Familie oder gar die Gesellschaft eine Belastung bedeutet. Er wäre in der Tat in seiner genetischen Ausstattung nicht schlechter als Millionen andere sogenannte Gesunde – ja vielleicht wäre sein Heterozygotenstatus sogar ein Vorteil für ihn! Er sollte also nur einer noch dazu unsicher begründeten eugenischen Zielsetzung geopfert werden!

Mit quantitativen, aber nicht prinzipiellen Veränderungen gilt das, was hier für autosomal-rezessive Leiden ausgeführt wurde, auch für geschlechtsgebunden-rezessive Leiden. Wir sollten also von der Amniozentese und der pränatalen Diagnostik keine vorteilhaften Effekte auf die Zusammensetzung des menschlichen Genpools erwarten, im Gegenteil. Das schränkt natürlich in gar keiner Weise den Wert der Methode als Hilfsmittel der genetischen Beratung und als Mittel zur Verhütung von erbkranken Nachkommen in der Einzelfamilie ein!

Eine sehr wichtige Folge der Geschlechtsbestimmungsmechanismen beim Menschen ist es, dass im menschlichen Genpool X- und Y-Chromosomen so verteilt sind, dass es annähernd gleich viele Männer wie Frauen gibt. Schon heute könnte uns eine sehr liberale Handhabung der Gesetze in die Lage versetzen, das Geschlecht der geborenen Kinder nach Wunsch festzulegen, in dem wir nach einer Geschlechtsbestimmung in den ersten Monaten Schwangerschaften nach Wahl terminieren oder austragen lassen. Genetisch ist der Effekt nicht verschieden von einer sicheren präzygotischen Geschlechtsbestimmung, von der viele Menschen träumen. Die Folgen sind nur abzuschätzen, wenn man soziologische Faktoren in die Überlegung einbezieht. KEYFITZ [6] hat das kürzlich getan und sich dabei auf eine Umfrage unter jung verheirateten Paaren in England über Zahl, Verteilung und Geschlecht der gewünschten Kinder gestützt. Daraus ergäbe sich bei vollständiger Geschlechtskontrolle für die 1. Generation ein Anteil von männlichen Nachkommen um 60%. Welche Konsequenzen das soziologisch haben könnte, ist schwer abzuschätzen, eine sehr wahrscheinliche Konsequenz wäre aber in der 2. Generation ein Rückgang in der Geburtenzahl. Auf längere Sicht dürfte KEYFITZ dann darin recht behalten, dass als unmittelbare Reaktion Mädchen im Kurs steigen würden und die folgende Generation vielleicht schon einen Überschuss an weiblichen Nachkommen zeigte, und so fort im Wechsel, bis sich schliesslich ein von der gegenwärtigen Situation nicht sehr verschiedenes Gleichgewicht einpendeln würde.

Ich hoffe, mit diesen wenigen Beispielen klar gemacht zu haben, dass für die moderne Humangenetik die alten, vereinfachten Schemata populationsgenetischer Dynamik mit ihrer Schwarzweisszeichnung von eugenischen

und dysgenischen Einflüssen einem Spektrum von oft verwirrender Bunt-heit Platz gemacht haben. Für einzelne Probleme, einzelne Genorte lassen sich Trends erkennen – für ein Gesamtbild fehlen uns noch zu viele Grundlagen. In der Populationsgenetik gibt es weit mehr Forschungsaufgaben und Fragestellungen als realistische Antworten. Die unmittelbaren Anstrengungen einer klinisch orientierten Humangenetik müssen daher der exakten Diagnostik und Aufklärung der Vererbung definierter Krankheitsbilder, der Analyse heterogener Krankheiten und der Einzelfaktorenanalyse multifaktoriell genetisch bedingter Krankheiten gelten, damit für die praktische Erbprognose und Beratung bessere Daten zur Verfügung stehen, für die ätiologische Analyse genetisch einheitliche Gruppen herangezogen werden können und so bessere Aussicht besteht, therapeutische Ansätze zu finden, und damit schliesslich auch für populationsgenetische Untersuchungen an Erbkranken verlässliche Ausgangsdaten verfügbar werden.

