

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Analyse epigenetischer Mechanismen in der Wirkung
von Umweltfaktoren auf die menschliche Gesundheit
basierend auf modernen Forschungsergebnissen

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften

Verfasserin: Gerlinde Weinhäupl
Matrikel-Nummer: 8503620
Studienrichtung: Ökologie, A444
Betreuer: Univ.-Doz. Dr. Alexander Haslberger
o. Univ.-Prof. Dr. Fritz Schiemer

Wien, im Jänner 2009

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Dr. Alexander Haslberger, der mir durch sorgsame Anleitung die Grundlagen für das Verfassen einer Literaturarbeit vermittelte. Er investierte viel Ausdauer in die Durchsicht dieser Arbeit und beeinflusste diese somit wesentlich.

Mag. Sabine Greßler, Dr. Heidrun Karlic und Dr. Klaus Huber stellten Literaturmaterial zur Verfügung, das sich für die Analyse und Strukturierung des Themas als besonders wertvoll erwies.

Dr. Fritz Schiemer möchte ich für die Begutachtung der Manuskripte danken.

Zu danken ist auch denjenigen, die an der Befragung teilgenommen haben, und den Lehrkräften, die mir bei der Durchführung der Befragung behilflich waren. Ohne die tatkräftige Unterstützung von Mag. Michael Demel, Mag. Margit Hartel und Martina Koller wäre die statistische Auswertung der Befragung nicht zustande gekommen.

Nicht zuletzt möchte ich auch meinen Eltern danken.

INHALTSVERZEICHNIS

1	Zusammenfassung	7
2	Abstract	9
3	Ziele der Arbeit	11
4	Einführung	12
4.1	<i>Entwicklungen in der Genetik</i>	12
4.2	<i>Epigenetik</i>	13
4.3	<i>Vererbung erworbener Eigenschaften – Lamarck vor dem Comeback?</i>	13
4.4	<i>Vom Ein-Gen-ein-Protein-Konzept zur Epigenetik</i>	15
5	Genetische Einflüsse auf die Gesundheit, Gentests	17
5.1	<i>Methodische Entwicklungen</i>	18
5.2	<i>SNPs und HAPMAPs</i>	20
5.3	<i>Genomics, Epigenomics, Transcriptomics, Proteomics</i>	22
5.4	<i>Genomprojekte</i>	24
5.5	<i>Monogene, polygene und komplexe Erkrankungen</i>	26
5.6	<i>Disposition, Determination, Prävalenz, Penetranz</i>	27
5.7	<i>Relevanz und Nutzen für den Patienten</i>	29
5.8	<i>Was ist gesund, was ist krank?</i>	30
5.9	<i>Anwendungen genetischer Analysen, Gentests – eine Übersicht</i>	31
5.10	<i>Pharmacogenomics</i>	32
5.11	<i>Nutrigenomics</i>	32
6	Umwelteinflüsse auf die Gesundheit, Analysemöglichkeiten	33
6.1	<i>Direkte und indirekte Umwelteinflüsse, kausale Zusammenhänge</i>	34
6.2	<i>Umwelteinflüsse und Genomprojekte</i>	37
6.3	<i>Ein Konzept zur Erfassung komplexer, indirekter Umwelteinflüsse</i>	37
6.4	<i>Lifestyleeinfluss Ernährung</i>	42
6.5	<i>Lifestyleeinfluss körperliche Aktivität</i>	44
6.6	<i>Einflüsse aus der sozialen Umwelt</i>	45
6.7	<i>Umwelteinflüsse und Altern</i>	46
6.8	<i>Umwelteinflüsse und Kinder</i>	47
6.9	<i>Umwelteinflüsse und Genderaspekte</i>	49
6.10	<i>Environmental Health – Umwelthygiene</i>	50
6.11	<i>Hormesis oder der Umgang mit Umweltschadstoffen</i>	52
6.12	<i>Wechselwirkungen zwischen Mensch und Ökosystem; mit besonderem Bezug auf Entwicklungsländer</i>	57

7	Mechanismen der Interaktion zwischen Genetik und Umwelt	63
7.1	<i>Ebenen der biologischen Regulation</i>	63
7.2	<i>Mechanismen der epigenetischen Regulation</i>	64
7.2.1	DNA-Methylierung	65
7.2.2	Genomisches Imprinting	66
7.2.3	Histone und Chromatinstruktur	67
7.2.4	Transkriptionelles Silencing durch RNA	67
7.2.5	Einflüsse auf epigenetische Variationen	67
7.2.6	Primäre Epimutationen	68
7.2.7	Sekundäre Epimutationen	68
7.2.8	Epigenetische Vererbung	68
7.2.9	Epigenetik und Erkrankungen	69
7.2.10	Epigenetik und Krebs	74
7.2.11	Statistische Erfassung der Epigenetik, Zwillingsstudien	75
7.2.12	Problematik bei der Ursachenforschung von Erkrankungen	77
7.2.13	Epigenetik aus erkenntnistheoretischer Sicht	78
8	Synthetische Ansätze und Systemtheorie	82
8.1	<i>Systemtheorie</i>	85
8.2	<i>Reduktionismus, Holismus und Wege zur Systembiologie</i>	86
8.3	<i>Darwinismus, Lamarckismus und wie sie unser Verständnis von Erkrankungsursachen prägen</i>	89
8.3.1	Evolution und das Verständnis von Krankheiten	89
8.3.2	Life-history und phänotypische Variation	90
8.3.3	Darwin und Life Sciences im 21. Jahrhundert	92
8.3.4	Lamarcks' Transformationstheorie und Lamarckismus	93
8.3.5	Die Wichtigkeit der Frage, ob Mutationen per Zufall oder als Folge von Anpassung entstehen	95
8.3.6	Neodarwinismus	96
8.3.7	Neo-Lamarck'sche Medizin	98
9	Methodik	99
9.1	<i>Literatursuche</i>	99
9.2	<i>Umfrage</i>	99
9.3	<i>Erstellen des Fragebogens</i>	100
9.4	<i>Statistische Auswertung</i>	100
10	Ergebnisse	101
10.1	<i>Fallstudien erblicher und umweltrelevanter Einflüsse</i>	101
10.1.1	Brustkrebs	101
10.1.2	Fallbeispiel komplexe Erkrankungen des neurologischen Formenkreises	107
10.1.3	Fallbeispiel Stoffwechselerkrankungen: Adipositas, Diabetes	109
10.1.4	Fallbeispiel Verhalten und Persönlichkeit	111
10.2	<i>Umfrage zu Umwelt, Gesundheit und Genetik</i>	115
10.2.1	Mögliche Schlussfolgerungen	117
11	Diskussion	119
12	Literatur und Quellenangaben	123
	Abbildungsverzeichnis	180
	Tabellenverzeichnis	182
	Umfrage: Auswertung der Antworten	183
	Anhang	226

1 Zusammenfassung

Die DNA-Sequenzen der Menschen sind zu 99,9 % identisch. Man versucht nun, Polymorphismen zu identifizieren, um in den sich unterscheidenden 0,1 % genetische Dispositionen für – meist polygenetische – Volkskrankheiten zu finden. Mendelisch vererbte Störungen treten im Allgemeinen von Geburt an oder in der frühen Kindheit auf. Ein Großteil umweltbedingter Faktoren sind Lifestyle-Faktoren wie Rauchen, Alkohol, Fettleibigkeit, Bewegungsmangel und Sonnenlichtexposition. Weitere Faktoren sind Infektionen, berufs- und umweltbedingte Karzinogenexposition und mit Stress verbundene sozioökonomische Veränderungen. Um eine Ursachenkette zu bilden, bedarf es der Kenntnis sowohl direkter als auch indirekter Einflüsse. Ein Konzept zur Erfassung komplexer, indirekter Umwelteinflüsse ist das Millennium Assessment, welches die Verbindung von Ökosystem und dessen Diversität und Gesundheit und Wohlstand beschreibt. Das multidisziplinäre „Environmental Genome Project“ will die genetischen Grundlagen individueller Reaktionen auf Schadstoffe untersuchen und dadurch Umweltrisiken besser erkennen.

Entwicklungen auf dem Gebiet der molekularen Genetik führten zu einer Genetisierung des Krankheitsverständnisses. Anfang der 90-er Jahre wurde der Begriff der „geneticization“ beschrieben als „die stets wachsende Tendenz, Menschen aufgrund der Genetik voneinander zu unterscheiden und die meisten Krankheiten, Verhaltensweisen und physiologische Variationen zur Gänze oder zum Teil in ihrem Ursprung als genetisch zu definieren“ [Lippman, 1991]. Neue Forschungsrichtungen und –projekte zeigen die Bedeutung der Genetik für Entwicklungen auf dem Gebiet der Medizin. Im HapMap Projekt etwa werden bestimmte Genomtypen bzw. –fragmente, sog. Haplotypen, untersucht, um genetische Ähnlichkeiten und Unterschiede beim Menschen zu identifizieren. Diese Informationen werden es den Forschern erlauben, mit Krankheiten oder Arzneimittelreaktionen assoziierte Gene zu finden [International HapMap Project, 2008].

Viele Erkrankungen können heute molekular diagnostiziert werden. Genetische Tests werden zur Prophylaxe oder Therapie sowie zur Lebens- und Familienplanung eingesetzt. Problematisch sind dabei der mögliche Missbrauch dieser Tests – sei es im Arbeitsrecht oder bei Versicherungen [Richter, 2002] – sowie die limitierte Aussagekraft von Gentests, denn die meisten Krankheiten sind polygenetischen Ursprungs und die Ausprägung des Phänotyps wird oft erst durch Umweltfaktoren bestimmt. Dennoch werden immer häufiger Polymorphismen-Tests für häufige Volkskrankheiten angeboten. Diese können auf dem Gebiet der Pharmakogenetik, das die individuellen genetischen Grundlagen von Arzneimittelreaktionen erforscht, genutzt werden.

Infolge der Betonung erblicher Anlagen wird die Verantwortung für Erkrankungsrisiken immer mehr dem Individuum zugeschrieben, während Gesellschaft und Politik entlastet werden. Dagegen meinten laut einer SchülerInnen-Umfrage 60 %, dass Schadstoffe die Gesundheit mehr gefährden als genetische Anlagen, was auch einer 2005 erhobenen Eurobarometerumfrage entspricht. Die Öffentlichkeit tut sich schwer, die Risiken ererbter, umweltbedingter und lebensstilabhängiger Faktoren abzuschätzen. Die Begriffe „genetisch“ und „molekular“ werden oft gleichgesetzt und Umwelteinflüssen gegenübergestellt. Aber genetische wie umweltinduzierte Risiken disponieren über molekulare Mechanismen. Auch muss zwischen „erblich“ und „genetisch“ unterschieden werden. Gene spielen bei jeder Krankheit eine Rolle, dennoch kann die erbliche Erkrankungskomponente weniger entscheidend sein als spontane Erkrankungsursachen.

Viele Interaktionen zwischen genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen, die zur Entstehung von Krankheiten beitragen, sind über die Epigenetik beschreibbar. Diese kann definiert werden als stabile und vererbliche Veränderung der Genexpression, welche nicht auf Veränderung der DNA-Sequenz zurückzuführen ist, und umfasst Wechselbeziehungen zwischen Genen, Genen und Genprodukten (Proteinen) und zwischen diesen allen und Umweltsignalen.

Der Engpass bei der Weitergabe von Information von einer Generation an die nächste liegt darin, dass eine einzelne Zelle in einen vollständigen Organismus vergrößert werden muss. A priori Instruktionen (genetische Programme) allein reichen nicht aus, allen Aufgaben, die sich dem Menschen im Laufe seines Lebens stellen, nachzukommen. Auch andere nicht-genomische Informationsquellen werden genützt, denn Kontext kann mehr an Information verpacken. Diese Komplexität fußt auf der Regulation der Genexpression. Riedl spricht von einer rekursiven Kausalität, die Einfluss nimmt auf die Adaptierung an die Umwelt. Sie wird von Regulatorgenen und –systemen, die zu einem epigenetischen System der Genwechselwirkungen gehören, gesteuert. Entscheidend ist, dass auch die Phäne auf die Gene wirken [Riedl, 2003].

Durch neue epigenetische Analysemethoden wie Methylierungs- und Chromatinstrukturanalysen konnte nachgewiesen werden, dass nicht nur die von den Eltern ererbte DNA-Sequenz, sondern auch der epigenetische Status der DNA den Phänotyp der Nachkommen bestimmt. Eine epidemiologische Studie zeigte, dass die Ernährung das Risiko der Nachkommen für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes beeinflusst. Bei Ratten induzierten endokrine Disruptoren Nachkommen mit männlicher Infertilität, was auf nahezu alle Männchen der darauf folgenden Generationen übertragen wurde und mit veränderten DNA-Methylierungsmustern in der Keimbahn korrelierte. Rattenjunge, die nicht richtig umsorgt wurden, produzierten im Erwachsenenalter mehr Stresshormone, deren Freisetzung durch Glucocorticoid-Rezeptoren kontrolliert wird. Der zugrunde liegende Mechanismus war ein Methylierungsverlust in dem Teil des Glucocorticoid-Rezeptorgens, das dessen Expression kontrolliert.

Diverse Fallstudien, die der weiteren Veranschaulichung erblicher und umweltrelevanter Einflüsse dienen, präsentieren das Ergebnis der Literaturrecherche. BRCA1 ist als Brustkrebsgen bekannt. Nicht-familiäre Brust- und Eierstockkrebskrankungen – mehr als 95 % der Fälle – haben jedoch nichts mit BRCA1-Mutationen zu tun. Frauen mit einem hohen Spiegel an polychlorierten Biphenylen (PCB) haben kein erhöhtes Brustkrebsrisiko. Dennoch ist das Brustkrebsrisiko bei Frauen, die sowohl einen hohen PCB-Spiegel als auch eine Variante des Aktivierungsgens CYP1A1 aufweisen, erhöht. Frauen, die in Gegenden mit höherem oder niedrigerem Brustkrebsrisiko migrieren, nehmen das Brustkrebsrisiko von Frauen, die bereits am Wohnort leben, an. Lebensstil und Umwelt scheinen eine wichtige Rolle zu spielen.

Um die Einstellung zum Thema Umwelt, Gesundheit und Genetik zu erheben, wurde mithilfe eines Fragebogens eine Umfrage unter 538 SchülerInnen durchgeführt. Aus dem Umfrageergebnis geht hervor, dass die Bedeutung der genetischen Konstitution als Krankheitsursache oftmals überschätzt wird. 30 % der SchülerInnen meinten, dass die meisten Krankheiten genetischen Ursprungs sind, und 53 % hielten eine vorwiegend genetische Veranlagung für Krebs für richtig. Dies entspricht der Erfahrung, dass allgemeine Schätzungen den Anteil der genetischen Disposition für Krebs zwischen 50 – 70 % ansetzen. Wissenschaftliche Schätzungen liegen derzeit bei ca. 5 % für Brustkrebs. Knapp die Hälfte ist der Meinung, dass es zurzeit schon sinnvoll ist, sich Gentests für Krankheitsanfälligkeiten zu unterziehen. 53 % waren unentschieden, was erkennen lässt, dass es an Orientierungshilfen mangelt. Dass eine Krankheit zwar nicht erblich, aber dennoch genetisch bedingt sein kann, bestätigten 63 %. Mehr als die Hälfte der SchülerInnen weiß demnach, dass Krankheiten auch ohne erbliche Ursache durch Änderungen in der DNA hervorgerufen werden. Dies bedeutet, dass Faktoren aus der Umwelt krank machen können, da diese genauso über molekulare Mechanismen verfügen wie erbliche

Faktoren. Obwohl über 60 % der SchülerInnen es für richtig hielten, dass Schadstoffe die Gesundheit mehr gefährden als genetische Anlagen, meinten nur 17 %, dass die Umwelt- und Sozialpolitik, in Zukunft die meisten unserer gesundheitlichen Probleme lösen wird. Dass die genetische Forschung in Zukunft die meisten unserer gesundheitlichen Probleme lösen wird, meinten hingegen 41 %, was eine ziemlich klare Tendenz erkennen lässt.

Diese Erfahrungen zeigen, dass genetischen Krankheitsursachen hohe Bedeutung zukommt. Es ist aber wichtig, dass auch die Wirkung von Lifestyle- und Umweltfaktoren verstanden werden. Grundlage einer Darwinistischen Medizin ist die Kodierung von Eigenschaften durch Gene. Aber auch die Umwelt eines Elternteils hat Einfluss auf dessen Nachkommen, indem epigenetische Signale vererbbar sind. Diese Auffassung von Krankheit kann als Neo-Lamarck'sche Medizin bezeichnet werden und hätte enorme Auswirkungen auf Public Health und Umweltpolitik. Haben Giftstoffe einmal die epigenetischen Signale eines Individuums nachteilig verändert, wird dieser Schaden an zukünftige Generationen weitergegeben, auch wenn diese selbst diesem Giftstoff nicht mehr ausgesetzt sind. Der Schwerpunkt würde sich von der Behandlung auf die Vermeidung von Krankheiten verlagern.

2 Abstract

99.9% of the DNA sequences of man are identical. Now the aim is to identify polymorphisms to locate genetic dispositions in the differing 0.1% for – mostly polygenetic – common diseases. Mendelian disorders usually develop perinatally or early in childhood. The majority of environmental factors are lifestyle-factors such as smoking, alcohol, obesity, inactivity and exposure to sunlight. Further factors include infections, work-related and environmental exposure to carcinogens and socioeconomic changes associated with stress. To search for the causes one needs to be aware of direct as well as indirect influences. A concept for the comprehension of complex indirect environmental influences is the Millennium Assessment describing the connection of the ecosystem, its diversity and health and prosperity. The multidisciplinary “Environmental Genome Project” intends to study the genetic basis of individual reactions to noxious substances and to identify environmental risks more precisely in future.

Advances made in the area of molecular genetics lead to the geneticization of disease perception. In the early 90s the term “geneticization” has been described as “the ever growing tendency to distinguish people one from another on the basis of genetics; to define most disorders, behaviors, and physiological variations as wholly or in part genetic in origin”. New areas of research and research projects show the significance of genetics for medical developments. In the HapMap project, for instance, specific genotypes respectively – fragments, so-called haplotypes, are being studied to identify genetic similarities and differences in individuals. Using this information researchers will be able to find genes involved in disease and responses to therapeutic drugs [International HapMap Project, 2008].

