

Vom Unsinn der Erbllichkeit

■ A. Gamma

Forschungsabteilung, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

Summary

Gamma A. [The nonsense of heritability.] Schweiz Arch Neurol Psychiatr. 2008;159: 42–5.

Heritability estimates derived from twin and adoption studies are used in psychiatry and the humanities as evidence for the genetic influence on phenotypic traits or diseases and as a measure of the extent of this influence. Despite their popularity, these estimates have a number of fatal conceptual and empirical flaws, making them largely useless for human research.

Heritability is defined as a measure of the proportion of total phenotypic variance in a trait that is accounted for by genetic variance. It can take on values between 0 and 1, with 1 indicating that 100% of the total phenotypic variance is accounted for by genetic variance. If, for example, all the differences in hair colour in a human population can be accounted for by genetic differences between the individuals, hair colour is said to be 100% heritable.

While the heritability statistic as defined only addresses genetic vs environmental contributions to the *difference* in phenotypic traits, it is often interpreted as evidence for genetic vs environmental contributions to the phenotypic *traits themselves*. This may seem like an innocuous restatement of the same fact, but it is a crucial and fallacious shift in interpretation, because what causally accounts for the difference between two things X and Y is often just a minimal subset of what accounts for X (or Y) itself. For example, a single switch may cause the *difference* in destination between two trains that start from the same city, but what accounts for the fact that a train reaches *any destination at all* involves a much richer causal story including trains and how they are built, railway networks and the desire of human beings to get from one location to another by means of public transportation.

Psychiatry, and the study of human development in general, is primarily interested in traits, not trait differences. The traits of psychiatry are psychiatric disorders, and the most important issue in psychiatry concerns the understanding of the causal mechanisms leading to a disease phenotype, in the service of finding therapeutic interventions. Heritability estimates, however, are useless for the search for effective treatment, because by themselves they give no indication of where in the genome to look for “disease genes” as potential targets for therapeutic intervention. Not even the general indication that genes are “important” for a trait or disease is helpful, since it is a fundamental fact of developmental biology that both genes and non-genetic factors (such as the environment) are *always* involved in the causation of any trait or phenotypic feature. Neither genes nor the environment work in isolation. In the process of organismic development genetic and non-genetic resources interact in many places in a multitude of ways, and the outcome always reflects the joint interaction of the various resources.

Being told that the heritability of, say, schizophrenia is 90% does not tell one anything about whether and how much genes are involved in schizophrenia (they are *always* involved) nor where in the causal hierarchy of the organism therapeutic intervention might be most effectively aimed at. In particular, a high heritability does not mean that treatment on the genetic level will be most effective. This is forcefully illustrated by the case of the “genetic disease” phenylketonuria (PKU), where a gene defect is seen as the basis of the disorder, but treatment most effectively operates through dietary (i.e. environmental) manipulation. The case of PKU also illustrates another important fact: that genetic involvement in a trait or disease does not mean that the trait/disease is difficult or impossible to change. Although a common idea, it is entirely fallacious. The question of how easily a phenotypic trait can be changed is a purely practical one and has nothing whatsoever to do with the question of whether the trait has genetic factors among its causes. What matters most for successful treatment efforts is as complete as possible an understanding of the causal processes leading to the trait or disease. Heritability estimates are of no help in this endeavour.