Zusammenfassung

Rasche Beherrschung und Rückgang vieler akuter Krankheiten und Infektionen lassen heute den Anteil der chronisch Kranken und der Erbkranken am Gesamtkrankengut steigen. Daneben führen die Behandlungserfolge bei Erbkranken zu einer echten Zunahme solcher Krankheiten. Eine quantitative Analyse zeigt jedoch, dass dieser Effekt heute noch gering ist und nur zu einer langsamen Verschiebung des genetischen Gleichgewichts führt. Bei einigen Zivilisationskrankheiten, wie zum Beispiel dem Diabetes mellitus und vermutlich auch den Hyperlipidämien, ist trotz der Behandlungserfolge der modernen Medizin ein weiterer Rückgang der Genhäufigkeit zu erwarten, da es sich hier um Anlagen handelt, die erst unter den heutigen Lebens- und Nahrungsverhältnissen Krankheitswert erhalten haben und damit einem früher nicht existenten Selektionsdruck unterworfen wurden, der durch Therapieerfolge nur teilweise aufgehoben wird.

Die von der Medizin ermöglichte sichere Geburtenplanung hat vielschichtige indirekte Auswirkungen auf den Genpool. Sie hat auch zu einer grösseren Wirksamkeit der genetischen Beratung beigetragen. Diese wirkt im allgemeinen, aber keineswegs in allen Fällen, einer Verbreitung ungünstiger Gene entgegen. Auch bei den populationsgenetischen Auswirkungen von pränataler Diagnose und therapeutischem Abort sind günstige Kurzzeiteffekte hinsichtlich der Merkmalshäufigkeit von unter Umständen ungünstigen langfristigen Auswirkungen auf den Genpool zu trennen.

Résumé

C'est grâce aux succès thérapeutiques de beaucoup de maladies infectieuses et à leur régression qu'il semble qu'aujourd'hui le pourcentage des maladies chroniques et des maladies héréditaires ait augmenté. Une analyse quantitative montre toutefois que ce pourcentage est encore faible et ne provoque qu'un délacement minime dans l'équilibre génétique. Dans cer-

taines maladies de la civilisation, telles que le diabète sucré et probablement certaines lipidémies, l'on peut s'attendre, malgré les succès thérapeutiques de la médecine moderne, à un recul progressif de la fréquence du gène responsable, parce qu'il s'agit en effet de disposition morbide, qui ne devient une maladie que sous l'effet des conditions actuelles de vie et de nutrition, et qui ainsi subit une sélection, inexistante auparavant, et qui n'est que partiellement allégée par les succès thérapeutiques.

La planification des naissances, rendue possible par la médecine moderne, a des répercussions multiples et indirectes sur le pool génétique. Elle a aussi rendu la consultation génétique beaucoup plus efficace. Ceci permet de sélectionner en général, mais pas toujours dans tous les cas, et d'empêcher la multiplication de gènes néfastes. Le diagnostic prénatal suivi de l'avortement thérapeutique peut avoir des effets favorables sur des caractères génétiques à courte échéance, ce qu'il faut différencier des répercussions à longue échéance sur le pool génétique et qui ne sont pas toujours désirables.

Riassunto

Il fatto che oggi molte affezioni acute ed infezioni possono essere curate rapidamente e che il loro numero va diminuendo, ha come conseguenza che, sul numero totale degli ammalati, la parte degli ammalati cronici e delle eredopatie va aumentando. In più i successi terapeutici delle eredopatie determinano un aumento effettivo di queste affezioni. Un'analisi qualitativa dimostra però che questo effetto oggi è ancora poco importante e che di conseguenza lo spostamento dell'equilibrio genetico avviene solo lentamente. Nel caso di una malattia della civilizzazione come per esempio il diabete e probabilmente anche le iperlipidemie, malgrado i successi terapeutici della medicina moderna, bisogna aspettarsi un'ulteriore diminuzione della frequenza genetica; questo perchè si tratta di predisposizioni che solo in seguito al modo di vita e di alimentazione attuali hanno assunto l'importanza di una malattia e che perciò sono state sottoposte ad una selezione che prima non esisteva e che ha potuto essere soppressa solo in parte con i successi terapeutici.