Today many diseases can be diagnosed molecularly. Genetic tests are used for prophylaxis and therapy as well as for life- and family planning. At the same time the improper use of these tests – referring to employment law or insurances [Richter, 2002] – as well as the limited validity of genetic tests are problematic because the majority of diseases is of polygenetic origin and in many cases the expression of the phenotype is determined by environmental factors. Nevertheless more and more frequently polymorphism tests for

common diseases are on offer. These can be of use in the fields of pharmacogenetics that explore the individual genetic background of drug responses.

Due to the emphasis on heritable dispositions the responsibility for disease risks is more and more ascribed to the individual whereas the responsibility of society and politics is reduced. However, according to a survey among students 60% thought that noxious substances are more dangerous to health than genetic disposition. This result was also found in a Eurobarometer survey conducted in 2005. The public has difficulties to assess the risks of inherited, environmental and lifestyle-dependent factors. The term “genetic” is often put on a level with “molecular” and is opposed to environmental influences. But genetic as well as environmental risks dispose of molecular mechanisms. The terms “heritable” and “genetic” have to be distinguished alike. Genes play a role with every disease. Nonetheless the heritable disease component may be less crucial than spontaneous causes of disease.

Many interactions between genetic factors and environmental influences underlying the development of diseases can be described via epigenetics. Epigenetics can be defined as a stable and heritable change in gene expression which cannot be reduced to modification in the DNA sequence and includes interrelations between genes, genes and gene products (proteins) and between all these and environmental signals.

The bottleneck referring the intergenerational transmission of information is due to the fact that a single cell must be amplified into an entire organism. A priori instructions (genetic programs) alone are insufficient to meet all tasks a human is facing during his life span. Also other non-genomic sources of information are used since context can package more information. This complexity is based on the regulation of gene expression. Riedl speaks of a recursive causality that influences the adaptation to the environment. It is controlled by regulator genes and systems belonging to an epigenetic system of gene interactions. The essential point is that phenes affect genes as well [Riedl, 2003].

New epigenetic analysis methods such as methylation and chromatin structure analysis provided evidence that not only the DNA sequence inherited from the parents but also the epigenetic status of the DNA determines the phenotype of the offspring. An epidemiological study showed that nutrition influences the descendants' risk for cardiovascular disease and diabetes. In rats endocrine disruptors induced offspring with male infertility which was transmitted to nearly all males of the following generations and which correlated with modified DNA methylation patterns in the germ line. Rats that were not properly nurtured produced as adults more stress hormones. The release of stress hormones is controlled by glucocorticoid receptors. The mechanism behind this was a loss of methylation in the part of the glucocorticoid receptor gene that controls its expression.

For further illustration of heritable and environmental influences various case studies present the findings of the literature research. BRCA1 is known as breast cancer gene. Non-familial breast and ovarian cancer – more than 95% of cases – had nothing to do with BRCA1 mutations. Women with a high level of polychlorinated biphenyls (PCB) had no increased breast cancer risk. Nevertheless the breast cancer risk is increased with women who have a high level of PCB as well as a variation of the CYP1A1 activation gene. Women who migrate in areas with high or low breast cancer risk adopt the breast cancer risk of women who already live in the area. Lifestyle and environment seem to play an important role.

To analyse the attitude on environment, health and genetics a survey has been made among 538 students using a questionnaire. From this it follows that the significance of the genetic constitution as a cause of disease is often overestimated. 30% of the students thought that

most diseases are of genetic origin and 53% considered a mainly genetic disposition for cancer to be right. This is consistent with the experience that general estimates for the genetic disposition for cancer lie between 50-70%. Scientific estimates are about 5% for breast cancer at the moment. Nearly half of the students believe that it currently makes sense to undergo genetic tests for disease susceptibilities. 53% were undecided which suggests that there is a lack of orientation. 63% confirmed that even if a disease cannot be heritable, it can still be genetic. It follows that more than half of the students know that even if there is no heritable cause diseases can be generated through DNA changes. This means that since environmental factors dispose of molecular mechanisms just as heritable factors do environmental factors are able to make us ill. Though more than 60% of the students thought it to be right that noxious substances put health more at a risk than a genetic disposition, only 17% thought that environmental and social policy could solve most of our health problems in the future. By contrast 41% believed that genetic research would solve most of our health problems indicating a rather clear tendency.

These experiences show that genetic causes for disease are of high significance. But it is also necessary that the effects of lifestyle and environmental factors are well understood. Basis for a Darwinian medicine is the coding of properties through genes. However, a parent's environment can also affect its descendants through heritable epigenetic signals. This perception of disease can also be termed as Neo-Lamarckian medicine and would have enormous consequences for public health and environmental policy. Once toxic substances have changed an individual's epigenetic signals, this harm will be transmitted to future generations even if they are no longer exposed to these toxic substances. The emphasis would shift from cure to prevention of diseases.

3 Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit war, einen Überblick über die Rolle der Epigenetik in der Interaktion zwischen Umwelt- und erblichen Faktoren zu geben und das Verständnis dafür anhand einer Befragung unter SchülerInnen und StudentInnen zu beschreiben.

Es wurde versucht, aktuelles Wissen über den Zusammenhang von erblichen und umweltbedingten Einflüssen als Grundlage unserer Gesundheit bzw. der Entstehung von Krankheiten zusammenzutragen. Die fachlichen Grundlagen für ein ausgewogenes Verständnis des Zusammenspiels dieser Faktoren sollten vermittelt werden. Besonders auf dem Gebiet epigenetischer Mechanismen, die das missing link zwischen der Umwelt und der Entstehung von Krankheiten liefern, wurde auf neue wissenschaftliche Entwicklungen eingegangen. Weiters sollte der theoretische Hintergrund unterschiedlicher Zugangsweisen zum Verständnis von Erkrankungsursachen beleuchtet werden.

Anhand von Fallstudien wird die Verknüpfung von Umwelt und genetischer Disposition analysiert und anschaulich gemacht.

Im Anschluss an die Literaturanalyse und Thematisierung anhand von Fallbeispielen wurde eine repräsentative Umfrage unter StudentInnen und SchülerInnen mit der Intention, die in der Öffentlichkeit vorherrschende Meinung zum Thema Umwelt, Gesundheit und Genetik zu erheben, durchgeführt. Anhand von 12 Fragen wurde versucht festzustellen, ob es eine Tendenz gibt, Krankheitsursachen eher im genetischen Erbmateriale oder eher in Umwelteinflüssen zu sehen.

4 Einführung

Seit der Entstehung der ersten Lebewesen entscheiden genetische Eigenschaften und Umwelteinflüsse über das Fortbestehen einer Art bzw. eines Individuums. Das heutige Artenspektrum entstand durch Anpassung im Laufe von Jahrmillionen. Der Mensch wird nun aber mit einer enormen Flut an neuen, vor allem selbst konstruierten und verantworteten Umwelteinflüssen, konfrontiert und muss diese Änderungen und seine Anpassung daran in kurzer Zeit bewältigen. Mechanismen, wie die Selektion und deren Konsequenzen, haben für den Menschen oft schmerzliche Folgen. Menschen wollen lang und gesund leben und nicht als evolutionäres Experiment sterben. Andererseits werden die Menschen nun deutlich älter und leiden an Erkrankungen, an denen in früheren Jahrhunderten kaum jemand erkrankte, da ein entsprechend hohes Alter nicht erreicht wurde. Gene oder Genvarianten, die früher in der Entwicklung des Menschen einen Vorteil darstellten, wie z. B. Gene für die verstärkte Einlagerung von Fett, waren ein Selektionsvorteil in Hungerzeiten und führen nun unter geänderten Umweltfaktoren zu einer Prädisposition für verschiedenste Erkrankungen wie Fettsucht und dadurch bedingte Herzkreislauferkrankungen und Diabetes. Entwicklungen moderner Wissenschaften wie Genetik oder Ökologie müssen deshalb den evolutionären Aspekt genetischer, ökologischer, ja sogar gesellschaftlicher Systeme und deren Interaktionen beachten.

4.1 Entwicklungen in der Genetik

Die klassische Genetik hat ihre Wurzeln im 19. Jahrhundert, als Gregor Mendel Versuche mit Erbsen durchführte, die phänotypisch unterschiedliche Merkmale, die von den Nachkommen geerbt wurden, zeigten. Wenn man verschiedene Varianten kreuzte, tauchten Rekombinanten mit reproduzierbaren Häufigkeiten auf. Diese Experimente führten zur Erstellung linearer Chromosomenkarten verschiedener Merkmale. In den ersten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts gelang es der Zytologie, in bestimmten Fällen spezifische morphologische Änderungen der Chromosomen mit der Variation bestimmter phänotypischer Merkmale in Beziehung zu bringen. Der Begriff „Gene“ wurde für die chromosomale Komponente, die für spezifische Phänotypen verantwortlich war, eingeführt [Arber, 2002].

1953 publizierten Watson und Crick die Doppelhelix-Struktur der DNA [Watson, 1953]. Es lag nun auf der Hand, dass die genetische Information in den linearen Sequenzen an Nukleotiden, die die Bausteine der sehr langen, filamentösen DNA-Moleküle bildeten, enthalten war.

Schon damals war bekannt, dass Proteine das Hauptprodukt der Gene sein mussten und dass sie aus linearen Sequenzen von Aminosäuren aufgebaut waren. In den folgenden 15 Jahren wurde der Mechanismus der Proteinsynthese enträtselt und auch der genetische Code, der in allen lebenden Organismen dazu dient, die in der DNA enthaltene genetische Nachricht in die Sprache der Proteine zu übersetzen. Ende der 1960-er Jahre war also die direkte Korrelation zwischen den linearen Sequenzen der Nukleotide in Nukleinsäuren und den linearen Sequenzen der Aminosäuren in Proteinen bestätigt worden. Aber es fehlten noch effiziente Methoden, um experimentell lange Strecken solcher Sequenzen bestimmen zu können. Es wurde klar, dass Gene sowohl aus offenen Leserastern, die als Anleitung für die Synthese von Proteinen (Genprodukte) dienen, und aus spezifischen Nukleotidsequenzen, die für die Kontrolle der Genexpression verantwortlich sind, bestehen. Eine Fülle von Enzymen können weiters verschiedenste Modifikationen an Genen und ihren Produkten durchführen [Arber, 2002].

In der zweiten Hälfte der 1970-er Jahre wurden Methoden zur DNA-Sequenzierung entwickelt [Sanger & Coulson, 1975; Maxam, 1977]. Das Tor für die Determinierung der

Nukleotidsequenzen ganzer Genome stand so in den frühen 1990-ern offen. Es ist noch nicht lange her, dass die DNA-Sequenzen mehrerer eukaryotischer Organismen – inklusive des Genoms des Menschen von ungefähr drei Milliarden Basenpaaren – publiziert wurden [Arber, 2002].

4.2 Epigenetik

Obwohl die Epigenetik von vielen als eine neue Disziplin im postgenomischen Zeitalter angesehen wird, ist dieses Konzept schon mehr als 60 Jahre alt. Es geht auf den britischen Biologen Conrad Hal Waddington (1905-1975) zurück [Van Speybroeck, 2002]. 1651 hatte der britische Arzt William Harvey die Theorie der Epigenese begründet. Sie besagt, dass der Embryo nicht schon fertig ausgebildet in der Ei- oder Samenzelle vorliegt, sondern sich durch sukzessive Bildung neuer Strukturen entwickelt. Trotz vieler Erkenntnisse über die Embryonalentwicklung konnten Embryologen aber nicht erklären, warum Nachkommen ihren Eltern ähnlich sind. Andererseits untersuchte die Genetik, die Anfang des 20. Jahrhunderts nach der Wiederentdeckung der Mendel'schen Regeln entstanden war, das Verhalten von Genen bei der Vererbung, konnte aber nicht erklären, wie ein bestimmter Phänotyp zustande kommt. Waddington hat die Genetik in die Embryologie eingeführt und durch Zusammenziehung der Wörter „Epigenese“ und „Genetik“ den Begriff „Epigenetik“ geprägt. Häufig hört man, dass der Begriff „Epigenetik“ eingeführt wurde, um damit eine Regulationsebene über (griechisch „epi“) der DNA zu bezeichnen. Obwohl diese Wortdeutung einen wichtigen Aspekt der Epigenetik trifft, ist sie historisch falsch [Horsthemke, 2005a].

Nach Waddington bilden Feedback-Reaktionen zwischen Genen, Genen und Zytoplasma und innerhalb des Zytoplasmas das epigenetische System einer Zelle [Van Speybroeck, 2002]. Mit dieser Definition kann Waddington auch als Begründer der Systembiologie angesehen werden, die als neueste Entwicklung der Molekularbiologie gilt.

Epigenetik ist im Prinzip das Studium der Gene während der Entwicklung und verknüpft damit Vererbung, Entwicklung und Evolution [Horsthemke, 2005a].

Nach der vollständigen Sequenzierung vieler Genome und dem gewaltigen Fortschritt der molekularen Zellbiologie kennen wir fast alle Gene und die „verschiedenen Regionen des Zytoplasmas“ und haben eine gute Vorstellung von der molekularen Natur des Epigenotyps. Deswegen erleben wir jetzt auch die zweite oder vielleicht besser ausgedrückt, die erste richtige Blüte der Epigenetik. Nach dem internationalen Genomprojekt hat jetzt das internationale Epigenomprojekt begonnen, in dem eine genomweite Referenzkarte zeit- und gewebespezifischer DNA-Methylierungsmuster erstellt wird. Mittels EU-Förderungen hat sich in Europa das Epigenome Network of Excellence etabliert [Horsthemke, 2005a].

4.3 Vererbung erworbener Eigenschaften – Lamarck vor dem Comeback?

Als Charles Darwin vor rund 150 Jahren seine Theorie von natürlicher Auslese auf Basis zufällig erfolgter Mutationen postulierte, demolierte er die Thesen des Franzosen Jean Baptiste Lamarck [Gruber, 2003]. Lamarck erkannte rund ein halbes Jahrhundert vor Charles Darwin, dass die Entwicklung der Arten einem evolutiven Prozess unterworfen ist. Er hatte sich somit als erster Wissenschaftler gegen den Schöpfungsgedanken der Kirche ausgesprochen. Heute versteht man unter dem klassischen Lamarckismus die Entstehung der Arten durch Vererbung erworbener Eigenschaften (siehe auch Kap. 8.3.4).

Demgegenüber positionierte sich der Darwinismus, der als entscheidende Faktoren die zufällige Variation und die natürliche Auslese stellte. Die Erkenntnisse der Mikrobiologie des 20. Jahrhunderts, wonach die genetische Information nur an das Protein, nicht aber vice versa übertragbar ist, brachte die Thesen Lamarcks endgültig in Misskredit.

Aber: Könnte es nicht sein, dass es neben Mutation und natürlicher Auslese noch andere Faktoren gibt, die die Evolution antreiben? Der britische Genetiker Marcus Pembrey beschäftigt sich mit der Frage, ob Umwelteinflüsse ihre Spuren in nachfolgenden Generationen hinterlassen. Pembrey arbeitet am Nachweis, dass Rauchen noch Generationen später nachwirkt, und will entdeckt haben, dass Keimzellen in den Knabenhoden in der Vorpubertätsphase unter anderem Nikotin aufnehmen können [Albrecht, 2003]. Und dies sollte sich in der Keimbahn niederschlagen. Damit trüge der Enkel die Erblast des Großvaters in den Genen. Moderne Assoziationsstudien zwischen Ernährung und Langlebigkeit bzw. zum Imprinting von Genen unterstützen diese Ansätze (siehe Kapitel 7.2.8).

Dass neben Mutation und Selektion noch andere Parameter die Evolution prägen, kann nicht ausgeschlossen werden. Kotschal, Leiter der Konrad-Lorenz-Forschungsstelle, schildert Experimente, die belegen sollen, wie Eigenschaften an den Genen vorbei weiter vererbt werden können [Kotschal, 2003]. Vögel, die unter erhöhtem Konkurrenzdruck beim Nestbau stehen, deponieren in den Eiern eine erhöhte Menge Testosteron, was dazu führt, dass sich die Sprösslinge prompt aggressiver gebärden. Und diese Aggressionsbereitschaft kann als Familienmerkmal weitergegeben werden, ohne die Gensubstanz zu verändern. Diese so genannten epigenetischen Phänomene dienen aber kaum für eine schlüssige Beweisführung zugunsten Lamarcks. Das heißt, es kann durchaus so etwas wie eine Weitergabe von Eigenschaften über mehrere Generationen an den Genen vorbei möglich sein. Das heißt aber nicht, dass die Gene nicht beteiligt sind, denn Voraussetzung dafür ist, dass der genetische Hintergrund es gestattet. Man kann jedoch nicht ausschließen, dass Umwelteinflüsse direkt auf Mutationsraten wirken – und damit gebe es einen direkten Einfluss auf Darwin'sche Mechanismen.

Nahe am Lamarckismus bewegt sich dagegen Mary Jane West-Eberhard vom Smithsonian Tropical Research Institute. In ihrem unlängst erschienenen und bereits heftig umstrittenen Werk „Developmental Plasticity and Evolution“ [West-Eberhard, 2003] stellt sie den Faktor Zufall ins zweite Glied zurück. Als Haupttriebfeder der Evolution will sie die Flexibilität der Organismen erkannt haben. Ihrer Theorie zufolge liegt die Kreativität der Evolution in der Anpassung des Individuums. Der Phänotyp nicht der Genotyp spielt die Hauptrolle. Der Organismus „fühlt“ demnach quasi vor, was an Qualitäten für den Nachwuchs von Relevanz ist.

Dass der Darwinismus nur eine Hälfte der Wahrheit wiedergebe, sagte der bedeutende Wissenschaftstheoretiker Sir Carl Popper. Und Rupert Riedl, der große österreichische Biologe, schreibt in seinem Buch „Die Ordnung des Lebendigen“: „Die großen Theoreme der Evolution müssen richtig, aber sie können nicht vollständig gewesen sein“ [Roland Gruber] und beschreibt selbst eine evolutionäre Erkenntnistheorie, welche die Elemente der Evolution mit jenen der Systemtheorie ergänzt und bereits die Notwendigkeit der Existenz epigenetischer Mechanismen vorwegnahm [Riedl, 2000].