Keywords: heritability; twin study; genetics; nature; nurture

Einleitung

In Teilen der Psychiatrie, Psychologie und den Sozialwissenschaften stehen Schätzungen der Erbllichkeit (engl. «heritability») phänotypischer Merkmale, wie sie die quantitative bzw. Verhaltensgenetik liefert, noch immer hoch im Kurs. Erbllichkeitskoeffizienten werden für so diverse kognitive, psychosoziale und Persönlichkeitsmerkmale wie IQ, Extraversion, Offenheit, Berufsinteressen, autoritäre Persönlichkeit, Religiosität, Kriminalität und sexuelle Orientierung oder auch für psychiatrische Störungen wie Schizophrenie, bipolare Depression oder Alkoholismus errechnet [1]. Sie sollen Auskunft darüber geben, welchen Anteil die Gene an der Variabilität eines phänotypischen Merkmals haben. Aus einer hohen Erbllichkeit wird oft der Schluss gezogen, dass das entsprechende Merkmal weitgehend genetisch bestimmt und daher durch Interventionen oder Umweltmanipulationen nicht oder kaum zu verändern ist. Die elaboriertesten Erbllichkeitsschätzungen werden aus Zwillingsstudien gewonnen, in denen eineiige Zwillinge, die bei der Geburt getrennt wurden, miteinander verglichen werden [2]. Die Grundidee dahinter besagt, dass die Ähnlichkeit getrennt aufgewachsener Zwillinge durch ihre identischen Gene bedingt sein muss, da die Zwillinge in unterschiedlichen Umwelten aufwachsen. Aus dem Ausmass der Ähnlichkeit wird dann auf das Ausmass der genetischen Beeinflussung des entsprechenden Merkmals geschlossen. Gene und Umwelt bzw. «nature» und «nurture» werden so sauber voneinander getrennt.

Im folgenden soll gezeigt werden, dass diese Sicht der Dinge falsch ist. Erbllichkeitsschätzungen und ihre Interpretation haben eine Reihe fataler Schwächen, die den Einsatz dieser Koeffizienten weitgehend nutzlos machen, und damit zum Teil auch die aufwendigen Studien, aus denen sie gewonnen werden. Diese Tatsachen sind in der (biologischen) Genetik und der Philosophie der Biologie mittlerweile wohlbekannt [3–7], aber noch nicht zu allen sekundären Anwendungen genetischen Wissens vorgedrungen.

Merkmale versus Merkmalsunterschiede

Erbllichkeit als technisches Mass aus der Verhaltensgenetik bezeichnet den Anteil an der Gesamtvarianz eines phänotypischen

Korrespondenz:

Alex Gamma

Forschungsabteilung

Psychiatrische Universitätsklinik

Lenggstrasse 31

CH-8032 Zürich

e-mail: gamma@bli.unizh.ch

Merkmals, der durch genetische Varianz erklärt wird [8]. Es ist eine Grösse, die Werte zwischen 0 und 1 annehmen kann. Eine Erblichkeit von 1 besagt, dass sämtliche Varianz in einem phänotypischen Merkmal innerhalb einer Population durch genetische Unterschiede zwischen den Mitgliedern der Population erklärt wird, während Unterschiede in der Umwelt zwischen den Mitgliedern keine Rolle spielen. Wenn zum Beispiel Unterschiede in der Haarfarbe zwischen Mitgliedern einer Population eine Erblichkeit von 1 aufweisen, werden diese Unterschiede als rein genetisch verursacht angesehen. Der oft gezogene Schluss ist, dass die Haarfarbe genetisch bestimmt und somit fix und unveränderbar ist.

Diese Folgerung ist aber in doppelter Hinsicht falsch: sowohl hinsichtlich der *Verursachung* als auch *Veränderbarkeit* von Merkmalen. Hier zunächst einige Bemerkungen zur Verursachung (das Thema der Veränderbarkeit wird weiter unten aufgegriffen).

Während die Erblichkeit nur etwas über die genetische Verursachung von Varianzen, also *Unterschieden*, in phänotypischen Merkmalen aussagen will, wird sie oft als Beleg für die genetische Verursachung *der Merkmale selbst* angeführt. Diese Interpretationsverschiebung mag auf den ersten Blick harmlos erscheinen, ist es aber keineswegs. Denn was für den *Unterschied* in einem Merkmal zwischen zwei Menschen verantwortlich ist, wird im allgemeinen nur einen Bruchteil dessen beinhalten, was für das *Merkmal selbst* (in einem einzelnen Menschen) verantwortlich ist. Einige Beispiele mögen dies illustrieren.

Denken Sie an die modische Stehlampe in Ihrem Wohnzimmer. Sie kennt zwei Zustände: «Licht an» und «Licht aus». Was verursacht den Unterschied zwischen diesen beiden Zuständen (oder «Merkmalsvarianten»)? Der Lichtschalter natürlich. Wenn Sie ihn drücken, geht das Licht an, wenn Sie nochmals drücken, geht es wieder aus. Die Korrelation der Zustände des Schalters und der Lampe beträgt im Normalfall hundert Prozent, und der Zustand des Schalters ist somit eine adäquate Erklärung für den Unterschied im Leuchtzustand Ihrer Lampe.