La pianificazione sicura delle nascite, resa possibile dalla medicina, ha delle molteplici conseguenze indirette sul polo genetico. Essa ha pure contribuito ad una più grande efficacia dei consulti genetici, che generalmente, ma non in ogni caso, aiutano a combattere l'espansione dei geni sfavorevoli. Anche per quanto riguarda gli effetti genetici della diagnosi prenatale e dell'aborto terapeutico sulla popolazione, bisogna distinguere fra effetti favorevoli di corta durata sulla frequenza delle caratteristiche genetiche e gli effetti a lunga scadenza, eventualmente sfavorevoli sul polo genetico.

Summary

Easy control and frequency reduction of infectious and many acute illnesses have contributed to an increased proportion of genetic disease in

hospitals and offices. In addition, effective therapy of genetic disease also leads to a true increase in gene frequency. Quantitative analysis proves, however, that this effect is still small and the equilibrium is shifted slowly. Some diseases of modern civilisation, as e.g. diabetes mellitus and possibly also hyperlipidemias, will not show an increase in gene frequency in spite of therapeutic success. Only recently and due to overnutrition the underlying genes have been associated with severe ill effects, and, therefore, have come under selection pressure not previously existing and only in part offset by therapy.

Medical progress in birth control has various divergent effects on the gene pool. Among others it also facilitated genetic counselling which in general, but not always, will counteract the spread of harmful genes. Antenatal diagnosis and therapeutic abortion also may have a positive short-time result in regards to the number of affected offspring but probably unfavorable long-term effects on the gene pool.

1. BAJEMA C. J.: Relation of fertility to occupational status, IQ, educational attainment, and size of family of origin: A follow-up study of a male Kalamazoo public school population. *Eugen. Quart.* 15, 198 (1968).
2. CARTER C. O.: Changing patterns in the causes of death at the Hospital for Sick Children. *Gt Ormond Str. J.* 11, 65 (1956).
3. FALEK A.: Differential fertility and intelligence: Current status of the problem. *Social Biol.* 18, 50 (1971).
4. FUHRMANN W., KOCH F. und SCHWECKENDIEK W.: Autosomal dominante Vererbung von Gaumenspalte und Synechien zwischen Gaumen und Mundboden oder Zunge. *Humangenetik* 14, 196 (1972).
5. HALDANE J. B. S.: The spread of harmful autosomal recessive genes in human populations. *Ann. Eugen. (Lond.)* 9, 232 (1939).
6. KEYFITZ N.: How birth control affects births. *Social Biol.* 18, 109 (1971).
7. KIDWELL J. F. und HAGY G. W.: Selection against recessive deleterious and lethal alleles. *Hum. Hered.* 21, 320 (1971).
8. MORTON N. E.: Population genetics and disease control. *Social Biol.* 18, 243 (1971).
9. MULLER H. J.: Strahleneinwirkung und Mutation beim Menschen. *Naturwiss. Rundschau* 9, 127 (1956).
10. NEEL J. V.: Diabetes mellitus: A "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Amer. J. hum. Genet.* 14, 353 (1962).
11. REED E. W. und REED S. C.: Mental retardation: A family study. Saunders, Philadelphia 1965.
12. ROBERTS D. F., CHAVEZ J. und COURT S. D. M.: The genetic component in child mortality. *Arch. Dis. Childh.* 45, 33 (1970).
13. STERN C.: Grundlagen der Humangenetik. VEB G. Fischer, Jena 1968.
14. STEVENSON A. C.: The load of hereditary defects in human populations. *Radiat. Res. Suppl.* 1, 306 (1959).
15. WALLER J. H.: Differential reproduction: Its relation to IQ test score, education and occupation. *Social Biol.* 18, 122 (1971).
16. WOOLF L. I. und GOODWIN B. L.: Effect of dietary treatment on frequency of phenylketonuria gene. *Lancet* 1967/I, 216.

Adresse des Autors: Prof. Dr. W. Fuhrmann, Direktor des Institutes für Humangenetik der Universität Giessen, Ludwigstrasse 27, D-63 Giessen.