4.4 Vom Ein-Gen-ein-Protein-Konzept zur Epigenetik

Vor zehn Jahren glaubte man, dass wir hunderttausende Gene für die Unzahl an zellulären Prozessen, die uns funktionieren lassen, benötigen. Aber es stellte sich heraus, dass der Mensch nur etwa 25.000 Gene hat – etwa die gleiche Zahl wie die winzige Pflanze *Arabidopsis* und kaum mehr als der Wurm *Caenorhabditis elegans* [Pennisi, 2005a].

Diese Überraschung ließ Genetiker mehr und mehr realisieren, dass unsere Genome und jene anderer Säugetiere viel flexibler und komplizierter sind, als sie es einst schienen. Die alte Vorstellung von „Ein Gen – ein Protein“ wurde über Bord geworfen: Nun ist klar, dass es viele Gene gibt, die mehr als ein Protein codieren. Regulationsproteine, RNA, nicht-kodierende DNA, sogar chemische und strukturelle Änderungen des Genoms selbst kontrollieren, wie, wo und wann Gene exprimiert werden. Herauszufinden, wie all diese Elemente zusammenarbeiten, um die Genexpression zu choreographieren, ist eine der zentralen Herausforderungen, denen Biologen gegenüberstehen [Pennisi, 2005a].

In den vergangenen Jahren stellte sich heraus, dass einer der Gründe dafür, dass die Genome des Menschen eine solche Komplexität mit so wenigen Genen erzeugen können, das alternative Spleißen ist. Menschliche Gene enthalten sowohl kodierende DNA – Exons – als auch nicht-kodierende DNA. In einigen Genen können verschiedene Kombinationen von Exons zu verschiedenen Zeiten aktiv werden, und jede Kombination ergibt ein anderes Protein. Lange glaubte man, dass alternatives Spleißen ein seltenes Ereignis während der Transkription sei, aber die Forscher kamen zu dem Schluss, dass es in der Hälfte – manche meinen in fast allen – unserer Gene stattfindet. Aber wie die Transkriptionsmaschinerie entscheidet, welche Teile eines Gens zu welchem Zeitpunkt gelesen werden, bleibt weitgehend unklar [Pennisi, 2005a].

Dasselbe gilt für die Mechanismen, die bestimmen, welche Gene oder Genfolgen zu bestimmten Zeiten und an bestimmten Orten an- oder abgeschaltet werden. Jedes einzelne Gen benötigt die Unterstützung hunderter anderer, um seine Arbeit zu erledigen. Dies sind etwa Proteine, die ein Gen stilllegen oder aktivieren, indem sie z. B. eine Acetyl- oder Methylgruppe an die DNA anhängen. Andere Proteine, sog. Transkriptionsfaktoren, interagieren mit den Genen direkter: Sie binden an Bindestellen nahe dem von ihnen kontrollierten Gen. Wie beim alternativen Spleißen ermöglicht die Aktivierung verschiedener Kombinationen von Bindestellen eine äußerst feine Kontrolle der Genexpression [Pennisi, 2005a].

In den vergangenen zehn Jahren haben sich die Forscher auch den Schlüsselfunktionen, die Chromatinproteine und RNA bei der Regulation der Genexpression innehaben, zugewandt. Chromatinproteine sind im Wesentlichen die Verpackung der DNA, indem sie Chromosomen in genau definierten Spiralen festhalten. Durch geringfügige Formänderungen, kann Chromatin unterschiedliche Gene der Transkriptionsmaschinerie ausschalten [Pennisi, 2005a].

Kleine RNA-Moleküle, viele mit weniger als 30 Basen, stehen nun gemeinsam mit anderen Genregulatoren im Mittelpunkt des Interesses. Viele Forscher, die sich früher auf Messenger-RNA und andere relativ große RNA-Moleküle konzentrierten, haben sich in den letzten fünf Jahren deren kleinen Verwandten zugewandt, inklusive Mikro-RNA und kleiner Kern-RNA [Pennisi, 2005a]. Überraschenderweise wird die Genexpression von diesen unterschiedlich gestalteten RNAs stillgelegt oder anderweitig geändert. Sie sind auch ausschlaggebend bei der Zelldifferenzierung sich entwickelnder Organismen, aber man versteht diese Mechanismen nicht vollständig. Genomforscher bestimmen die Lage von Regulationsabschnitten und gewinnen neue Erkenntnisse darüber, wie Mechanismen – z. B. das alternative Spleißen – sich entwickelten. Diese Studien sollen dazu beitragen, die Funktionsweise dieser Regionen aufzu-

klären. Aber die zentrale Frage wird wahrscheinlich lange unbeantwortet bleiben: Wie vereinigen sich all diese Faktoren, um uns ganz zu machen [Pennisi, 2005a]?

Folgende Studie soll Einblick in die Rolle epigenetischer Faktoren bei der Genexpression geben: Eineiige Zwillinge sind „monozygotisch“ (MZ), das bedeutet sie sind aus derselben befruchteten Eizelle entstanden und genetisch identisch. Dennoch können sie an unterschiedlichen Erkrankungen (z. B. Schizophrenie, bipolare Störungen) [Cardno, 2002] leiden. Umweltfaktoren können die Embryonalentwicklung (Plazenta, Fruchtwassersack, Gefäßbildung der einzelnen Zellmassen, Expression genetischer bzw. zytogenetischer Marker) beeinflussen [Machin, 1996] und somit unterschiedliche Phänotypen determinieren. Obwohl die genauen Mechanismen meist noch unklar sind, könnte die Epigenetik Erklärungen liefern. Wann und wo Gene im Körper aktiviert bzw. unterdrückt werden, wird in der Regel durch chemische Modifikationen an der DNA und speziellen Proteinen beeinflusst. Diese Modifikationen können durch Umwelteinflüsse verändert werden. Zwei dieser Modifikationen haben Manel Esteller und seine Mitarbeiter vom Spanish National Cancer Center (CNIO) bei 40 Zwillingspaaren im Alter von drei bis 74 Jahren genauer untersucht. Und zwar die sogenannte Methylierung an der DNA sowie die Acetylierung der Histone – jener Proteine, die an die Chromosomen gebunden sind. Beide chemischen Änderungen beeinflussen die Genaktivität und somit die biologischen Eigenschaften von Körperzellen. In den ersten Lebensjahren sind diese Signale kaum zu unterscheiden, entwickeln sich aber später in zwei Drittel der Fälle gleichsam auseinander [Czepel, 2005a].

Es wurden Daten der Zwillingspaare bzgl. Gesundheit, Ernährungsgewohnheiten, körperlicher Aktivitäten, medikamentöser Behandlungen, Tabak-, Alkohol- und Drogenkonsum und der Länge der gemeinsam verbrachten Lebenszeit erhoben. Gewicht und Größe wurden gemessen und ein genetischer Familienstammbaum erstellt [Fraga et al., 2005].

Die Ergebnisse der Methylierungs-kompetitiven Genom-Hybridisierung zeigten, dass MZ Zwillinge, die jünger waren, einen ähnlichen Lebensstil hatten und einen größeren Teil ihres Lebens zusammen verbracht hatten, minimale Änderungen der DNA-Methylierung aller Chromosomen zeigten, wohingegen jene, die älter waren, einen unterschiedlichen Lebensstil hatten und einen geringeren Teil ihres Lebens miteinander verbracht hatten, ungleichmäßig verteilte DNA-Methylierungsereignisse (Hyper- und Hypomethylierung) über alle oben beschriebenen Chromosomen aufwiesen [Fraga et al., 2005].

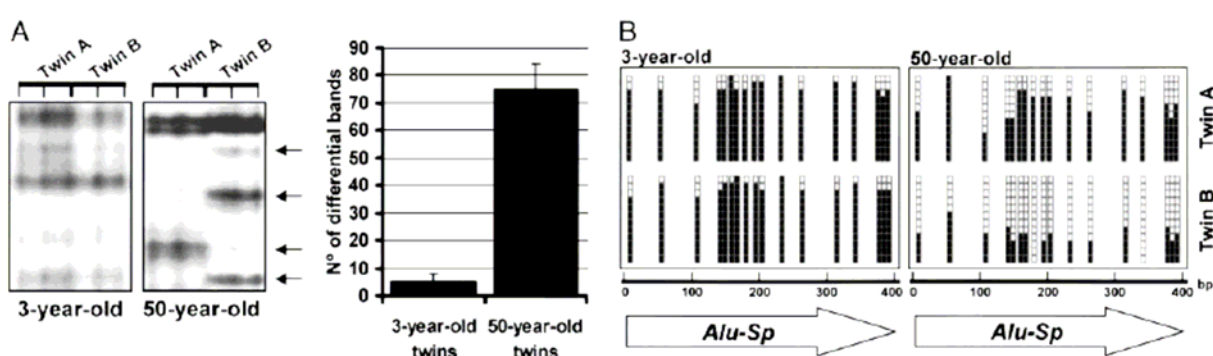


Abb. 1 Sequenzkartierung mit differentieller DNA-Methylierung zwischen MZ Zwillingen mittels AIMS. (A links) Beispiel einer AIMS-Analyse bei 3- und 50-jährigen Zwillingspaaren. Differentielle anonyme Banden, die mit Zwilling-spezifischen Änderungen übereinstimmen, werden mit Pfeilen angezeigt. (A rechts) Anzahl der differentiellen Banden, die mittels AIMS bei 3- und 50-jährigen Zwillingspaaren erhalten wurden. (B) Bisulfit-Genom-Sequenzierung von 12 Klonen der repetitiven DNA-Sequenz Alu-SP, die mittels AIMS bei 3- und 50-jährigen Zwillingspaaren erhalten wurde. Schematische Darstellung des Methylierungsstatus jedes einzelnen CpG-Dinukleotids. Schwarze und weiße Punkte zeigen methylierte bzw. unmethylierte CpGs [Fraga, 2005].

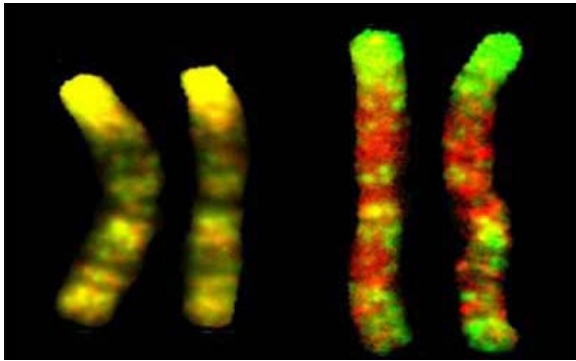


Abb. 2 DNA-Methylierung beim Chromosom 1 im Vergleich: Das Muster ist bei 3-jährigen Zwillingen sehr ähnlich (links), bei 50-jährigen Zwillingen sind hingegen bereits deutlichere Unterschiede zu erkennen (rechts). Bei den 50-jährigen Zwillingen sind die Änderungen im Muster der DNA-Methylierung an den grünen und roten Signalen, die Hyper- und Hypomethylierung anzeigen, erkennbar, wohingegen die DNA-Methylierung bei den 3-jährigen Zwillingen sehr ähnlich verteilt ist, was durch die gelbe Farbe, die sich aus gleichen Anteilen grüner und roter Farbe ergibt, angezeigt wird [Fraga, 2005].

Letztendlich untersuchte man die globale Änderung der Genexpression. Aus quantitativer Sicht gab es viermal so viele unterschiedlich exprimierte Gene bei älteren als bei jüngeren Zwillingspaaren. Besonders wichtig war, dass alle der zuvor erwähnten Einzelkopiegene, die mittels AIMS oder RLGS als unterschiedlich methyliert identifiziert wurden, bei der Microarray-Analyse auch eine unterschiedliche Genexpression zeigten [Fraga et al., 2005].

Unterschiede epigenetischer Muster bei genetisch identischen Individuen könnten durch den Einfluss sowohl externer als auch interner Faktoren erklärbar sein. Rauchgewohnheiten, körperliche Aktivität, Ernährung sind u. a. externe Faktoren, die vermutlich eine Langzeitwirkung auf epigenetische Modifikationen haben [Jaenisch & Bird, 2003; Bjornsson et al., 2004]. Dennoch ist es möglich, dass kleine Defekte bei der Transmission epigenetischer Information mittels sukzessiver Zellteilungen in einem Prozess akkumulieren, den man für „epigenetische Drift“ in Verbindung mit dem Alterungsprozess halten könnte [Cooney, 1993; Bennett-Baker et al., 2003]. Die Identifizierung der Proteine, die diese Effekte bewirken, hat Einblick in diesen komplexen Prozess und in die Krankheiten, die bei dessen Störung auftreten, gebracht [Jaenisch & Bird, 2003; Bjornsson et al., 2004]. Die Akkumulierung epigenetischer Defekte würde wahrscheinlich schneller vor sich gehen als genetische Mutationen, da ihre Konsequenzen für das Überleben wahrscheinlich weniger dramatisch wären und die Zellen deshalb keine entsprechend große Anzahl an Mechanismen entwickelt hätten, um diese korrigieren zu können. Interessant wären Untersuchungen, inwieweit Fortpflanzungstechnologien, die mit Medien unbekannter Konzentrationen an Methylendonatoren arbeiten, mit epigenetischen Fehlern wie z. B. Imprintingdefekten und Krebs in Beziehung stehen [Nimemitz & Feinberg, 2004]. Der Vergleich von MZ Zwillingen legt nahe, dass externe und/oder interne Faktoren einen Einfluss auf den Phänotyp haben können, indem sie das Muster epigenetischer Modifikationen ändern und so die genetische Information anpassen. Zukünftige Studien sollten sich nun den spezifischen Mechanismen, die der beobachteten epigenetischen Drift bei MZ Zwillingen zugrunde liegen, zuwenden [Fraga et al., 2005].

5 Genetische Einflüsse auf die Gesundheit, Gentests

Mit dem Beginn des Human Genome Projektes Mitte der 1980er Jahre erlebte die genetische Forschung einen gewaltigen Aufschwung. Obwohl lücken- und auch fehlerhaft, ist jetzt die Abfolge der chemischen Buchstaben in der Erbsubstanz des Menschen bekannt. Die eigentliche Arbeit beginnt jedoch erst – die Erforschung der Funktion der kodierenden Gensequenzen bei der Entstehung von Krankheit und Verhalten [Wolf, 2002].

Die Sequenzdaten sind zunächst nur eine Forschungsressource für Biologie, Biomedizin und molekulare Epidemiologie. Kommerziell und öffentlich finanzierte Projekte sind gegenwärtig mit großem Aufwand dabei, die Unterschiede zwischen den einzelnen Menschen auf Ebene der DNA-Struktur zu dokumentieren. Polymorphismen größerer Abschnitte bis hin zu Poly-

morphismen einzelner Basenpaare (single nucleotide polymorphisms, SNPs) werden identifiziert. Während die DNA-Sequenzen der Menschen zu 99,9 % identisch sind, sieht man in den sich unterscheidenden 0,1 % den Schlüssel für genetische Dispositionen bei den häufigen Volkskrankheiten [Collins & McKusick, 2001].

5.1 Methodische Entwicklungen

Die letzten Jahrzehnte haben einen ungeahnten Technologieschub auf dem Gebiet der molekularen Genetik mit sich gebracht. Methoden, die vor zwanzig Jahren einzelnen spezialisierten Laboratorien vorbehalten waren, sind heute zu Routinetätigkeiten auf den diversesten Gebieten geworden. Damit ändert sich unser Verständnis der Naturwissenschaften, vor allem in den Disziplinen der Medizin und Biologie, aber auch der Soziologie [Huber, 2005].

Für genetische Analysen werden DNA und RNA herangezogen. Beginnend mit den 1970er Jahren wurden verschiedenste elementare Techniken entwickelt, die halfen, den heutigen Wissensstand in Bezug auf jegliches genetisches Material zu erreichen.

1. **Klonierung:** Isolierte DNA-Stücke werden z. B. in Bakterien eingebracht und können durch das relativ rasche Wachstum der Mikroorganismen vervielfältigt werden.
2. **Sequenzierung:** Diese Methode dient dazu, die Abfolge der Nukleotide eines DNA-Stückes zu ermitteln. Durch unterschiedlichste Techniken (z. B. Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie) konnte der Prozess wesentlich beschleunigt und reproduzierbar gemacht werden [Judson, 1999], wodurch auch die rasche Sequenzierung des menschlichen Genoms ermöglicht wurde.
3. **Kartierung:** Die DNA besteht aus etwa 3 Milliarden Nukleotiden in Folge. Um die Lage von Genen feststellen zu können, mussten Orientierungshilfen sog. Chromosomenkarten entwickelt werden. Kartierung nennt man den Prozess, bei welchem Position und Abstand von Genen oder anderen Meilensteinen im Genom auf den Chromosomen bestimmt werden. Da die Gene erst noch nicht identifiziert waren, nutzte man als Zwischenschritt genetische Marker als Orientierungshilfen. Dabei handelt es sich um DNA-Abschnitte, deren Positionen auf einem Chromosom identifiziert werden können [Wolf, 2002].

Vielfach stellten sehr geringe Probenmengen ein großes analytisches Problem dar. Deshalb wurden Techniken entwickelt, um Nukleinsäuren punktgenau zu vervielfältigen. Dabei war die Vorlage die Natur selbst, wo sich in jeder sich teilenden Zelle das genetische Material exakt gleich verdoppeln muss. Die erste (und eleganteste) Methode, dies vollautomatisierbar durchzuführen – die Polymerase Kettenreaktion (PCR) – hat das Gebiet der Genetik revolutioniert. Seit Jahren ist es Routine, jedes beliebige Stück DNA oder RNA innerhalb einer halben Stunde milliardenfach exakt zu kopieren. Das so vermehrte Material kann nun mit relativ einfachen Techniken weiter untersucht werden [Huber, 2005].