Ist der Lichtschalter (bzw. sein Zustand) aber auch eine hinreichende Erklärung für jeden *einzelnen* der Leuchtzustände Ihrer Lampe? Erklärt die Position des Schalters zum Beispiel, warum Ihre Lampe brennt? Wenn jemand danach fragt, warum Ihre Lampe brennt, genügt es dann, darauf zu verweisen, dass der Lichtschalter an ist?

Natürlich nicht. Um eine einigermaßen vollständige Erklärung des Brennens Ihrer Lampe zu geben, müssten Sie diverse Kausalzusammenhänge erläutern, die viel mehr als nur eine Erwähnung des Lichtschalters einschliessen würden. Sie müssten die Drähte erwähnen, die Schalter und Lampe zu einem Stromkreis verbinden. Sie müssten Steckdosen, Stromleitungen und Elektrizitätswerke erwähnen. Sie müssten die als Stromfluss bezeichnete Bewegung von Elektronen durch ein geeignetes Medium (nicht alle Materialien sind leitend!) erklären, vielleicht anhand einer Analogie mit Wasserbehältern,

deren unterschiedliche Drücke den Fluss von Wasser durch sie verbindende Leitungen bewirken. Sie müssten die Produktion von elektromagnetischer Strahlung im Glühdraht aufgrund dessen hohen Leitwiderstands erklären und die Tatsache, dass ein Teil dieser Strahlung im sichtbaren elektromagnetischen Spektrum abgegeben wird. Vielleicht wäre sogar ein Ausflug ins visuelle System des Gehirns nötig, um plausibel zu machen, wie diese elektromagnetische Strahlung vom Gehirn überhaupt wahrgenommen werden kann.

Ein zweites Beispiel: Was ist dafür verantwortlich, ob ein in Zürich startender Zug in Bern oder in Basel landet? Was, mit anderen Worten, ist für den Unterschied in der Destination des Zuges verantwortlich? Wenn wir menschliche Intentionen einmal ausser acht lassen, lautet eine plausible Antwort: die Stellung einer Weiche in Killwangen. Die Stellung der Weiche macht den Unterschied aus, ob der Zug nach Bern oder Basel weiterfährt. Wenn wir aber wissen wollen, welche Kausalfaktoren dafür verantwortlich sind, dass ein Zug *überhaupt* nach Bern (oder Basel) kommt, müssen wir wiederum eine viel umfassendere Antwort geben, die sämtliche involvierten Elemente wie Züge, Zugmotoren, Schienennetze, Weichen und das Bedürfnis von Menschen, in öffentlichen Verkehrsmitteln von A nach B zu gelangen, einschliesst. Wiederum ist die Weiche nur ein winziges Puzzleteil in einem kausalen Netzwerk.

Um wieder in die Welt der Biologie zurückzukehren: Wenn wir also einen Kausalfaktor identifiziert haben, der für die Unterschiede in der Ausprägung eines phänotypischen Merkmals in einer Population verantwortlich gemacht werden kann, haben wir damit gerade einmal die Oberfläche der Frage angekratzt, welche komplexen kausalen Netzwerke die Ausbildung dieses Merkmals in der Ontogenese eines einzelnen Individuums bestimmen. Die Antwort auf die Frage, was einen Merkmalsunterschied ausmacht, ist nicht die Antwort auf die Frage, was ein *Merkmal* ausmacht.

Erblichkeitsschätzungen liefern nur Antworten auf die Frage nach den Ursachen von *Unterschieden*. In krankheitsorientierten Disziplinen wie der Psychiatrie sind wir aber genau an dem vollständigen Kausalprozess interessiert, welcher der *Krankheit selbst* zugrunde liegt, um daraus wirksame therapeutische Interventionen ableiten zu können. Wir sind an Unterschieden nur insofern interessiert, als sie uns konkrete Hinweise auf die an der Pathogenese beteiligten Mechanismen geben können, insofern sie also zur Aufklärung dieses Kausalprozesses beitragen. Erblichkeitsschätzungen können aber nicht einmal dies. Die in Zwillings- und Adoptionsstudien angewandten Methoden der Verhaltensgenetik teilen die phänotypische Varianz lediglich in zwei grobe Komponenten ein, genetische und umweltbedingte Varianz. Selbst wenn eine Zwillingsstudie berichtete, dass der Unterschied zwischen Schizophrenie und Nicht-Schizophrenie zu 90% durch die Gene bedingt sei, würde uns das völlig im dunkeln darüber lassen, wo