Ende der 1970er Jahre entdeckten David Botstein und Kollegen die ersten Marker, die über das ganze Genom verstreut lagen und auf den Schnittstellen bestimmter Enzyme basierten. Molekulare Scheren – sogenannte Restriktionsenzyme – zerschneiden DNA immer dort, wo sich eine bestimmte Folge von Nukleotiden befindet, z. B. am Ende von „ATTGCA“. Einige dieser Schnittstellen variieren aufgrund von Mutationen von Individuum zu Individuum. Diese Marker sind also vielgestaltig oder polymorph in der genetischen Terminologie. Lässt man die gleiche DNA-Region durch das gleiche Enzym bei verschiedenen Individuen zerschneiden, so sind die resultierenden DNA-Stücke in der Regel unterschiedlich lang, weshalb die Marker „Restriction Fragment Length Polymorphisms“ (RFLPs) genannt werden [Botstein et al., 1980]. Die einfachsten Polymorphismen, bei denen nur eine Base ausgetauscht ist, wurden später „Single Nucleotide Polymorphisms“ (SNP's) [Wolf, 2002] genannt.

Man fand auch noch andere als Marker geeignete Polymorphismen, die auf Wiederholungen oder Auslassungen von DNA-Abschnitten basieren (z. B. „Variable number of tandem repeats“ (VNTRs oder „Minisatelliten“) oder „Simple tandem repeats“ (STRs oder „Mikrosatelliten“) [Murray et al., 1994; Schork et al., 2000]. Solche polymorphen Marker eignen sich nicht nur für die Genomkartierung, sondern auch als Werkzeug für die Suche nach Krankheitsgenen. Die Fragestellung könnte beispielsweise lauten, ob in diesem bestimmten Genfragment eine Mutation zur Beeinträchtigung der Funktion des untersuchten Gens führt. Sollte eine Funktionsverminderung dieses Gens direkt zu einer Krankheit führen, wäre durch diese Untersuchung der molekulare Nachweis dieser Krankheit erbracht [Huber, 2005].

Obwohl alle Zellen des Körpers die gleichen Gene besitzen, sind sie je nach Gewebetyp und physiologischem Zustand einer Zelle ganz unterschiedlich aktiv. Mit der Expressionsanalyse, kann man Tausende von Genen gleichzeitig daraufhin untersuchen, ob sie aktiv sind („exprimiert“ werden). Technisch wurde das möglich durch die neu entwickelte DNA-Microarray- oder DNA-Chip-Technologie. Man erhält ein Genaktivierungsmuster der Zellen, das Hinweise auf die Funktion geben kann [Lockhart & Winzeler, 2000, zit. nach Collins & McKusick, 2001].

Methoden zur Untersuchung von Krankheiten

- Chromosomen-Kartierung (Karyogramm)
- DNA-Sequenzierung
- DNA-Microarray, DNA-Chip

Methoden zur Bestimmung der Identität

- Genetischer Fingerabdruck (Fragmentlängenanalyse)
- RFLP-Analyse (Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus)
- STRs (short tandem repeats)
- SNPs (single nucleotid polymorphisms) [Huber, 2005]

Eine große Rolle in der biologischen und medizinischen Forschung spielt die vergleichende Genomforschung. Die Genforschung hat herausgefunden, dass Gene in erstaunlich hohem Maße während der Evolution bewahrt wurden. Viele Gene des Menschen und vieler anderer Lebewesen stammen also von einem gemeinsamen „Urgen“ ab. Wegen dieser Ähnlichkeit können Genexperimente an Modellorganismen Hinweise auf die Funktion menschlicher Gene liefern. In den 1990er Jahren wurden die Genome einiger wichtiger Modellorganismen wie des Darmbakteriums *Escherichia coli*, der Bäcker- und Bierhefe und des Fadenwurms sequenziert. Im März 2000 hatte man das Genom der Fruchtfliege fertig sequenziert. Das wichtigste Labortier für Krankheitsmodelle ist die Maus. Fast jedes menschliche Gen hat ein Pendant bei der Maus. Man kann also die Funktion der entsprechenden Gene bei der Maus untersuchen und dadurch auch Hinweise auf die Funktion menschlicher Gene erhalten. An der Maus arbeitet man z. B. mit der sogenannten „Knock-out-Technologie“. Man kann mittlerweile gezielt Gene stilllegen (knock out) oder auch austauschen und dann beobachten, welche Folgen das fehlende oder veränderte Gen für den Organismus hat. Über diesen Weg hat man z. B. zwei menschliche Gene für Zellrezeptoren (CCR5 und CXCR4) gefunden, die bei der Infektion der Zelle durch das AIDS-Virus eine entscheidende Rolle spielen [O'Brien et al., 1999]. Man hat aber auch Überraschungen erlebt. Bei Mäusen, denen das Gen für ein Protein fehlt, welches das Wachstum bestimmter Immunzellen (T-Zellen) fördert, erwartete man eine verminderte T-Zellaktivität. Entgegen allen Erwartungen funktioniert bei diesen Mäusen das Immunsystem hervorragend. Sie entwickeln nur eine chronische Entzündung in der Darmschleimhaut, die auf eine vermehrte Aktivität von T-Zellen zurückzuführen ist [Hahmann, 2000].

Um nun Mutationen oder andere genetische Veränderungen in Verbindung mit Krankheiten bringen zu können, sind oft sehr aufwändige, statistische Analysen nötig. In epidemiologischen Assoziationsstudien wird z. B. die Häufigkeit einer Genvariante oder eines genetischen Markers bei gesunden und kranken Personen verglichen. Findet man bei einer bestimmten Erkrankung z. B. in 80 % der Patienten eine spezielle Gensequenz, so kann man von einer sehr starken Assoziation ausgehen und weitere Patienten mit der Analyse dieser Sequenz testen [Huber, 2005].

Man kann für sämtliche SNPs und andere Marker im Genom gleichzeitig testen, ob sie mit einer bestimmten Krankheit assoziiert sind und darüber Hinweise auf Anfälligkeitsgene erhalten, ohne deren Funktion vorher zu kennen. Oder man geht von sogenannten Kandidatengenen aus, also Genvarianten, deren Funktion bereits bekannt ist oder zu deren Funktion bereits Hypothesen existieren [Collins et al., 1997; Cargill et al., 1999; Schaid et al., 1999].

In der Realität sind diese Assoziationen allerdings bei weitem nicht so stark. Mit Glück und viel Arbeit findet man möglicherweise ein Gen in der Nähe dieses Markers, welches krankheitsverursachend ist. Bei vielen beteiligten Genen und nur geringen Assoziationen zwischen hunderten Markern und der Krankheit werden die statistischen Probleme enorm. Die multifaktorielle Natur der meisten Krankheiten macht es darüber hinaus schwierig bis unmöglich, einzelne genetische Faktoren statistisch zu identifizieren, weil die Wirkung dieser Einzelfaktoren jeweils durch die Wirkungen der vielen anderen überlagert und verzerrt wird. Für diese Studien müssen riesige Personengruppen mit zigtausenden Probanden untersucht werden und in zumindest einer weiteren unabhängigen Studie bestätigt werden. An diesen Hürden sind bereits viele Gen-Krankheitsassoziationen wie psychische Erkrankungen, Drogensucht, sexuelle Orientierung etc. gescheitert [Huber, 2005] [Byerley, 1989; Robertson, 1989; Risch & Botstein, 1996] [Thomson, 1994; Davies et al., 1994, zit. nach Stachran [sic] & Read, 1996] [Anonymous, 1999] [Lander & Schork, 1994].

Den Misserfolgen und Schwierigkeiten bei ihren Versuchen, die genetischen Determinanten von komplexen Krankheiten zu identifizieren, begegnen Epidemiologen und Genetiker, indem sie den technischen Aufwand immer mehr erhöhen. Das Problem sei aber kein technisches – so argumentieren die Populationsgenetiker Kenneth Weiss und Joseph Terwilliger in einem kritischen Kommentar in *Nature Genetics* – sondern ein biologisches. Jede Krankheit habe ihre eigene genetische Architektur, hervorgebracht durch die Evolutionsgeschichte [Weiss & Terwilliger, 2000].

5.2 SNPs und HAPMAPs

In der Krankheitsursachenforschung interessiert man sich derzeit vor allem für kleine genetische Unterschiede zwischen den Menschen. Man hat inzwischen herausgefunden, dass im Genom häufig Varianten der Buchstabenfolge vorkommen – an einer bestimmten Stelle im Genom können Nucleobasen fehlen, ausgetauscht oder zusätzlich eingefügt sein. Viele Genetiker sehen in dieser genetischen Variation auf Ebene der DNA-Struktur („DNA-sequence variation“) den Schlüssel zu angeborenen Anfälligkeiten für Volkskrankheiten, angeborenen Reaktionen auf Arzneimittel und anderen Unterschieden im Phänotyp der Menschen. Den weitaus größten Teil der Variation machen einzelne, ausgetauschte Nucleotide, sogenannte „Single-Nucleotide Polymorphismen“ (SNPs) aus [Collins et al., 1998]. So könnte man z. B. im Genom eines Menschen „AAGGCTAA“ lesen, während man bei einem anderen „ATGGCTAA“ findet – eine Thymidin-Nucleobase (T) hat den Platz einer Adenin-Nucleobase (A) eingenommen. Solche SNPs kommen im Genom etwa alle 500 bis 1000 Nucleobasen vor – man schätzt, dass es zwischen zwei Menschen 1.5 bis 2 Millionen solcher geneti-

scher Unterschiede gibt [Wang et al., 1998, zit. nach O'Brien et al., 2000]. Gegenwärtig kooperieren Pharmafirmen und öffentlich finanzierte Forschung bei dem Unternehmen, sämtliche SNPs im Genom zu identifizieren und Technologien zu entwickeln (Microarrays oder „DNA-Chip“), mit Hilfe derer man das Genom eines Menschen in kurzer Zeit daraufhin testen kann, ob bestimmte SNPs vorhanden sind [Schork et al., 2000].

Derzeit wird eine groß angelegte Studie zur Bestimmung menschlicher Haplotypen durchgeführt (HapMap Projekt) [Huber, 2005]. Ein Haplotyp ist ein bestimmter Typ eines Genoms bzw. Genomfragments, der durch das Vorhandensein von spezifischen Markern definiert ist. Zur Veranschaulichung kann ein kleines Genom mit 1.000 Nukleotiden herangezogen werden. An irgendeiner Stelle ist eine polymorphe Sequenz, mit drei Möglichkeiten: A, B und C. An einer weiteren Stelle ist ein weiterer Polymorphismus mit den Möglichkeiten D und E. Findet man nun viele Inhaber so eines Genoms bei denen A immer mit D gepaart sind, und bei anderen Muster-Organismen immer B oder C mit E gepaart, gibt es demnach 3 Haplotypen, die sich an diesen beiden Stellen unterscheiden (Organismen bzw. Genome mit den Haplotypen: AD oder BE oder CE) [Huber, 2005].

Bei großen Genomen, wie dem unseren, gibt es aber viele polymorphe Positionen. Manche Konstellationen davon kommen in großen Menschengruppen immer nur zusammen vor, so dass man Gruppen von Menschen bilden kann, die den gleichen Haplotyp haben. Dazu sind beispielsweise die Mitglieder eines Familienclans oder Bewohner einer unzugänglichen Region zu zählen. Eventuell sind bestimmte Erkrankungen/Eigenschaften an bestimmte Haplotypen geknüpft und könnten dadurch leicht bestimmt werden. Ist einmal klar, welche Sequenzen an welchen Positionen diese Haplotypen definieren, braucht nicht mehr das gesamte Genom durchgesehen werden, sondern nur noch diese Stellen [Huber, 2005].

Zur Identifizierung von Haplotypen ist die teilweise Sequenzierung verschiedener menschlicher Genome notwendig. Wenn dieses Projekt beendet ist, genügt die Analyse von gewissen Positionen für weitgehende Aussagen. Prinzipiell kann die Individualität einer Person durch weniger als 100 Polymorphismen klar bestimmt werden und mit allen möglichen Veranlagungen verknüpft werden [Huber, 2005]!

Mit diesen definierten Haplotypen liefert HapMap eine effiziente Auswahlmethode von „tagSNPs“, die die genetische Variation in jeder Nachbarschaft mit einem minimalen Arbeitsaufwand erfassen. Indem man die HapMap-Daten dazu verwendet, die SNP-Muster von Individuen, die von einer Krankheit betroffen sind, mit jenen nicht betroffener Individuen zu vergleichen, können die Forscher genetische Variation über das gesamte Genom untersuchen. Zum Beispiel haben Wissenschaftler HapMap Daten dazu verwendet, um die genetische Variation, die das Risiko altersbedingter Makuladegeneration – der Hauptursache für den Verlust der Sehkraft bei alten Menschen – wesentlich erhöht, zu finden [Science Daily, 2005b]. Die Entdeckung dieser Variante eines Gens, das für ein mit Entzündungen verbundenes Protein codiert, weist den Weg für die Entwicklung besserer Diagnostiktests und Behandlungen für diese Krankheit.

Dennoch wird die Forschergemeinschaft davor gewarnt, beim Einsatz von HapMap-Daten zur Erleichterung ihrer genomweiten Suche nach Genen voreilige Schlüsse zu ziehen. Exakte statistische Standards und Studien sind nötig, um eine Flut an falsch positiven Ergebnissen zu verhindern [Science Daily, 2005b].

Das HapMap Projekt birgt für die pharmazeutische Forschung bedeutende Möglichkeiten. Um Nebenwirkungen und Komplikationen zu reduzieren, strebt man im zunehmenden Maße individuelle Dosierungen und spezifische Therapien an. Bereits jetzt richten sich manche Krebs-

behandlungen nach unterschiedlichen Ausprägungen von zellulären Molekülen, wie Rezeptoren oder anderen spezifischen Proteinen (Beispiele CML, Mabthera), wobei es sich aber üblicherweise um funktionelle Polymorphismen handelt, d. h. dass der Genpolymorphismus auch eine Konsequenz für die Aminosäuresequenz hat [Wolfler, 2005].

Dieses Gebiet der Genetik, die Pharmakogenetik, wird durch technologische Neuerungen vorangetrieben. So können mittels Genchips viele Millionen Polymorphismen in kürzester Zeit nachgewiesen werden. Mit entsprechender Software werden solche Datenmengen von tausenden Individuen auf Assoziationen hunderttausender solcher Polymorphismen mit komplexen Krankheiten untersucht [Huber, 2005].

5.3 Genomics, Epigenomics, Transcriptomics, Proteomics

Selbst eine (theoretisch) vollständige Erfassung aller relevanten Sequenzunterschiede bildet nicht den Abschluss des Human Genome Projekts, sondern eigentlich erst den Anfang. Bei aller Euphorie über die Entschlüsselung des menschlichen Genoms wird oft übersehen, dass mit den Sequenzdaten nur ein Manuskript mit 3,2 Mrd. chemischen Buchstaben vorliegt, deren Bedeutung man nicht kennt. Der erste Schritt auf dem Weg zum Verständnis dieser biologischen Information besteht darin, die Abschnitte zu identifizieren, die als Gene fungieren. Das ist nicht einfach, denn Gene machen nur etwa 2 % der gesamten DNA aus und liegen darin verstreut mit riesigen Passagen dazwischen, über deren Sinn bisher nur spekuliert werden kann [Wolf, 2002].

Wenn man einen Genabschnitt im Genom identifiziert hat, kennt man damit noch nicht seine Funktion. In der laufenden Forschungsperiode des Human Genome Projekts will man Technologien entwickeln, die den gewaltigen Sprung von der Kenntnis der chemischen Buchstaben eines Gens zum Verständnis seiner Funktion ermöglichen sollen. Fachsprachlich nennt man dies „Functional Genomics“. Solche neuen Forschungsansätze sind z. B. die Expressionsanalyse, die Proteomik und die vergleichende Genomforschung [Wolf, 2002].

Das eigentliche Ziel der Genomforschung ist nicht die Sequenzbestimmung, sondern die Funktionsaufklärung der Gene, im Fall codierender Gene also auch ihrer Produkte der Proteine [z. B. Boguski, 1999; Little, 1999; Strohmman, 1999]. Ein weites Verständnis von Funktionsaufklärung würde die Bemühungen sämtlicher Disziplinen der Biowissenschaften umfassen, da kein biologischer Vorgang vorstellbar ist, der nicht in irgendeiner Weise mit der Wirkung eines Gens bzw. Proteins in funktionaler Verbindung steht.

Gene sind in unterschiedlichen Zellen äußerst unterschiedlich aktiv, abhängig z. B. vom Entwicklungsstadium, dem jeweiligen Gewebe- bzw. Organtyp oder dem physiologischen Zustand des Gesamtorganismus. Die Erfassung der räumlichen und zeitlichen Aktivierungs-, genauer Expressionsmuster kann Hinweise auf die Funktion der beteiligten Gene und entsprechenden Proteine liefern. In den letzten Jahren wird vor allem an Verfahren geforscht, mit denen die Gesamtheit der aktiven Gene einer Zelle in einem Schritt erfasst werden kann. Insbesondere die DNA-Chip-Technologie [Weß, 1998] soll eingesetzt werden, um z. B. das Expressionsmuster während der Tumorentwicklung zu verfolgen. Das US-amerikanische National Cancer Institute hat dazu 1998 das sog. Cancer Genome Anatomy Project (CGAP) begonnen. Andere medizinisch relevante Anwendungen wären die Analyse der Genexpression in Reaktion auf die Gabe von Pharmaka oder auf die Exposition gegenüber giftigen Stoffen [Deutscher Bundestag, 2000].