im Genom der Betroffenen wir nach dem schizophrenen Gen suchen müssten. Um dem Ziel einer wirksamen Behandlung näher zu kommen, benötigen wir ein Verständnis der spezifischen kausalen Mechanismen, die in der Ätiologie der Krankheit eine Rolle spielen. Je mehr wir zum Beispiel darüber wissen, welche Gene involviert sind und wie sie die zellulären, physiologischen und psychischen Vorgänge des Schizophrenen aus dem Lot bringen, desto gezielter und erfolgreicher werden unsere Behandlungsmethoden sein. Therapeutisch effektive Eingriffe sind auf vielen Ebenen des Kausalgeschehens denkbar, aber in jedem Falle braucht es dazu Detailwissen über die jeweiligen Prozesse, die zum Erkrankungsrisiko beitragen.

Gene und Umwelt, untr ennbar

Es mag eingewendet werden, dass Erblichkeitsschätzungen, trotz ihrer Grobschlächtigkeit, uns doch zumindest einen wertvollen Hinweis darauf liefern können, ob Gene oder Umwelt einen grösseren Rolle in der Krankheitsätiologie spielen und in welchem der beiden Bereiche die Suche nach Behandlung erfolversprechender ist. Diesem scheinbar plausiblen Gedanken liegt jedoch wiederum ein weitverbreiteter Fehlschluss zugrunde. Es ist eine Grundtatsache der Biologie, dass Gene und Umwelt (mit «Umwelt» sind stets sämtliche nicht-genetischen, auch inner-körperlichen, Entwicklungseinflüsse gemeint) immer gemeinsam an der Festlegung phänotypischer Merkmale beteiligt sind. Dies gilt vielerorts bereits als Binsenwahrheit. Doch obwohl es vielleicht eine solche ist, werden ihre Implikationen vielfach übersehen. Denn wenn, wie in der Entwicklung eines Organismus, verschiedene Kausalfaktoren interaktiv ein bestimmtes Endergebnis herbeiführen, ist es unmöglich, den Anteil eines der Kausalfaktoren am Endresultat zu quantifizieren [3]. Sobald ein bestimmtes Ereignis das Resultat mehrerer Determinanten ist, von denen jede einzelne *notwendig* und keine für sich genommen *hinreichend* ist, wird die Frage nach dem relativen Beitrag einzelner Determinanten unsinnig. Auch dies soll wieder an einem Beispiel erläutert werden [3].

Stellen Sie sich zwei Männer vor, die gemeinsam eine Mauer bauen. Ihre Arbeitsweise besteht darin, dass der eine die Ziegel legt und der andere den Mörtel aufträgt. Wie leicht einzusehen ist, reicht keiner der beiden Männer alleine aus, um die Mauer zu bauen. Beide sind dazu nötig. Die Frage, welcher der beiden mehr zum Mauerbau beigetragen hat, lässt sich in so einem Fall nicht sinnvoll beantworten. Es ist sinnlos zu behaupten, das Ziegellegen sei wichtiger als das Mörtelauftragen. Der Beitrag jedes der beiden Männer ist eine irreduzible Komponente des Endprodukts. In genau derselben Weise sind Gene und Umwelt irreduzibel am «Bau» jeden phänotypischen Merkmals – ob körperliches Merkmal, Charaktereigenschaft oder Krankheitsphänotyp – beteiligt. Ihre Beiträge lassen sich nicht aufteilen und separat quantifizieren, genau deshalb nicht, weil

immer beide notwendig sind, um ein Merkmal festzulegen. Gene allein bewirken nichts, und auch Umwelteinflüsse allein bewirken nichts. Gene und Umwelt sind verschränkte Kodeterminanten der organismischen Entwicklung.

Der Versuch, den relativen Einfluss von Genen und Umwelt in der Pathogenese zu quantifizieren, ist deshalb unsinnig, denn Gene und Umwelt sind immer beide nötig, um einen Krankheitsphänotyp hervorzu- bringen. Vielleicht regt sich bei Ihnen an dieser Stelle Widerstand. Vielleicht denken Sie, dass es doch zum Beispiel simple genetisch bedingte Krankheiten gibt, bei deren Verursachung Gene offensichtlich die Hauptrolle spielen. PKU (Phenylketonurie) ist ein Beispiel. Hier führt ein Defekt im Gen für das Enzym Phenylalaninhydroxylase (PAH) zu toxischen Konzentrationen der Aminosäure Phenylalanin im Blut und nachfolgend zu schwerer geistiger Retardierung. Tatsächlich ist es jedoch eine ganze Kette oder vielmehr ein Netzwerk an kausalen Wechselwirkungen, das schlussendlich die Krankheit hervorbringt [9]. Der Zustand des PAH-Gens mag über den Unterschied zwischen Vorhanden- oder Nichtvorhandensein der Krankheit entscheiden, sozusagen wie die Weiche, die darüber bestimmt, ob ein Zug aus Zürich in Basel oder Bern landet. Die Krankheit selbst jedoch ist, wie alle phänotypischen Merkmale es immer und ausnahmslos sind, das Endprodukt der Interaktion vielfältiger kausaler Faktoren, von denen das besagte Gen nur gerade einer ist.

Die Geschichte von PKU bestätigt diese Auffassung. PKU wurde und wird auf genetischer Ebene weder identifiziert noch diagnostiziert noch behandelt. Vielmehr wurde ursprünglich ein Überschuss von Phenylalanin im Blut als Ursache der Krankheit identifiziert. Die Behandlung erfolgte früher wie heute durch eine Reduktion der Zufuhr von Phenylalanin durch die Nahrung. Mittels einer phenylalaninarmen Spezialdiät kann die Krankheit heutzutage in Schach gehalten werden. Obwohl als «genetische» Krankheit verstanden, spielen Gene weder bei Diagnose noch Management von PKU eine Rolle.

Gene und Veränderbarkeit

Der Fall von PKU weist zudem auf eine Reihe weiterer essentieller Punkte hin. Erstens, selbst im Falle genetischer Krankheiten muss eine effektive Behandlung keineswegs bevorzugt an den Genen ansetzen. Obwohl die Identifizierung eines Gendefekts wertvolle Hinweise für die Behandlung liefern mag, kann letztere im Prinzip an irgendeinem Glied der Kausalkette ansetzen, die zum Krankheitsphänotyp führt. PKU ist eine Erbkrankheit, dennoch setzt die Behandlung nicht auf genetischer, sondern auf biochemischer Ebene an.

Ein zweiter Punkt von grosser Wichtigkeit betrifft die Frage der Veränderbarkeit «genetisch bedingter» Merkmale. Wird auch der Begriff «genetisch bedingt» noch immer häufig mit «angeboren» und damit mit «unveränderbar» in Verbindung gebracht, zeigen

doch Beispiele wie das der PKU klar und eindrücklich, dass «genetisch bedingt» nicht «unveränderbar» bedeutet. Tatsächlich sind diese beiden Kategorien völlig unabhängig voneinander. PKU involviert einen (angeborenen) Gendefekt, und dennoch ist sie durch eine einfache Umweltmanipulation heilbar. Was vor Mitte des letzten Jahrhunderts wie ein vorbestimmtes, unabänderliches Lebensschicksal erschien, ist mit der Entdeckung der phenylalaninarmen Diät zu einer behandelbaren Kondition geworden. Die Lehre daraus ist verallgemeinerbar: Was wir gemeinhin als «genetisch bedingt» betrachten, ist nicht mehr und nicht weniger veränderbar als alle anderen organismischen Merkmale, die wir nicht in dieser Weise als «biologisch festgelegt» betrachten. Aus der Tatsache, dass alle Merkmale eines Organismus immer das Resultat kausaler Interaktionen verschiedenster Faktoren sind, folgt, dass alle im Prinzip durch Manipulationen an geeigneter Stelle innerhalb dieses kausalen Netzwerks veränderbar sind. Die Frage, ob solche Manipulationen erfolgreich sind und welche Manipulation die grösste Wirkung hat, ist eine rein technisch-pragmatische und hat nichts mit der Frage zu tun, ob Gene in der Genese eines Merkmals oder einer Krankheit involviert sind.