Hauptforschungsfelder	Prognose
Bestimmung aller menschlichen Gene und Proteine	Tausende von neuen Medikamenten für Herzkrankheiten, Krebs, Diabetes, Asthma etc.
Bestimmung aller häufigen Varianten im Genom, Bestimmung der erblichen Faktoren bei nahezu allen häufigen Krankheiten und Verfeinerung der Technologie für „low-cost“ Gentests	<ul style="list-style-type: none"> – Individualisierte präventive Medizin auf der Basis des genetischen Risikos – Pharmakogenomik: Verbesserung des Outcomes von medikamentöser Therapie – Abschätzung des Risikos von Schadstoffen – spezifisch für ein Individuum
Bestimmung von Regulationssignalen, die die Expression in allen menschlichen Genen beeinflussen – im normalen und abnormen Zustand	<ul style="list-style-type: none"> – Therapien für Entwicklungsdefekte – Genaue molekulare Analyse von Tumoren als Grundlage für die Auswahl der Therapie
Bestimmung der Proteinstruktur durch eine Kombination von experimentellen und computergestützten Methoden	„Designer Drugs“ basierend auf einer präzisen 3-dimensionalen Kenntnis der molekularen Ansatzpunkte
Entwicklung von sicheren und wirksamen Vektoren für den Gen-Transfer für viele verschiedene Gewebe	Gentherapie für seltene Krankheiten und einige häufige
Energische Analyse der ethischen, rechtlichen und sozialen Implikationen der Genomforschung	<ul style="list-style-type: none"> – Rechtlicher Schutz gegen genetische Diskriminierung – Überblick über die Anwendung von Gentests – Verbreitung der Genetik in der medizinischen Praxis, „genetische Alphabetisierung“ von Ärzten und Patienten

Tab. 1 Agenda der Genomforscher für das 21. Jahrhundert und die vielfältigen Forschungsaufgaben, die auf die Wissenschaft zukommen [Wolf, 2002]. Quelle: Collins & McKusick (2001)

Unter Proteom wird die Gesamtheit der verschiedenen Proteine in einem biologischen System verstanden. Bisherige Ansätze der Proteinbiochemie und Zellphysiologie untersuchten Proteine und ihre Funktionen prinzipiell in Einzelansätzen, d. h. meist nur ein Protein oder eine Gruppe ähnlicher Proteine, allerdings mit verschiedenen Methoden und in verschiedenen biologischen Kontexten. Das Ziel der Proteomik ist die Analyse kompletter Proteinsätze und womöglich deren Wechselwirkungen. Dazu wird die Gesamtheit der Proteine, die in einem Zell- oder einem Gewebetyp bzw. Organ enthalten ist, mit unterschiedlichen Methoden aufgetrennt und parallel charakterisiert. Man hofft, dass mit Hilfe informationstechnischer Verarbeitung aus den anfallenden Datenmengen Modelle zu Stoffwechselwegen, zu strukturellen und funktionellen Beziehungen der Proteine, ihrem Verhalten und damit ihrer Bedeutung entwickelt werden können [Sali, 1999] und verspricht sich neue chemische Ansatzpunkte für Medikamente [Bumol & Batanabe, 2001].

Einen spezifischen Ansatz der Proteomik stellt die sog. strukturelle Genomik dar, die sich mit der Bedeutung der 3-dimensionalen Proteinstruktur befasst. Die biowissenschaftlichen Disziplinen sind nach wie vor nicht in der Lage, aus der sog. Primärsequenz, also der Aminosäuresequenz die räumliche Struktur eines Proteins verlässlich vorherzusagen, die für die biologische Wirksamkeit des Proteins jedoch von entscheidender Bedeutung ist. Im Laufe der nächsten Jahre soll auf diesem Gebiet durch ein systematisches Großprojekt zur Analyse von wenigstens 10 000 Proteinstrukturen mit neuesten Methoden der Röntgenstruktur- und der Kernspinresonanz-Analyse ein entscheidender Durchbruch erzielt werden [Gaasterland, 1998; Wadman, 1999].

Epigenomik oder Epigenetik (siehe auch Kap. 4.2) beschäftigt sich systematisch mit biologischen Phänomenen, die nicht allein durch die Primärstruktur und -sequenz der DNA bestimmt

werden, sondern z. B. durch natürlich auftretende Modifikationen der DNA-Bausteine, durch strukturelle Wechselwirkungen der DNA mit anderen Molekülen (die die räumliche Gestalt der DNA und darüber die Aktivität der Gene steuern) oder überhaupt durch komplexere biologische Informationsvorgänge oberhalb der Stufe einzelner Gene, Proteine oder auch Zellen [Strohman, 1999]. Ein systematischer Ansatz betrifft v. a. die Analyse spezieller, fakultativ vererbbarer Modifikationen der DNA, sog. Methylierungen [Beck et al., 1999]. Die beteiligten Forscher gehen davon aus, dass die Erfassung der Methylierungsmuster entscheidende Hinweise bei der Aufklärung vieler Krankheitsgeschehen, aber auch bezüglich der Individual- und Stammesentwicklung geben werden können. Wichtig dabei sind sog. CpGInsel-Regionen des menschlichen Genoms, in denen die Methylierungen auftreten [Dickson, 1999a]. Eine Analyse der Methylierungsmuster im gesamten Erbgut ist allerdings viel schwieriger als das Human-Genom-Projekt. Jeder Zelltyp vom Neuron im Gehirn bis zur Hautzelle am kleinen Zeh hat ein eigenes epigenetisches Profil, das sich obendrein im Lauf des Lebens ändert [Watters, 2007].

Transcriptomics oder Transkriptomforschung umfasst alle Methoden, mit deren Hilfe Transkriptominformationen gewonnen oder verarbeitet werden. Transkriptome sind Genuntergruppen eines Organismus und stellen eine dynamische Verbindung zwischen Genom, Proteom und dem zellulären Phänotyp dar. Die Regulation der Genexpression ist ein Schlüsselprozess bei der Anpassung an veränderte Umweltbedingungen und daher für das Überleben. Transcriptomics wird auch als genomweites Expressionsprofiling bezeichnet. Man nimmt an, dass Gene, die Ähnlichkeiten in ihrem Expressionsmuster haben, auch funktionell verknüpft sind und unter demselben genetischen Kontrollmechanismus stehen. Eine sehr aussagekräftige Methode der Transcriptomics stellen DNA-Microarrays dar, die es ermöglichen, den Expressionsgrad der mRNA praktisch jedes einzelnen Gens im Organismus zu bestimmen [Patino et al., 2002].

5.4 Genomprojekte

Humane Gen-Datenbanken können als eine Sammlung genetischer Proben, Daten und damit verknüpfter Informationen, aus denen genetische Schlussfolgerungen gezogen werden können, definiert werden. Ihre Zahl wächst und so auch ihre Sammlungen. Die Größe humaner Gen-Datenbanken variiert von relativ klein bis ziemlich groß. Am bekanntesten sind die deCODE-Datenbank Islands, i) die genetische Proben und damit verknüpfte Daten der gesamten isländischen Bevölkerung enthält, die Genome Project-Datenbank Estlands, ii) die eine Million Individuen umfasst, oder die UK-Biobank, iii) die derzeit ungefähr 500.000 Einzelpersonen eingetragen hat [Geschhe].

Daten- und Biobanken stellen eine bedeutende Informationsquelle dar und erlauben es den WissenschaftlerInnen auch flexibel auf analytische und technische Neuerungen zu reagieren. Genomprojekte sind ausgesprochen arbeits- und entsprechend kostenintensiv. Der Wert genetischer Datenbanken hängt von ihrer Funktion ab. So haben Genforschungs-Datenbanken sowohl einen klinischen als auch kommerziellen Wert. Ihr klinischer Wert rührt daher, dass die von persönlichen, genetischen, klinischen und anderen Informationen abgeleiteten Daten vernetzt und die verknüpften Daten für spezifische Untersuchungen genutzt werden können. Z.B. könnte das Vernetzen von Daten und Informationen aus verschiedenen Datenbanken für die Profilerstellung von Einzelpersonen oder einer Bevölkerung, für das Erkennen von Zusammenhängen zwischen Gensequenzen und Krankheiten, für Untersuchungen über die Wechselwirkungen zwischen Genen und ihrer Umwelt, für pharmakogenetische Studien, um festzustellen, warum manche Patienten ein Medikament besser als ein anderes vertragen, für foren-

sische Zwecke, für Verwandtschaftstests oder für genealogische Studien nützlich sein [Geschhe].

Der kommerzielle Wert genetischer Datenbanken ist ähnlich wichtig. Neue Biotechnologieprodukte können entwickelt werden aufgrund von Entdeckungen, die mithilfe aufbewahrter Patientenproben und damit verknüpfter Informationen gemacht werden. Z. B. eine bestimmte Gensequenz, die für ein aus einem Patienten isoliertes Protein kodiert, könnte für die Entstehung von Krankheiten oder anderen phänotypischen Manifestationen als bedeutsam erkannt werden, da, wenn sie fehlt, mutiert ist oder in einem subnormalen Ausmaß produziert würde, die Person erkranken kann. Wenn die Forscher das Protein isolieren, reinigen und beschreiben können, und wenn ihre nachfolgende Forschung zu Patenten und neuen pharmazeutischen Medikamenten führt, wäre das ursprüngliche Isolat des Patienten zu einem wertvollen Rohstoff geworden. Sollte außerdem eine Gewebeprobe, die ursprünglich von einem Gewebespende zur Verfügung gestellt wurde, dazu verwendet werden, eine neue und kommerziell nützliche Zelllinie zu erzeugen, sind bedeutende finanzielle Profite zu erwarten [Geschhe].

Das GenomEUtwin-Projekt analysiert 80.000 europäische Zwillinge und andere Bevölkerungskohorten, um spezifische genetische und nicht-genetische Faktoren von gesundheitlichen Problemen, die von Fettleibigkeit und Migräne zu Herzkrankgefäßerkrankung und Langlebigkeit reichen, herauszufinden [Geschhe].

Tatsächlich kann jede Einrichtung, in der menschliches Gewebe inkl. Blut aufbewahrt wird, potentiell eine Art DNA-Datenbank werden. Quellen solch unvollständiger Gen-Datenbanken sind die Archive der Pathologie und die „Guthrie card“- Sammlungen (Screening-Karte für Neugeborene) in manchen Ländern. Der Blutstropfen ist eine Genprobe, die genetische Information enthält und für genetische Untersuchungen verwendet werden könnte. Da DNA in getrocknetem Blut sehr stabil ist, steigt das Interesse an „Guthrie cards“ als potentiell Hilfsmittel für genetische Studien [Geschhe].

Die weltweit bisher größte Biobank entsteht seit dem Frühsommer 2003 in Estland. Innerhalb der nächsten fünf Jahre sollen dort mehr als zwei Drittel der Bevölkerung, das sind rund eine Million Menschen, erfasst werden. Die Teilnahme ist freiwillig. Sie beruht anders als im isländischen Projekt auf der ausdrücklichen Einwilligung der Spender. Um Missbrauch zu vermeiden, werden die Daten über den Gesundheitszustand, den Lebensstil, die Medikamentenverträglichkeit und die Familiengeschichte der Probanden in kodierter Form gespeichert [Bachmann & Probst-Hensch, 2004].

Bereits weit fortgeschritten sind die Planungen zur UK Biobank. Diese von Pharmaunternehmen und aus Steuergeldern finanzierte Biobank soll 500 000 Menschen im Alter von 45 bis 69 Jahren erfassen. Blutentnahmen und Befragungen zum Lebensstil und zur Gesundheit sollen zudem über einen längeren Zeitraum in bestimmten Abständen wiederholt werden. Ziel ist eine umfassende Erforschung des Einflusses von Umweltfaktoren, Lebensstil und genetischen Anlagen bei der Entstehung von häufigen chronischen Krankheiten wie Diabetes oder Krebs [Bachmann & Probst-Hensch, 2004].

Ein ebenfalls interessantes Projekt, das sogenannte Cancer Genome Anatomy Project (CGAP), hat das US-amerikanische National Cancer Institute 1998 begonnen [Balling & Hrabé de Angelis, 1999]. Das Ziel ist es, die Genexpressionsprofile normaler Zellen, von Zellen im Vorkrebsstadium und von Krebszellen zu bestimmen, was eines Tages zu verbesserter Entdeckung, Diagnose und Behandlung führen wird. In weltweiter Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern, ist CGAP bemüht, seine wissenschaftliche Expertise zu verbessern und seine Datenbanken zugunsten aller Krebsforscher auszubauen [The Cancer Genome Anatomy Project].

Ein Projekt von zentraler Bedeutung für die internationale Zusammenarbeit stellt das „Public Population Project in Genomics“ (P3G) dar. Vier verschiedene aber komplementäre Genomforschungsprojekte, die ganze Bevölkerungen betreffen – Quebecs' CARTaGENE, GenomEUtwin-Projekt (das 8 Länder involviert), Estlands' Genomprojekt und die UK-Biobank – beschlossen ein internationales Konsortium zu schaffen [P3G, 2003].

P3G ist ein Projekt, das über nationale Bevölkerungs-Genomprojekte hinausgeht. Es wurde in Angriff genommen, um den vier Projekten, und in einer späteren Phase anderen Ländern, die Ressourcen, das Rüstzeug und das Know-how zu perfektem Datenmanagement für verbesserte Übermittlungsmethoden zur Verfügung zu stellen. Das Hauptziel besteht darin, eine allgemein verfügbare Datensammlung zu schaffen. Freier Datenzugang der Forscher wird von der Legitimität der geplanten Verwendung abhängig sein. Das Motto ist Transparenz und Kooperation. P3G wird den vier Projekten (und in einer späteren Phase weiteren Ländern) einen horizontalen Zugang zu Daten ermöglichen [P3G, 2003].

Die Ziele von P3G bestehen darin,

1. die führenden öffentlichen Bevölkerungs-Genomprojekte zu verbinden,
2. die notwendige Koordination, Harmonisierung und Standardisierung zur Verfügung zu stellen, sodass die kombinierten Ergebnisse für den wissenschaftlichen Fortschritt weltweit genutzt werden,
3. ein gemeinsames Verständnis der sozio-ethischen und legalen Fragen zu entwickeln,
4. ein tieferes Verständnis des relativen Beitrags von genetischen und nicht-genetischen Faktoren bzgl. Gesundheit und Krankheit zu fördern, sowie
5. dieses Wissen an die internationale Gemeinschaft zu übermitteln, um so den Nutzen für das öffentliche Gesundheitswesen zu optimieren [P3G, 2003].

Mehrheitlich (58 %) unterstützt die Öffentlichkeit in Europa die Verwendung von genetischen Daten für persönliche medizinische Diagnosen und die Einbringung in Genbanken für die Erforschung von Erkrankungen. Die Unterstützung ist in Schweden, Finnland, Dänemark und den Niederlanden mit 70 % relativ hoch, in Deutschland, Griechenland und Österreich mit 40 % relativ niedrig. Der Zugang zu solchen Datenbanken für Behörden und kommerzielle Versicherungsunternehmen wird generell abgelehnt [Gaskell et al., 2006].

5.5 Monogene, polygene und komplexe Erkrankungen

Bei angeborenen Erkrankungen wird zwischen monogenen und polygenen Erkrankungen unterschieden. Zu den angeborenen Erkrankungen zählen Krankheiten oder Defizitsyndrome, die durch Schädigung oder Fehlerhaftigkeit des genetischen Materials (kongenital) entstanden sind (ca. 20 – 30 %) oder auch Krankheiten, deren Ursache bereits im Mutterleib oder während der Geburt (ca. 7 – 10 %) auf das Kind eingewirkt haben (Infektionen, chronische Erkrankungen, Medikamenteneinnahme, Genussmittel, Sauerstoffmangel) [medhost].

Veränderungen im Erbgut können auch spontan aufgetreten und nicht durch die Vorfahren vererbt sein. Die Erbkrankheiten werden grob in drei Kategorien eingeteilt.

Chromosomale Erkrankungen: Die Anzahl der Chromosomen oder die Chromosomenstruktur ist verändert. Das bekannteste Beispiel ist das Down-Syndrom (Trisomie 21 oder Mongolismus) [medhost].

Monogene Störungen: Nur ein Gen ist für den Ausbruch der Erkrankung verantwortlich. Diese Gendefekte können spontan entstehen oder vererbt sein. Man kennt über 4000 mono-

gene Störungen. Die meisten Stoffwechselerkrankungen fallen in diese Gruppe. Die Vererbung des defekten Gens erfolgt nach den Mendel'schen Regeln (rezessiv, dominant oder geschlechtsgebunden). Beispiele sind die Mukoviszidose, das Li-Fraumeni-Syndrom (seltene Krebserkrankungen), Huntington'sche Krankheit, das Marfan-Syndrom, die Bluterkrankheit und der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G-6-PD-Mangel) [medhost]. Bestimmte Unterformen häufiger Krankheiten wie der erbliche Brust- oder Darmkrebs haben eine starke genetische Komponente, die aber das Krankheitsgeschehen bei weitem nicht so stark wie bei den klassischen Erbkrankheiten bestimmt. Man nimmt an, dass hier ein Hauptgen zusammen mit anderen Genen und Umweltbedingungen für die Krankheit verantwortlich ist [Strachan & Read, 1996].

Polygene und multifaktorielle Erkrankungen: Von einem polygenen Merkmal spricht man, wenn an seiner Ausprägung mehrere Gene beteiligt sind. Für die meisten häufigen Krankheiten wie Herzkreislauf-Erkrankungen und Krebs nimmt man an, dass sie durch ein komplexes Zusammenspiel von genetischer Anfälligkeit, Umweltbedingungen und Altern entstehen (multifaktoriell bedingte Krankheiten) [Wolf, 2002]. Das Wiederholungsrisiko ist bei solchen Erkrankungen zum Beispiel vom Verwandtschaftsgrad zum Erkrankten, von der Schwere des Leidens in der betroffenen Familie und der Zahl der Betroffenen in der Familie abhängig. Die Erkrankungen können auch geschlechtsspezifisch gehäuft auftreten. Beispiele für multifaktoriell-genetische Erkrankungen sind die Pylorusstenose, die Hüftdysplasie oder Allergien [medhost].

Multifaktorielle Krankheitsgene beeinflussen auch den Verlauf von Infektionskrankheiten oder die Anfälligkeit gegenüber Schadstoffen wie Zigarettenrauch. Relativ häufig vorkommende Genvarianten (Polymorphismen) können anfälliger aber auch resistenter gegenüber den häufigen Krankheiten machen [„Common Disease - Common Variant“-Hypothese, Cargill et al., 1999].

Mit dem Begriff „komplexes Merkmal“ umschreiben Fachleute ein Merkmal, dessen Vererbung nicht den Mendel'schen Regeln gehorcht [Nijhout, 2006].

5.6 Disposition, Determination, Prävalenz, Penetranz

Verwirrung schafft oft die undeutliche sprachliche Unterscheidung zwischen genetischen und erblichen Faktoren. Während wohl in allen gesundheitsrelevanten Aspekten Proteine und die dazu gehörenden Gene eine Rolle spielen, so ist die erbliche Komponente von Erkrankungen öfters weniger entscheidend als spontane Krankheitsursachen. Aus diesem Grund wird auch vehement eine Präzisierung der Terminologie gefordert [Rietschel, 2007].

Disposition ist die vererbte oder erworbene Anlage, die für Entstehung, Entwicklung oder Verhütung einer Krankheit maßgebend ist [Gfrörer, 1972/73].