Vielleicht halten Sie auch das für eine Binsenwahrheit. Aber wenn es eine ist, dann ist auch sie nicht weitherum bekannt. Noch im Jahre 1994 schrieben Richard Herrnstein und Charles Murray in ihrem kontroversen Buch *The Bell Curve* [10]:

Success and failure in the American economy are increasingly a matter of the genes that people inherit ... Programs to expand the opportunities for the disadvantaged are not going to make much difference.

Hier finden wir in Reinform die Verwechslung genetischer Bedingtheit mit Unveränderbarkeit durch Umweltmanipulation. Aus der Erblichkeit ökonomischer Ungleichheit zwischen Schwarz und Weiss wird fälschlicherweise auf die Wirkungslosigkeit von Interventionsprogrammen zur Behebung dieser Ungleichheit geschlossen. Natürlich bedeutet dieser Fehlschluss nicht, dass jedes solche Interventionsprogramm zwangsläufig von Erfolg gekrönt sein wird. Vielmehr ist die Wirksamkeit von Interventionen im Einzelfall zu prüfen. Er bedeutet aber, dass sich kein allgemeines Argument gegen ihre Wirksamkeit aus der (trivialen) Tatsache genetischer Involviertheit ableiten lässt.

Weitere Schwächen der Erblichkeit

The Bell Curve bietet sich als Anknüpfungspunkt für weitere Einsichten zu Erblichkeitsschätzungen an. Nehmen wir an, Schwarze in den USA schnitten nur deshalb beruflich schlechter ab als Weisse, weil Schwarze bei Anstellungsentscheiden systematisch diskriminiert würden. Ein Erblichkeitsforscher, der sich dieser Zusammenhänge nicht bewusst wäre und der mit Hilfe der Verhaltensgenetik den Ursachen dieses «black underachievement»

auf die Schliche kommen wollte, fände folgendes Bild vor: da Schwarze immer schlechter abschneiden als Weisse, korreliert die Varianz im Berufserfolg perfekt mit der genetischen Varianz zwischen Schwarzen und Weissen (da der Unterschied in der Hautfarbe genetisch bedingt ist). Die genetische Varianz würde also 100% der Varianz im Berufserfolg «erklären», und unser Erblichkeitsforscher wäre zum Schluss berechtigt, dass der berufliche Misserfolg der Schwarzen zu 100% erblich und somit genetisch bedingt ist. Von da aus wäre es womöglich nur ein kleiner Schritt zum Schluss, dass ökonomische Minderleistung ein biologisch bestimmtes, unveränderbares Merkmal schwarzer Individuen ist, womit «programs to expand the opportunities for the disadvantaged» von vornherein zum Scheitern verurteilt wären.

Aber hier ist offensichtlich etwas schiefgelaufen. Nur ein Rassist und Zyniker würde im Falle sozialer Diskriminierung die Gene als die relevante Ursache für die schlechteren Berufsaussichten schwarzer Arbeitnehmer identifizieren. Vielmehr herrscht hier ein drastischer sozialer Misstand vor, den es mit politischen Mitteln zu beheben gilt, nicht mit Gentherapie zur Ausmerzungen von Genen für dunkle Hautpigmente. Die traditionellen Methoden der Verhaltensgenetik sind solchen Feinheiten gegenüber jedoch blind. Solange ein phänotypischer Unterschied mit einem genetischen Unterschied korreliert, wird der Unterschied der «genetischen Seite» zugeschlagen, ungeachtet dessen, dass auf anderen Ebenen ebenso wichtige Ursachen für die phänotypischen Unterschiede existieren. Im vorliegenden Fall würden wir wohl alle die Rassendiskriminierung als sozial relevanten Kausalfaktor identifizieren, das heisst, wir würden den Unterschied im Berufserfolg als durch einen Umweltunterschied verursacht sehen, und nicht als einen Geneffekt. Die Verhaltensgenetik liefert uns aber genau den gegenteiligen Befund. Der Grund ist, dass sie nicht an den Details der kausalen Mechanismen interessiert ist, die zwischen Genen und nicht-genetischen Faktoren vermitteln und ein bestimmtes phänotypisches Resultat hervorbringen. Sie interessiert sich nur für Korrelation, nicht für Kausation¹.