Warum entwickelt z. B. der eine Mensch, der einem krebsauslösenden Faktor (z. B. Rauchen oder einer Papillomavirus-Infektion) ausgesetzt ist, Krebs und der andere nicht? Untersuchungen krebsanfälliger Familien geben Einblick in dieses offensichtliche Paradoxon:

- Man weiß, dass die Störung grundlegender Prozesse in der Zelle zur Entwicklung und Progression der häufigeren, nicht-erblichen Krebsformen beiträgt.
- Sogar bei Menschen, die für Krebs prädisponierende Gene geerbt haben, scheint das Risiko, Krebs zu bekommen, durch andere genetische und umweltbedingte Faktoren modifiziert zu werden.

- Es gibt immer mehr Hinweise dafür, dass die genetische Konstitution eines Menschen die Anfälligkeit oder auch Widerstandsfähigkeit gegenüber krebsverursachenden Faktoren beeinflussen kann [National Cancer Institute, 2002].

Determination ist in der Biologie ein allgemeiner Begriff, mit dem die Festlegung von Strukturen und Funktionen unter gesetzmäßigen Bedingungen umschrieben wird. Entwicklungsbiologisch bezieht sich der Begriff auf die Differenzierung zunächst undifferenzierter Zellen. Dabei entstehen Zellen, die durch die Determination oft irreversibel für spezielle Aufgaben festgelegt werden. Wenn eine Zelle für ein Schicksal determiniert ist, folgt sie diesem Schicksal, auch wenn sie andere Informationen erhalten sollte. Der Begriff ist von der Spezifikation zu trennen. Bei der Spezifikation folgt die Zelle ihrem Schicksal, solange sie keine neuen Informationen erhält. Erst so ist es möglich, dass im Rahmen der Keimesentwicklung aus anfänglich gleich aussehenden Zellen die vielen unterschiedlichen Zellen eines vielzelligen Organismus entstehen, z. B. Nervenzellen, Drüsenzellen und Muskelzellen [Wikipedia, 2006].

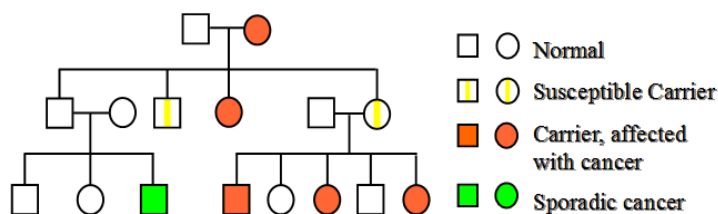
Prävalenz und Founder-Effekt: Prävalenz gibt Auskunft über die Anzahl der Fälle einer bestimmten Krankheit (chronisch oder wiederholt auftretend) oder eines Zustandes zu einem bestimmten Zeitpunkt, bezogen auf die Gesamtbevölkerung [Österreichische Krebshilfe]. Als Founder-Effekt wird die starke genetische Variabilität einer aus wenigen Individuen bestehenden Gründer-Population bezeichnet [Eichhorn, 2000]. Schätzungsweise 1 von 800 Individuen in der Gesamtbevölkerung können Träger einer pathogenen BRCA1-Mutation sein. In einigen Fällen wurde dieselbe Mutation in mehreren scheinbar nicht miteinander verwandten Familien gefunden. Das kommt vor, wenn eine heutige Population auf eine kleine, isolierte Gründergruppe (Founder) zurückverfolgt werden kann. Founder-Mutationen haben praktische Auswirkungen auf genetische Tests. Viele Laboratorien bieten Tests für ethniespezifische Allele an. Das vereinfacht sehr stark die technischen Aspekte der Tests, aber nicht ohne Fallstricke. Es wird u.a. geschätzt, dass 15 % der BRCA1- und BRCA2-Mutationen, die bei Ashkenazim-Juden (jene, die ihre Wurzeln in Zentral- und Osteuropa haben) vorkommen, Non-Founder-Mutationen sind [Frank et al., 2002]. Founder-Mutationen wurden in den Niederlanden (BRCA1 2804delAA und einige große Deletionsmutationen), Island (BRCA2, 995del5) und Schweden (BRCA1, 3171ins5) beschrieben [Peelen et al., 1997; Thorlacius et al., 1996; Arason et al., 1998; Einbeigi et al., 2001].

Penetranz von Mutationen: Penetranz ist die Durchschlagskraft bzw. Tendenz einer Erbanlage zur Manifestation (z. B. Entstehung einer Erkrankung) [Gfrörer, 1972/73]. Von den zahlreichen Methoden zur Schätzung der Penetranz, ist keine ohne potentielle Verzerrung. Das Krebsrisiko eines einzelnen Mutationsträgers zu bestimmen, beinhaltet – v. a. bedingt durch unterschiedliche Testung – ein gewisses Maß an Ungenauigkeit. Schätzungen der Penetranz für BRCA1- und BRCA2-Mutationen im Alter von 70 Jahren zeigen eine Bandbreite von 14 % bis 87 % für Brustkrebs und 10 % bis 68 % für Ovarialkrebs [Easton et al., 1993; Risch et al., 2001; Struwing et al., 1997; Ford et al., 1994; Easton et al., 1995; Levy-Lahad, 1997; Ford et al., 1998; Thorlacius, 1998; Cancer Research Campaign (CRC) Genetic Epidemiology Unit, 1999; Hopper et al., 1999; Warner et al., 1999; Anglian Breast Cancer Study Group, 2000; Antoniou et al., 2000; Moslehi et al., 2000; Satagopan et al., 2001; Thompson et al., 2001; Satagopan et al., 2002; Antoniou et al., 2003; King et al., 2003; Scott et al., 2003].

Allelische Heterogenität (unterschiedliche Risiken für unterschiedliche Mutationen bei jedem der Gene) und Modifikationen genetischer und/oder umweltbedingter Faktoren können die Ergebnisse ebenfalls stark beeinflussen [Antoniou et al., 2003; King et al., 2003; Wang et al., 2001; Levy-Lahad et al., 2001; Narod, 2002].

Das sog. Gail-Modell ist ziemlich genau bei der Vorhersage des Brustkrebsrisikos in großen Gruppen weißer Frauen, die sich einer jährlichen Mammographie unterziehen [Bondy et al., 1994; Spiegelman et al., 1994; Rockhill et al., 2001; Costantino et al., 1999; Bondy et al., 2003]. Es zeigt jedoch Schwächen bei der Risikovorhersage für einzelne Patientinnen. So wurde das Risiko bei jüngeren Frauen überschätzt und bei älteren Frauen unterschätzt. Mit dem modifizierten Gail-Modell konnte die Aussagekraft wesentlich verbessert werden [Bondy et al., 1994; Spiegelman et al., 1994; Rockhill et al., 2001; Costantino et al., 1999]. Das Gail-Modell ist die Grundlage für das Breast Cancer Risk Assessment Tool, einem Computerprogramm, das beim National Cancer Institute erhältlich ist [National Cancer Institute, 2006].

Most Cancer Susceptibility Genes Are Dominant With Incomplete Penetrance



- ! Penetrance is often incomplete
- ! May appear to “skip” generations
- ! Individuals inherit altered cancer susceptibility gene, not cancer

ASCO

Abb. 3 Vererbung und Penetranz bei typischen Genen, welche für Karzinogenese prädisponieren [Axilbund, 2005].

5.7 Relevanz und Nutzen für den Patienten

Immer häufiger werden Polymorphismen-Tests für verbreitete Volkskrankheiten beworben (Genosense, Medigenomix) und die Nachfrage in der öffentlichen Gesundheitsversorgung steigt. Die wissenschaftliche Basis dafür soll in Leitlinien der Labormediziner, basierend auf einem systematischen Review zu verbreiteten Krankheitsbildern erhoben werden [Wild, 2004]. Über die sogenannte Genetisierung des Krankheitsverständnisses wird viel geschrieben, aber es ist nicht klar, worin genau sie tatsächlich besteht oder bestehen wird. Es scheint jedoch in die Richtung zu gehen, dass Krankheitsanlagen und Risikofaktoren der Verantwortung des Individuums zugeschrieben werden, während Gesellschaft und Politik entlastet werden [Labisch, 2001; Kühn, 2001]. Gesunde werden zu Noch-Nicht-Kranken gemacht [Koch, 1993]. Betroffene können mit den Wahrscheinlichkeitsaussagen der Tests generell nur wenig anfangen. Sie ergeben sich in das „genetische Schicksal“ und versuchen durch Lebensstiländerungen oder präventive Medikamenteneinnahme ihr Schicksal bzw. Risiko zu ändern [Proctor, 1995; Marteau & Lerman, 2001]. Dies ist aber nicht immer ohne Risiko oder von zweifelhafter Wirksamkeit. Dazu kommen noch die vielfach beschriebenen psychischen und sozialen Risiken von Gentests. Der psychische Schaden besteht in einem Verlust von Lebensqualität und der sozialen Diskriminierung (z. B. am Arbeitsplatz, beim Zugang zur Krankenversicherung) [Feuerstein & Kollek, 2000].

Tatsächlich ist der direkte Zusammenhang von einzelnen veränderten Genen mit bestimmten Erkrankungen (z. B. Mukoviszidose, Huntington'sche Krankheit; siehe auch Kap. 3.5) bereits in sehr vielen Fällen bewiesen worden. Diese Erkrankungen sind in der Regel jedoch relativ selten. Die großen medizinischen Problembereiche Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Demenz,

Diabetes und Krebs haben ihre Ursachen jedoch nicht in der Funktionsstörung eines einzelnen Gens. Ziel vieler Studien ist daher, das Zusammenwirken ganzer biochemischer Regelkreise und den verantwortlichen Genen zu verstehen [Huber, 2005].

Nach Meinung von Medizinern sind die Ergebnisse von Gentests aber bereits durchaus von Nutzen. Es besteht die Möglichkeit einer individualisierten, maßgeschneiderten Medizin. Polymorphismus-Tests werden auch als Motivation für Patienten gesehen, ihren Lebensstil zu ändern [Klentze, 2006; Köchli, 2006].

Benefits, Risks, and Limitations of BRCA Testing	
Benefits	Risks and Limitations
<ul style="list-style-type: none"> Identifies high-risk individuals Identifies non-carriers in families with a known mutation Allows early detection and prevention strategies May relieve anxiety (positive or negative) 	<ul style="list-style-type: none"> Does not detect <i>all</i> mutations Continued risk of sporadic cancer Efficacy of interventions unproven Variant of uncertain significance May result in psychosocial or economic harm
<small>Adapted from ASCO</small>	

Abb. 4 Möglichkeiten und Grenzen von Testmethoden zum Auffinden genetischer Risikofaktoren am Beispiel Brustkrebs [Axilbund, 2005]

Für die Bluterkrankheit kennt man auf dem Weg vom mutierten Gen zum Krankheitsverlauf jeden Schritt. Wie ein betroffenes Individuum diese Krankheit erlebt, wird jedoch von wirtschaftlichen Einflüssen geformt. Diese Gerinnungsfaktoren können nun auch gentechnisch hergestellt werden, sie sind aber viel instabiler als die aus Spenderblut gewonnenen. Eine Selbstbehandlung wie bei Diabetes kann die Lebensqualität der Betroffenen stark steigern, ist aber sehr kostspielig, sodass die Bereitschaft und Fähigkeit eines Gesundheitssystems, für diese Kosten aufzukommen, das Leben eines Blutlers stärker bestimmen können als das defekte Gen an sich [Weber, 2001].

5.8 Was ist gesund, was ist krank?

Die Weltgesundheitsorganisation hat einen Gesundheitsbegriff entwickelt, der sich ganzheitlich am Menschen orientiert und ihn als physisch-psychisches und soziales Wesen begreift, das seine Arbeits- und Lebensbedingungen mitgestaltet [Wittig-Goetz, 2004]. Sie definiert Gesundheit folgendermaßen:

„Gesundheit ist der Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur des Freiseins von Krankheiten und Gebrechen.“ [WHO, 1946]

Während die Mitnahme sozialer Faktoren zur Beschreibung von Gesundheit nunmehr allgemein als akzeptiert erscheint, so bleibt die Beziehung zwischen dem Gesundheitsbegriff und der Prävention schwierig. Es ist nicht möglich, Gesundheit zu definieren, ohne anzugeben, wodurch sich Nicht-Gesundheit auszeichnet. Auch die Beschreibung der Gesundheit als „Ressource“ [WHO, 1998] hilft da nur wenig weiter, denn es bleibt ungeklärt, wovon sich diese Ressource „Gesundheit“ unterscheidet. Der Ressourcenbegriff selbst beschreibt nur was

die Gesundheit ermöglicht: „to lead an individually, socially and economically productive life“ [Hafen, 2004].

5.9 Anwendungen genetischer Analysen, Gentests – eine Übersicht

Als DNA-Analysen, DNA-Tests oder manchmal auch nur als Gentests werden molekularbiologische Verfahren bezeichnet, die die menschliche DNA verwenden, um Rückschlüsse auf verschiedene Aspekte des Individuums ziehen zu können. Dabei kann es sich einerseits um diagnostische Fragen handeln, also die genetischen Grundlagen einer bereits bestehenden Krankheit aufklären, oder um die Untersuchung von Prädispositionen für Krankheiten. Andererseits werden DNA-Analysen durchgeführt, um mit dem Genetischen Fingerabdruck Identitäts- und Verwandtschaftsfragen zu klären [Huber, 2005].

Generelle Anwendungen:

Aufklärung von Funktionen biologischer Systeme
Einflussnahme/Veränderung von Funktionen biologischer Systeme
Erschaffung neuer biologischer Systeme

Im Bereich der Medizin:

Nachweis von Erkrankungen
Nachweis von Krankheitserregern
Erklärung von Krankheitsursachen
Möglichkeiten der Einflussnahme auf defekte Stoffwechselwege
Verhinderung/Heilung von diversen Erkrankungen (inklusive pränatale Diagnostik/Therapie)
Eingriffe in reproduktive Mechanismen
Herstellen von Arzneimitteln
Gerichtsmedizinische Verfahren
Vorhersage von Krankheitsdispositionen
Erklärung körperlicher und geistiger Merkmale
Eingriffe in die Lebensführung
Veränderung physiologischer Leistungen
Populationsgenetische Analysen und deren Konsequenzen
Archivierung von genetischem Material
Organ- und Gewebeherstellung
Verlängerung der Lebensspanne
Pharmakogenetik [Huber, 2005]

Hinsichtlich prädiktiver Tests lassen sich nach Feuerstein & Kollek (2000) grundsätzlich zwei Kategorien unterscheiden: Prädiktiv-deterministische Tests erfassen Genveränderungen, die mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit im späteren Leben zur Krankheit führen. Das ist bei den klassischen Erbkrankheiten in der Regel der Fall. Ein Beispiel ist die „Huntington’sche Krankheit“ (Chorea Huntington). Prädiktiv-probabilistische Tests identifizieren genetische Veränderungen, die eine weitaus geringere Durchschlagskraft (Penetranz) haben – auf der Grundlage solcher Tests sind bestenfalls Aussagen darüber möglich, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Krankheit später auftreten wird. Trägt beispielsweise eine Frau aus einer Hochrisikofamilie die BRCA1-Mutation, so wird sie mit einer 50 - 80 %igen Wahrscheinlichkeit im Laufe ihres Lebens krank. Ein positiver Test gibt im Einzelfall jedoch keinen sicheren Hinweis auf die spätere Entstehung oder gar den Zeitpunkt des Auftretens und die Verlaufsform dieser Krankheit [Feuerstein & Kollek, 2000].

Beim Screening geht es darum, ganze Bevölkerungsgruppen zu testen. Genetisches Screening kann verschiedene Ziele haben: (1) möglichst früh eine genetische Krankheit zu diagnostizieren (z. B. Fersenstich zum Neugeborenen-Screening) und (2) – im Falle rezessiver Erkrankungen – Genträger zu identifizieren, die selbst nicht krank sind [Wolf, 2002] (Heterozygoten-Screening z. B. Bluter, Mukoviszidose).

Außerhalb des Terrains der klassischen Erbkrankheiten gibt es Gentests u. a. für den erblichen Brustkrebs (BRCA1- und BRCA2-Gene), den erblichen Darmkrebs (HNPCC) und die Alzheimer-Krankheit. Gentests für die erblichen Faktoren komplexer Erkrankungen wie z. B. verschiedener Krebsformen werden gegenwärtig in Forschungsprojekten bei Personen mit einem starken familiären Risiko erprobt [American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer Disease, 1997]. Beim Abgleich epigenetischer Muster von Kranken und Gesunden kristallisieren sich typische Konstellationen heraus, anhand derer Ärzte Tumore frühzeitig feststellen können. Die Berliner Firma Epigenomics will bis spätestens 2010 einen nach diesem Prinzip funktionierenden Darmkrebs-Test auf den Markt bringen [Watters, 2007].

5.10 Pharmacogenomics

Pharmacogenomics versucht, die individuellen genetischen Grundlagen von Reaktionen auf Arzneimittel zu verstehen, mit dem Ziel, Therapien zu entwickeln, die für spezifische Patienten-Subgruppen gemäß ihrer genetischen Ausstattung maßgeschneidert sind. Genetische Forschung hat molekulare Charakteristika und individuelle Unterschiede (Polymorphismen) von Enzymen zu identifizieren, welche für Abbau und Wirksamkeit von Arzneimitteln Bedeutung haben [Evans & Relling, 1999].

Es ist weitgehend anerkannt, dass es signifikante, individuelle Unterschiede sowohl in Bezug auf die Sicherheit als auch auf die Wirksamkeit der Medikation gibt. Unterschiede bzgl. der Wirksamkeit von Arzneimitteln können bedeuten, dass manche Patienten auf die Behandlung einfach nicht ansprechen, während Unterschiede in Bezug auf Arzneimittelsicherheit negative Arzneimittel-Reaktionen zur Folge haben können [Smart et al., 2004]. Negative Arzneimittelreaktionen sind in den USA für 100.000 Todesfälle jährlich verantwortlich und kosten der Gesellschaft ungefähr 100 Milliarden US-\$ pro Jahr [Lagay, 2002].