Ähnlich kontra-intuitiv verhalten sich Erblichkeitsschätzungen in einem Falle wie der PKU. Bevor PKU behandelbar war, korrelierte der phänotypische Unterschied zwischen Krankheit und Gesundheit zu 100%

1 Fortschrittlichere Modelle der Verhaltensgenetik können solche Umwelteinflüsse heutzutage berücksichtigen, aber alles hängt davon ab, ob potentiell relevante Umwelteinflüsse vor der Modellbildung als solche erkannt werden. Man müsste also schon im voraus wissen, welche Umwelteinflüsse relevant sind, um alle solchen im Modell berücksichtigen zu können. Erstens ist dies praktisch unmöglich, und zweitens ist der Nutzen eines Modells, das etwas über Umwelt- vs. genetische Einflüsse aussagen soll, doch sehr fraglich, wenn die relevanten Umwelteinflüsse schon *a priori* bekannt sein müssen.

mit dem Defekt im PAH-Gen. Der Gendefekt führte in jedem Fall zum Ausbruch der Krankheit, ungeachtet der Umwelt, in der der Krankheitsträger aufwuchs. PKU war also zu der Zeit 100% erblich. Was aber geschah, nachdem PKU durch eine relativ einfache und mittlerweile weitem verfügbare Ernährungsumstellung heilbar wurde? Jetzt war das Auftreten des Krankheitsphänotyps plötzlich nicht mehr mit dem Genotyp der betroffenen Individuen korreliert, da bei Vorliegen des PKU-Genotyps die phenylalaninarme Ernährung das Auftreten der Krankheit verhindern konnte. PKU ist heute somit zu 0% erblich geworden!

Wenn wir bisher glaubten, Erblichkeitsmasse enthüllten fixe, allgemeingültige, zeit- und ortsunabhängige Tatsachen über den Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp, dann sollte uns dieses Resultat innehalten lassen. Am obigen Beispiel ist nichts falsch. Erblichkeitsmasse verhalten sich tatsächlich so. Die verhaltensgenetische Erblichkeit eines Merkmals ist keine fixe Quantität. Sie ist abhängig von der untersuchten Population, sprich: vom Umfang der Umwelt- und der genetischen Varianz in dieser Population, am Ort und zum Zeitpunkt der Studie [6]. Ändert sich der Bereich der Umwelten, der studiert wird, ändert sich die Erblichkeit. Ändert sich die genotypische Zusammensetzung der Population, ändert sich die Erblichkeit. Im Falle der PKU hat sich im Laufe der Zeit der Bereich der Umwelten verändert: Die Einführung der phenylalaninarmen Diät stellt eine Erweiterung der Umwelt der betroffenen Populationen dar, und diese Erweiterung hat die Erblichkeit von PKU radikal verändert. Was das Beispiel von PKU deshalb eindrücklich demonstriert, ist die Kontextabhängigkeit von Erblichkeitsschätzungen und das totale Fehlen eines Zusammenhangs zwischen der Erblichkeit eines Merkmals und dessen Veränderbarkeit. Wären Erblichkeitsschätzungen absolute Verdikte über genetisch determinierte Schicksale, dann wäre die medizinische Genetik ein hoffnungsloses Unterfangen. Ein immer detaillierteres Verständnis der Pathogenese wäre zwar möglich, aber eine Heilung wäre für immer ausserhalb unserer Reichweite. Glücklicherweise wissen wir, dass dieses tragische Dilemma nicht unseres ist.

Schlussfolgerungen

Die zentrale Einsicht des vorliegenden Artikels ist die folgende: Die Frage, die Zwilling-

studien und die daraus gewonnenen Erblichkeitsschätzungen zu beantworten suchen, nämlich welcher Anteil der Varianz in einem phänotypischen Merkmal genetisch und welcher umweltbedingt ist, hat nicht das Geringste mit der Frage zu tun, ob Gene oder Umwelt (bzw. nicht-genetische Faktoren) eine grössere Rolle bei der Verursachung eines Merkmals spielen. Letztere Frage ist sinnlos, da jedes Merkmal eines Organismus immer das Produkt irreduzierbarer Wechselwirkungen von Genen und nicht-genetischen Kausalfaktoren ist, von denen jeder einzelne notwendig, aber keiner allein hinreichend ist. Zudem ist die Tatsache, dass Gene in der Entstehung eines Merkmals involviert sind oder gar den Unterschied zwischen Krankheit und Gesundheit ausmachen, irrelevant für das Problem der Veränderbarkeit eines Merkmals oder Krankheitsphänotyps. Alle phänotypischen Merkmale *jeglicher Genese* sind potentiell einer Manipulation bzw. therapeutischen Intervention zugänglich. Dazu braucht es Detailwissen über die vermittelnden kausalen Mechanismen, und solches Wissen kann auf verschiedensten Ebenen (genetischer, biochemischer, physiologischer, psychischer, sozialer oder allgemein «umweltlicher») zum Tragen kommen.

Wenn aber Erblichkeitsschätzungen uns nichts darüber sagen können, welche kausalen Pfade zu einem Phänotyp führen und durch welche Eingriffe dieser verändert werden kann, welchen Nutzen haben dann diese Schätzungen für die Krankheitsforschung, deren Hauptziele das Verständnis und die Behandlung pathologischer Konditionen sind?

Ein solcher Nutzen ist leider nicht in Sicht [6]. Erblichkeitsberechnungen haben ihre Berechtigung und ihren Ursprung in der Agrikultur und Tierzucht, wo sie eine Vorhersage darüber erlauben, wie gut eine Pflanzen- oder Tierpopulation auf die künstliche Selektion gewünschter Merkmale (wie Ertragsreichtum) durch den Züchter reagiert [6]. Angesichts der tragischen Geschichte der Eugenik kommen solche Zuchtprogramme für Menschen nicht mehr in Frage. Damit sind die möglichen theoretischen oder praktischen Verwendungszwecke der Produkte der Erblichkeitsindustrie für die Humanforschung aber bereits ausgeschöpft.

Die Verpflichtungen einer konzeptionell und empirisch fundierten Wissenschaft sowie unsere soziale Verantwortung kranken Menschen gegenüber verlangen von uns die Aufklärung der vielfältigen kausalen Zusammenhänge in der normalen und in der pathogenen Entwicklung, um Krankheiten möglichst voll-

umfänglich verstehen, verhindern und behandeln zu können. Dazu sind Anstrengungen auf allen Ebenen nötig – nicht nur auf molekulargenetischer Ebene, sondern z.B. auch auf epigenetischer und psycho-sozialer. Erblichkeitsschätzungen aber sind kein nützlicher Teil dieser Anstrengungen. Sie haben ihr Verfallsdatum längst überschritten.

Literatur

- 1 McGue M, Bouchard TJ. Genetic and environmental influences on human behavioral differences. *Annu Rev Neurosci.* 1998;21:1–24.
- 2 Bouchard TJ, Lykken DT, McGue M, Segal NL, Tellegen A. Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Raised Apart. *Science.* 1990;250:223–50.
- 3 Lewontin RC. The analysis of variance and the analysis of causes. *Am J Hum Genet.* 1974;26:400–11. (Neuabdruck in: *Int J Epidemiol.* 2006;35:520–5.)
- 4 Jacquard A. Heritability: one word, three concepts. *Biometrics.* 1983;39:465–77.
- 5 Ehrlich P, Feldmann M. Genes and cultures. What creates our behavioral phenotype? *Curr Anthropol.* 2003;44:87–107.
- 6 Sarkar S. Genetics and Reductionism. Cambridge: Cambridge University Press; 1998. p. 71–100.
- 7 Bateson P. Behavioral development and Darwinian evolution. In: Oyama S, Griffiths PE, Gray RD, editors. *Cycles of Contingency. Developmental Systems and Evolution.* Cambridge, MA: The MIT Press; 2001. p. 149–66.
- 8 Plomin R. Genetics and Experience: the Interplay between Nature and Nurture. Thousand Oaks, CA: Sage Publications; 1994. p. 43–4.
- 9 Scriver CR, Waters PJ. Monogenic traits are not simple: lessons from phenylketonuria. *Trends Genet.* 1999;15:267–72.
- 10 Herrnstein RJ, Murray C. *The Bell Curve: Intelligence and Class Structure in American Life.* New York: Free Press; 1994. p. 91.