Über Pharmacogenomics hinausgehend werden Zusammenhänge zwischen bestimmten Polymorphismen und Empfindlichkeiten und Resistenzen gegenüber toxikologisch relevanten chemischen Verbindungen in der Umwelt klarer. So könnten diese Entwicklungen bei Pharmacogenomics Auswirkungen auf die Toxikologie und den Umgang mit Toxinen mit sich bringen [Barash, 2001].

5.11 Nutrigenomics

Ernährungsempfehlungen berücksichtigen zumeist Alter, besonderen physiologischen Status (Schwangere, Sportler) oder chronische Erkrankungen (Allergien, Diabetes, Fettstoffwechselstörungen). Die Forschung wird aber zunehmend die persönliche Analyse von ernährungsrelevanten vornehmlich genetisch disponierten Charakteristika vorantreiben und Ernährungsempfehlungen „personalisieren“.

Ein relativ neues, jedoch bereits sehr stark im wissenschaftlichen und auch finanziellen Fokus stehendes Gebiet stellt Nutrigenomics dar. In einem Teilbereich soll die Verträglichkeit bzw. Unverträglichkeit von Nahrungsmitteln, Vitaminen und Spurenelementen aufgrund even-

tueller Veränderungen im Erbgut erforscht werden. So konnte herausgefunden werden, dass jede dritte postmenopausale Frau mit Diabetes melitus Typ II wegen einer Genveränderung kein zusätzliches Vitamin C zu sich nehmen soll, da sonst das Risiko für eine Gefäßverkalkung steigen würde [Kuhn, 2005]. Ein weiterer, vor allem für die Lebensmittelindustrie wichtiger Bereich der Nutrigenomics beschäftigt sich mit der Entwicklung und Vermarktung „funktioneller“ Nahrungsmittel (Functional Food). So wird geplant Lebensmittel z. B. mit Medikamenten oder Vitaminkonzentraten zu versetzen oder die Produkte dahingehend zu verändern, dass die verschiedenen Nährstoffe besser oder aber auch schlechter (z. B. Fette) aufgenommen werden können. Die EU unterstützt den neuen Wissenschaftszweig mit 18 Millionen Euro [Kuhn, 2005].

Effekte von Nährstoffen können vom Vorliegen einer einzigen Genvariante bei monogenetischem Erbgang wie bei der Laktoseintoleranz aufgrund einer Allelvariante des Laktasegens abhängen [Enattah et al., 2002]. Kommerziell potentiell interessanter für eine individualisierte Ernährungsberatung sind aber Interaktionen von Genvarianten mit polygenetisch abhängigen Ernährungsparametern für Erkrankungen mit polygenetischer Ursache: Bei Frauen mit geringem Obst- und Gemüseverzehr konnte eine Assoziation zwischen einer Variante des Enzyms Superoxiddismutase und einem erhöhten Brustkrebsrisiko nachgewiesen werden [Cai et al., 2004].

6 Umwelteinflüsse auf die Gesundheit, Analysemöglichkeiten

Als Umwelt werden alle in angemessener Weise veränderbaren physikalischen, chemischen und biologischen Faktoren außerhalb des menschlichen Körpers bezeichnet [Prüss-Üstün & Corvalán, 2006; Last, 2001]. Im medizinischen Sinn bedeutet Umwelt alles Umgebende, alle Bedingungen und Einflüsse, die einen Organismus betreffen können [Davis, 1989]. Vielfach wird als Umwelt auch alles Nicht-Genetische verstanden, obwohl Gene durchaus durch Umweltfaktoren beeinflusst werden können.

Umweltfaktoren (z. B. Pestizide) können gesundheitlichen Risikofaktoren zugerechnet werden, sofern die Entfernung dieser Faktoren (z. B. durch gesetzliche Richtlinien) zu einer Reduzierung oder Eliminierung von Schäden oder Todesfällen führt [Miettinen, 1974; Greenland, 1984].

Vielfach ist jedoch die Veränderbarkeit von Risikofaktoren (z. B. autofreie Städte) mit enormen Schwierigkeiten und Nachteilen verbunden und kann eventuell nur durch alternative Methoden (z. B. Einbau von Filtern, neue Motortechnologien) beeinflusst werden.

Zusammenhänge zwischen Erkrankungen und verschiedenen Umweltfaktoren zu finden und zu analysieren, ist meist sehr schwierig und zeitaufwändig. Die Auswirkungen einer Giftstoffexposition zeigen sich oft erst nach mehreren Jahrzehnten.

Global dürften geschätzt 24 % der Gesundheitsbelastung (Verlust an gesunden Lebensjahren) und etwa 23 % aller vorzeitigen Todesfälle Umweltfaktoren zuzuschreiben sein. Unterschiede ergeben sich in den verschiedenen Altersschichten (z. B. 35 % aller Todesfälle bei Kinder von 0 – 14) und auch bedingt durch regionale Unterschiede (25 % in den Entwicklungsländern, 17 % in den Industrieländern) [Prüss-Üstün & Corvalán, 2006]. Dem jetzigen Trend in Bezug auf Demographie und Exposition folgend, hat sich die Belastung durch Krebserkrankungen von ressourcenreichen Ländern auf Länder mit geringen oder durchschnittlichen Ressourcen verlagert.

Der Anteil von umweltbedingten Faktoren wird bei Krebserkrankungen auf ca. 80 % geschätzt [Higginson, 1969]. Ein Großteil davon sind Lifestyle-Faktoren wie Rauchen, Alkohol, Fettleibigkeit, Bewegungsmangel und auch Sonnenlichtexposition, die vor allem der persönlichen Kontrolle unterliegen. Weitere Faktoren sind Infektionen, berufs- und umweltbedingte Karzinogenexposition (Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Metalle, Asbest, Strahlung, Pestizide etc.) [Committee on Environmental Epidemiology, 1991].

Epidemiologische Studien in diesem Bereich sind selten und schwer durchzuführen. Oft beeinflussen andere Faktoren die Ergebnisse. Eine Assoziation zwischen dem Kaffeekonsum und der Entstehung von Blasenkrebs [Cole, 1971] stellte sich als falsch heraus, da das Rauchen als zusätzlicher Faktor zuerst übersehen wurde. In einer weiteren Studie wurden dann nur Nicht-Raucher analysiert und da war das Krebsrisiko erst bei mindestens 10 Tassen Kaffee pro Tag erhöht [Sala et al., 2000].

Ähnlich schwierig gestaltet sich der Nachweis, dass Pestizide karzinogen wirken [Goldman, 1998]. Die begrenzt vorhandenen Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen Krebserkrankungen im Kindesalter (Hirntumor, Leukämie, Wilm's Tumor, Neuroblastom, Ewing's Sarkom) und einer prä-perikonzeptuellen oder pränatalen Pestizidexposition der Mutter bzw. der Eltern [Daniels et al., 1997; Daniels et al., 2001; Linet et al., 2003; Zahm & Ward, 1998; Olshan & van Wijngaarden, 2003; Infante-Rivard et al., 1999; Taub, 2004].

1965 beschloss man, die "International Agency for Research on Cancer" (IARC) zu gründen. Von dieser wurde eine Liste mit wahrscheinlichen und möglichen Karzinogenen aufgestellt. Die Wirkstoffkategorien inkludieren zurzeit spezifische Chemikalien, Gruppen verwandter Chemikalien, komplexe Mischungen, berufs- oder umweltbedingten Kontakt, kulturelle oder verhaltensbedingte Gewohnheiten, biologische Organismen und physikalische Wirkstoffe. Diese Liste an Kategorien kann sich ausdehnen, sobald die Ursachen bzw. die Anfälligkeit für maligne Erkrankungen besser verstanden werden. Mehr als 900 Wirkstoffe und Expositionen wurden und werden untersucht – mit dem Ziel, eindeutig jene zu identifizieren, die beim Menschen Krebs verursachen können [IARC, 2006a].

In den Monographien der IARC werden weiters für die Toxikokinetik relevante Daten (Absorption, Distribution, Metabolismus, Elimination) und die möglichen Mechanismen der Karzinogenese (z. B. genetische Toxizität, epigenetische Effekte) zusammengefasst [IARC, 2006].

Der Forschungsschwerpunkt liegt auf der Epidemiologie, der umweltbedingten Karzinogenese und dem Forschungstraining. Epidemiologie spielt eine wichtige Rolle bei der Krebsprävention und der Evaluierung von Präventionsmaßnahmen. Geographische Variationen der Krebsinzidenz spiegeln ziemlich sicher umweltbedingte Unterschiede wider und eignen sich deshalb besonders gut für internationale Forschungsarbeiten [IARC, 2006a].

6.1 Direkte und indirekte Umwelteinflüsse, kausale Zusammenhänge

Umwelteinflüsse auf die Gesundheit, bzw. im erweiterten Verständnis des Well-Beings können vielfache Formen besitzen. Direkte Einflüsse wie die Wirkung eines toxischen Stoffes oder eines infektiösen Organismus oder indirekte Einflüsse wie die Entwicklung agrikultureller Praxen deren Konsequenzen wie Pestizideinsatz, Wasserverknappung oder Klimaänderungen Einfluss auf die Gesundheit nehmen.

Umweltfaktoren wie z. B. Umwelttoxine sowie Alter, Ernährung und zufällige epigenetische Ereignisse (de novo) können auf die epigenetische Steuerung von Genen Einfluss nehmen oder selbst vererbare Konsequenzen mit sich führen [Bjornsson et al., 2004]. Für das im

Weinanbau verwendete Pilzmittel Vincozolin mit einer toxischen Nebenwirkung aufgrund einer Inaktivierung von Hormonwirkungen konnte erstmalig direkt eine vererbare Schädigung der Fruchtbarkeit durch die Änderung von Methylierungsmustern der DNA gezeigt werden [Anway et al., 2005].

Für mehrere Chemikalien mit östrogenartiger Wirkung wie z. B. Bisphenol A (BPA) wurde eine epigenetische Reprogrammierung gezeigt, welche die übliche altersbedingte Herunterregulierung der Expression wichtiger Enzyme verhindert. Dies wurde mit der Entwicklung von Tumoren im Alter in Verbindung gebracht [Ho et al., 2006]. Ob auch die zunehmende Fettleibigkeit mit toxischen Effekten derartiger Substanzen auf die Steuerung relevanter Gene eine Rolle spielt ist Gegenstand laufender Untersuchungen [Vom Saal, 2007]. Jedenfalls wird davon ausgegangen, dass unterschiedliche Gruppen von Stoffen, welche den hormonellen Status beeinflussen, Veränderungen im Imprinting der Gene bewirken [Weinhold, 2006].

Selbst sozioökonomische Veränderungen können durch Stressfaktoren bedeutende Auswirkungen auf die Gesundheit haben. Während der Nachweis direkter Wirkungen zumeist einfach dargestellt werden kann, ist der Nachweis indirekter Faktoren über eine Kette kausaler Ereignisse oder epidemiologisch z. B. mittels Environmental Health-Faktoren zumeist schwierig. Das ist von besonderer Bedeutung, da moderne humanökologische Arbeiten nachweisen, dass mit zunehmender kultureller Entwicklung die Belastungen durch direkte Faktoren ab- und jene durch indirekte Faktoren zunehmen. Das muss besonders bei einer Analyse von Umwelt- bzw. genetischen Einflüssen auf die Gesundheit berücksichtigt werden. Das Millennium Ökosystem Assessment hat ein System erarbeitet, welches diese Zusammenhänge konzeptiv erfasst und Analysen erlaubt.

Umwelteinfluss	Beispiele	Anmerkungen
Direkte Einflüsse	Herz-Kreislaufkrankheiten (50 %) Krebskrankheiten (20 %) Unfälle u. a. äußere Einwirkungen (9 %)	Äußere Todesursachen spielen in den jüngeren Altersgruppen eine wichtige Rolle
Übertragbare Krankheiten	HIV u. a. sexuell übertragbare Infektionen, Tuberkulose, Malaria, Poliomyelitis, bakterielle Meningitis, Hepatitis, Cholera, Influenza	Abnahme/Stagnation in westeuropäischen Ländern; Zusammenhang mit Armut, Hygiene u. Ernährung; beschleunigte Ausbreitung durch Migration und Fernreisen
Luftgüte	Bronchitis-symptome, veränderte Lungenfunktion; Verkürzung der Lebenserwartung (1-2 Jahre) durch Langzeitexposition gegenüber Schwebstäuben; Tabakrauch in der EU: jährlich 20 000 Herz-Kreislauf-tote, 1000 Lungenkrebstote durch Passivrauchen	Auch geringe Exposition (< 100µg/m ³) ungünstig; 100 000 verlorene Lebensjahre/Jahr durch Schwebstäube (PM10)
Lebensmittelsicherheit	<u>Lebensmittelinfektionen</u> : Salmonellen wie <i>S. enteritidis</i> (75 %), <i>S. typhimurium</i> DT-104, <i>Campylobacter</i> , <i>St. aureus</i> , <i>Trichinella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Cl. perfringens</i> , <i>E.coli</i> (EHEC), Viren (Rotaviren), bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) <u>Lebensmittelintoxikationen</u> : Mykotoxine, Dioxin, Quecksilber, Blei, Radionuklide, Pestizide	Deutlicher Anstieg von Lebensmittelinfektionen. In EU uneinheitlicher Informationsstand zur chemischen Belastung von Lebensmitteln
Wasser	Infektiöse Durchfallerkrankungen: 70 – 80 % Viren (Rotaviren, Calicivirus, Hepatitis A); Parasiten z. B. <i>Giardia lamblia</i> (10 %); andere Keime 10 – 20 %	Morbidität und Mortalität bei Kindern besonders hoch
Wohnraum	Schimmelpilzbefall, Lösungsmittel, Elektrosmog, ionisierende Strahlung (Radon, teilweise höher als am Arbeitsplatz erlaubt)	Wenige Länder haben Überwachungssystem, kein Forschungsschwerpunkt u. keine akzeptablen Ansätze für Risikoabschätzung
Erwerbstätigkeit	Rückenschmerzen (33 %), Stress (28 %), allg. Ermüdung (23 %), Muskelschmerzen (Nacken/Schultern 23 %, Arme/Beine 17 %), Kopfschmerz (13 %); Mobbing	Unterschiedliche Berufskrankheitskataloge; Steigerung in Europa (1995: 57 %, 2000: 60 %)
Verkehr	<u>Höhere Unfallraten</u> (EU 120 000 Tote, 2,5 Mio. Verletzte); <u>Luftverschmutzung</u> (21 000 Tote in F, AUT, CH); <u>Lärmpegel</u> : Schlafbeeinträchtigung, Bluthochdruck, ischämische Herzkrankheit	Positive Einflüsse durch verbesserte Infrastruktur; 65 % der Bevölkerung in der EU sind einem störenden Lärmpegel ausgesetzt
Globale Umweltveränderungen	Überschwemmungsrisiko durch Temperaturanstieg (0,8 °C im Laufe des 20. Jhdts); Abnahme des stratosphärischen Ozons: Hautkrebsrisiko steigt	Klimawandel kann in Wüstengebieten durch Niederschlag und CO ₂ -Eintrag aber auch Ernteerträge steigern

Tab. 2 Umwelteinflüsse und deren gesundheitliche Folgen [zusammengestellt aus Millennium Assessment, 2006, und WHO, 2006]

6.2 Umwelteinflüsse und Genomprojekte

Ein umweltrelevantes Genomprojekt ist das groß angelegte multidisziplinäre „Environmental Genome Project (EGP)“ des US-amerikanischen National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS), mit dem man die genetischen Ursachen individuell unterschiedlicher Reaktionen auf Umweltschadstoffe untersuchen will. Im ersten Schritt geht es darum, eine Datenbank mit allen Genvarianten einzurichten, die bei der Reaktion auf Umweltschadstoffe eine Rolle spielen („Environmental Response Genes“). Die Wunschliste ist lang – sie umfasst viele molekulare Akteure des Zellstoffwechsels: Gene für Enzyme, die Schadstoffe verstoffwechseln (metabolische Polymorphismen), für den Hormonstoffwechsel, Zellrezeptoren, die Reparatur von DNA-Schäden, für die Kontrolle des Zell-Zyklus und des Zelltodes, das Immunsystem und die Verarbeitung von Nahrungsstoffen sowie Gene, die bei Oxydations- und Signalübertragungsprozessen eine Rolle spielen. Im nächsten Schritt will man dann Studien zur Funktion der Genvarianten und epidemiologische Studien zum Krankheitsrisiko unternehmen. Ziel dieser Bemühungen ist es, die von Umweltschadstoffen ausgehenden Risiken besser identifizieren zu können, indem die genetische Anfälligkeit mitberücksichtigt wird [Environmental Genome Project online, 2001].

6.3 Ein Konzept zur Erfassung komplexer, indirekter Umwelteinflüsse

Vier Jahre lang befassten sich weltweit rund 1500 Wissenschaftler im Rahmen des Millennium Ecosystem Assessment damit, die verschiedenen Ökosysteme der Erde auf ihre Leistungsfähigkeit zu überprüfen. Im Besonderen wurde auf die Veränderung von Gütern und Dienstleistungen (Nahrungsmittel, Holz, Wasserversorgung, Hochwasserschutz, Biodiversität) und deren Auswirkung auf die Gesundheit, die Erhaltung der Lebensgrundlagen und der Kultur eingegangen. Die zentralen Fragestellungen des Millennium Ecosystem Assessment (MA) sind:

- Was erwartet die Menschen in Zukunft durch solche Veränderungen?
- Welche Lösungsansätze können eingeführt und auf lokaler, nationaler oder globaler Ebene eingesetzt werden, um eine Verbesserung des menschlichen Wohlbefindens zu erzielen und einen Beitrag zur Verminderung der Hungersnot zu leisten?

Der Aufbau der Methodik zur Erfassung und Bewertung von Veränderungen auf globaler und regionaler Ebene ist das erste wichtige Ergebnis des MA Prozesses, beschreibt er doch die Verbindung von Ökosystem und deren Diversität und Gesundheit und Wohlstand. Die Vielfalt der Ökosysteme wie Wälder, Wiesen, Meere oder Uferzonen erbringt Leistungen für die Nutzung durch den Menschen (Ecosystem Services) als Voraussetzung für menschlichen Wohlstand, Ressourcen, Gesundheit und Kultur. Durch nachhaltigen Gebrauch oder übermäßigen Verbrauch entstehen Lenkmechanismen wie landwirtschaftliche Nutzung, Konsumation sowie sozioökonomische Veränderungen durch Technologien, Handel oder gesellschaftliche Systeme (Abb. 5).

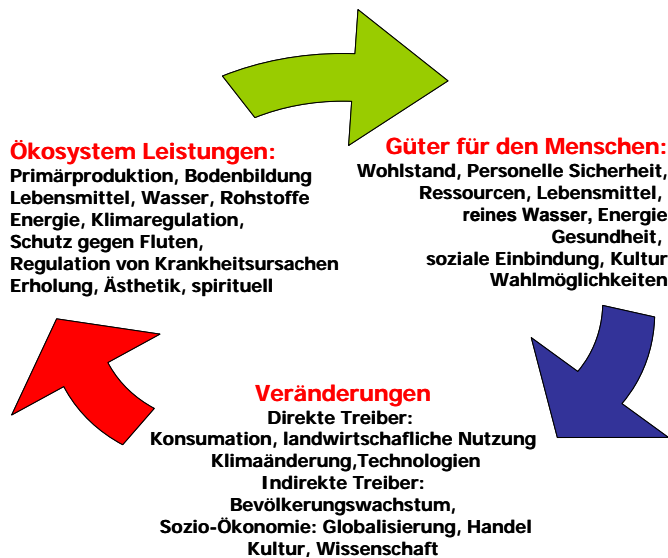


Abb. 5 Lenkmechanismen der Ökosysteme [Haslberger, 2006; nach Millennium Ecosystem Assessment]

Veränderungen der Ökosystem-Leistungen werden durch primäre, direkte Treiber (z. B. Konsumation, neue Spezies, Bewässerung oder Klimaveränderung) und sekundäre Treiber (z. B. Demographie, Globalisierung, Technologieentwicklung oder politische Entscheidungen) verursacht. Demographisch spielen die geographischen Gegebenheiten samt Bevölkerungswachstum, als auch die räumliche Trennung von Populationen eine Rolle. Wirtschaftliche Aspekte sind die Globalisierung und die Handelspolitik sowie wirtschaftliches Handeln und wirtschaftliche Strukturen, Ausschöpfungsmuster, Einkommen und Wertausschüttung, Land- und Forstwirtschaft und schließlich Fischerei. Gesellschaftspolitischen Einfluss nehmen Regierungsaktionen und Demokratie, institutionelle Einstellungen, die Einstellung gegenüber den Geschlechtern, Einbindung in Konflikte und Kriege. Aus dem Bereich Technologie beeinflussen die landwirtschaftliche Neuerung, die Informationstechnologie und das Maß der technischen Veränderung. Belastungen, die direkte Auswirkung auf das Ökosystem haben sind die Klimaveränderung, Desertifikation, Industrialisierung, Urbanisierung, Verschmutzung (Wasser, Luft), Abfallentsorgungssysteme, Krankheitsaufkommen und biotische Eingriffe.

Eine ganzheitliche Bewertung untersucht die Auswirkung multipler Treiber auf das ganze Ökosystem. Die Treiber Klimaveränderung, Nährstoffanreicherung und Biodiversitätsverlust haben Einfluss auf das Ökosystem, welches sich in Form von Veränderungen in den Bereichen Gesundheit, Wirtschaft und auf sozialer Ebene auswirkt.

Ergebnisse des MA:

Die Menschen verändern die natürlichen Lebensbedingungen immer schneller und massiver. 60 % der natürlichen Ressourcen wie Wasser, Luft oder das Leben wurden bereits schwerwiegend und teils irreversibel beeinträchtigt. Die Folgen werden vermehrte Naturkatastrophen, Epidemien und regionale Klimaveränderungen sein – und vermutlich nehmen die schädlichen Folgen dieses Raubbaus an der Natur in den nächsten 50 Jahren weiter zu.

Bereits jetzt sind der Fischbestand in den Meeren und das verfügbare Trinkwasser so beeinträchtigt, dass sie den Bedarf nicht mehr befriedigen können. Nur der Zustand von vier Ökosystemen hat sich verbessert, was aber teilweise die Probleme noch verstärkt: So hat die Pro-

duktion von Getreide, Nutztieren und Fischen in Zuchtanlagen und die Ablagerung von Kohlendioxid vor allem durch vermehrten Waldanbau zum Klimaschutz auf dem nördlichen Teil der Halbkugel zugenommen.

Seit 1945 wurde mehr Land in landwirtschaftlich genutzte Flächen verwandelt als im 18. und 19. Jahrhundert zusammen. Künstlich hergestellte Stickstoff-Düngemittel, die erst seit Anfang des 20. Jahrhunderts verwendet wurden, haben zu einem großen und irreversiblen Verlust der Vielfalt des Lebens geführt. Der steigende Gehalt an Stickstoff und Phosphor im Süßwasser und in den Meeren hat zu einem explosiven Wachstum von Algen geführt und gilt als eine der großen Belastungen. Dieses aus der Landwirtschaft resultierende Problem wird bislang von den meisten Regierungen und der Öffentlichkeit am stärksten verdrängt.

Der dramatische Verlust der Diversität lokaler Mais- und Reissorten und anderer Pflanzen als Grundlage für weitere Züchtungen ist Konsequenz direkter als auch sozioökonomisch-technologischer Entwicklungen wie den Patentierungsregelungen. Internationale Organisationen suchen nach Wegen, die Ressourcen in in-situ Banken oder ex-situ durch öffentliche Unterstützung des Weiterbaus zu retten.

Auch die zunehmende „Homogenisierung“ der lokal spezifischen Ökosysteme sowie die Verbreitung von ökosystemfremden Arten wird als eine der größten Gefährdungen der Resilienz, der elastischen Stabilität ökosystemarer Produktionssysteme wie der Ernährung dargestellt. Eine solche Entwicklung folgt dem ansteigenden weltweiten Handel und Verkehr sowie einer, durch die aggressive Finanzpolitik erzwungene Öffnung von Märkten.

Nach allen berechneten Szenarien werden zwar mehr Lebensmittel produziert, um den Hunger besser bekämpfen zu können. Aber dies geschieht sehr viel langsamer als durch die UN Millennium Development Goals beschlossen worden war, wonach bis 2015 die Zahl der Hungernden auf die Hälfte verringert werden sollte.

Man könne den Raubbau an den Ökosystemen zwar teilweise noch umkehren und gleichzeitig die wachsenden Bedürfnisse der Menschen befriedigen, aber das würde drastische politische und institutionelle Veränderungen voraussetzen, mit denen nirgendwo wirklich begonnen wurde. Als Beispiel wird etwa der Schutz natürlicher Wälder genannt, der die Vielfalt des Lebens bewahrt und gleichzeitig für sauberes Wasser und Kohlendioxid-Reduzierung in der Atmosphäre sorgt.

Aber neben der Reduzierung etwa von Pestiziden und Düngemitteln in der Landwirtschaft müssten auch die Konsumgewohnheiten verändert, eine bessere Ausbildung angeboten, neue Techniken entwickelt und höhere Preise für die Ausbeutung von Ökosystemen verlangt werden. So sollten beispielsweise die Fluggesellschaften für die Abgabe von Kohlendioxid bezahlen, und in die Lebensmittelpreise müssten auch die Kosten für die Säuberung des Wassers infolge der Verschmutzung aufgenommen werden. Notwendig seien dazu neue Formen der Kooperation zwischen Regierungen, Wirtschaft und Zivilgesellschaft.

Die Folgen betreffen in nächster Zeit nicht die globale Bevölkerung, sondern in aller Regel nur regionale und lokale Gemeinschaften, zu 90 % in Ländern der Dritten Welt. Mit am stärksten gefährdet sind die Trockengebiete, die 41 % der Landfläche ausmachen, sich zum größten Teil in den Entwicklungsländern befinden und von Wasserknappheit betroffen sind. Hier lebt ein Drittel der Weltbevölkerung – und seit den 1990er Jahren gibt es hier das höchste Bevölkerungswachstum.

Ökosystemleistungen und Gesundheit:

Um mögliche negative Auswirkungen der Beeinflussung von Ökosystemen und deren Leistungen auf die Gesundheit beurteilen zu können, müssen zwei Aspekte berücksichtigt werden: Die Sensitivität der betroffenen Bevölkerung (vulnerable groups) und deren Fähigkeit zur Adaptation, wobei sensitive Gruppen zumeist auch weniger gut zur Durchführung von Steuerungsmassnahmen fähig sind. Der Zusammenhang zwischen Armut, Mangel an Steuerungsmöglichkeiten und Krankheit (burden of disease) ist allgemein akzeptiert: Afrika mit 11 % der Weltbevölkerung trägt mehr als 50 % der infektiösen Erkrankungen (Europa mit 14 % der Weltbevölkerung weniger als 2 %; standardisiert nach DALY (disability-adjusted life-years – behinderungsbereinigte Lebensjahre) [WHO, 2002].

Die meisten Leistungen von Ökosystemen nehmen Einfluss auf die Gesundheit, direkt oder indirekt, am Ort der Einflussnahme oder disloziert. Schon die Analyse von Environmental Health Indicators zeigte, dass Einflüsse aus der Umwelt direkten, aber auch über Maßnahmen, wie z. B. landwirtschaftliche Produktionsänderungen, indirekten Einfluss auf die Gesundheit haben. Oft wird auch eine Verlagerung dieser Umwelteinflüsse durch zunehmenden Wohlstand beschrieben: Sind infektiöse Erkrankungen nach wie vor die Hauptbürde in Entwicklungsländern, so nimmt der Einfluss von indirekten Stressfaktoren durch soziale Umwelt – oft die Arbeitsumwelt – in Wohlstandsländern drastisch zu.

Ein schädigender Einfluss der Lebensmittelproduktion oder Holzgewinnung auf Systeme, welche Schadstoffabbau oder Wasserreinheit bestimmen, wird rasche und direkte Gesundheitsfolgen zeigen. Die Vielzahl infektiöser Erkrankungen in Entwicklungsländern hängt oft mit Hygiene bei der Lebensmittel-Prozessierung und der Wasserreinheit zusammen. Aber auch für Europa werden Fallbeispiele von Konsequenzen der Klima- und Landnutzungsänderungen nachgewiesen: Etwa eine Zunahme der Zeckenpopulation und der von diesen übertragenen Erkrankungen. Auch die ernstzunehmende Zunahme von *Campylobacter* verursachten Darmerkrankungen ist auf die Übertragung des Keims infolge der Konsequenzen agro-ökologischer Veränderung zurückzuführen.

Die Wechselwirkung zwischen Klimaveränderungen durch Beeinträchtigung der regulierenden Aktivitäten von Ökosystemen und der Produktion klimaverändernder Faktoren durch fehlentwickelte landwirtschaftliche Produktionsweisen (N_2O aus Bodendüngung, CH_4 durch intestinale Fermentation, CH_4 und N_2O durch Jauchen) sind besorgniserregend. Schon jetzt ist eine erhöhte Sterblichkeit durch Hitzewellen nachgewiesen. Noch massivere Auswirkungen indirekter Effekte wie die Ausbreitung von Krankheitsüberträgern werden bald erwartet.

Der Diversitätsverlust bei Organismen und Genen mindert die Ressourcen für die Entwicklung neuartiger Biopharmazeutika. Aber auch Korrelationen zwischen komplexen Interaktionen, wie zwischen dem Verlust spiritueller und kultureller Identität von Ökosystemen und Erkrankung oder verfrühte Sterblichkeit in diesen Gebieten konnte nachgewiesen werden.

Überkonsumation – sei es bei der Ernährung oder beim Energieverbrauch – wird in den Ergebnissen des MA als herausragende Ursache von ökosystembeeinflussten Erkrankungen identifiziert. Eine Reduktion dieser Überkonsumation würde nicht nur große Vorteile für die Gesundheit bringen, sondern auch die nachhaltigen Leistungen der Ökosysteme für den Menschen unterstützen. „Benefit sharing“ sollte auch hier ernsthaft eingemahnt werden [Millennium Ecosystem Assessment, 2005].

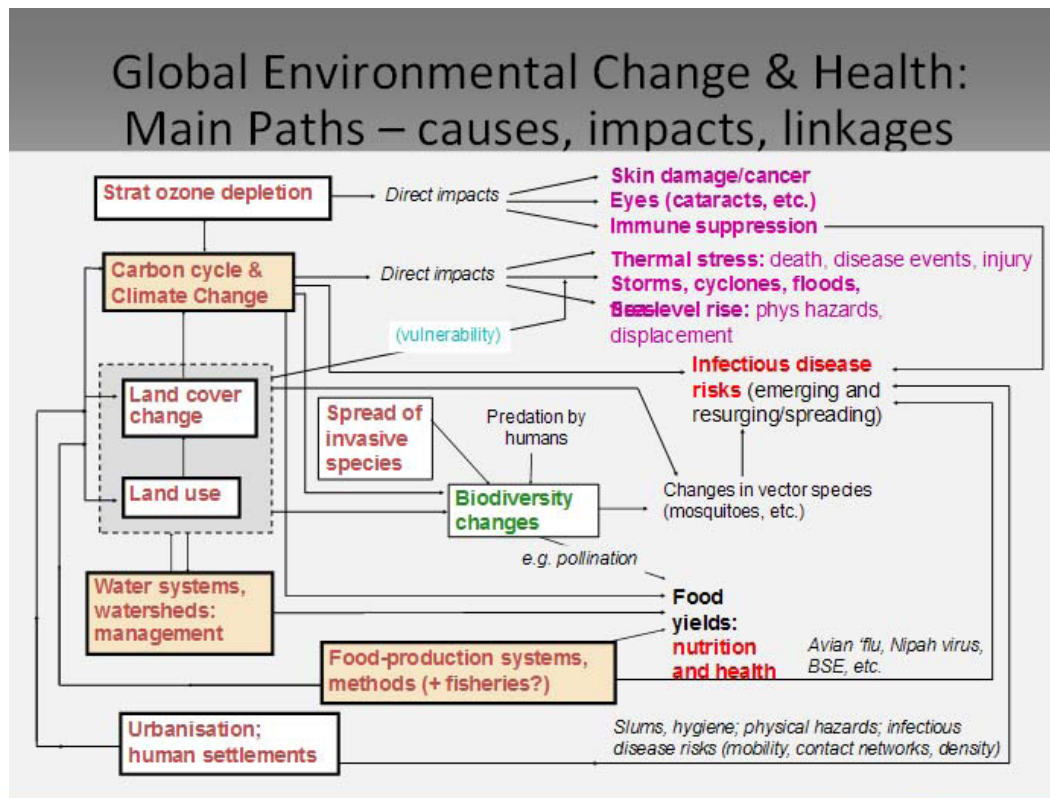


Abb. 6 Interaktionen von Umweltfaktoren, Global Change und Gesundheitseinflüssen [McMichael, 2006]

Am MA wurde auch Kritik geübt wegen seines rein utilitaristischen Naturverständnisses: „Ecosystem services“ ist derzeit wahrscheinlich der wichtigste Trend des Natur- und Umweltschutzes, hat aber auch seine Kritiker. Ökologen, Ökonomen und Umweltwissenschaftler beschreiben Szenarien, in der es nur Gewinner gibt. Aber „ecosystem services“ sind grundlegend limitiert. Erstens beruht deren Logik auf der impliziten Annahme, dass die Biosphäre uns gegenüber wohlwollend ist. Aber diese Begründung ignoriert elementare Ökologie: die Umwelt handelt nicht zum Wohl irgendeiner Spezies. Es gibt eine Unmenge an Beispielen, die als „ecosystem disservices“ etikettiert werden könnten. Wälder können zum Anstieg der globalen Temperatur beitragen [Gibbard et al., 2005]; Wildtiere töten Menschen und zerstören Hab und Gut [Woodroffe et al., 2005]; und Feuchtbiotope können das Risiko für Krankheiten erhöhen [Willott, 2004].

Zweitens sind Stärke und Richtung der Kräfte des freien Marktes nicht beständig. „Ecosystem services“ als Grundlage unserer Naturschutz-Strategien impliziert, dass die Natur nur dann wert ist, geschützt zu werden, wenn sie profitabel ist. Die Bestäubungsleistung einer Kaffeepflanzung durch Bienen angrenzender Waldstücke wurde mit einem Wert von US-\$ 60.000,- beziffert. Als der Kaffeepreis fiel, wurden die Kaffee- durch Ananaspflanzen ersetzt, für die Bestäubung irrelevant ist. Drittens wird die menschliche Erfindungsgabe unterschätzt. Die Geschichte des menschlichen „Fortschritts“ besteht darin, künstlichen Ersatz dafür zu schaffen, was wir einst von der Natur erhielten. Eines der primären Verkaufsargumente für den Schutz eines Feuchtbiotops bei New York war, dass die Kosten für den Bau und den Betrieb einer Filteranlage die Wasserpreise in die Höhe getrieben hätten. Allerdings könnte eine zunehmende Wassertrübheit letzten Endes dazu zwingen, das Wasser mithilfe von Technologie zu filtern.

Letztendlich schließen Geld verdienen und Naturschutz einander allzu oft aus. Die Natur hat einen intrinsischen Wert, der sie unbezahlbar macht, und das ist Grund genug, sie zu beschützen. Wir betrachten bestimmte historische Artefakte und Kunstgegenstände als unbezahlbar.

Die Natur verkörpert dieselben Werte, die wir in diesen vom Menschen geschaffenen Medien wertschätzen. Naturschutz muss als eine moralische Angelegenheit entworfen werden und als solche gegenüber politischen Entscheidungsträgern, die es genauso gewohnt sind, Entscheidungen auf moralischer wie auf finanzieller Basis zu fällen, geltend gemacht werden [McCauley, 2006].

6.4 Lifestyleeinfluss Ernährung

Weitaus mehr gesundheitliche Defizite gehen zu Lasten der Ernährung als allgemein angenommen wird. Eine vom Institute for Public Health in Schweden vorgenommene Analyse kommt zu dem Schluss, dass in den Ländern der EU allein aufgrund von Ernährungsmängeln 4,5 % DALYs¹ verloren gehen und weitere 3,7 % bzw. 1,4 % aufgrund von Fettleibigkeit und Bewegungsarmut. Es besteht internationale Einigkeit darüber, dass gesättigte Fettsäuren teilweise Schuld am Anstieg des Cholesterinspiegels in der Bevölkerung sind. Das ist wiederum von grundlegender Bedeutung für die Epidemie der koronaren Herzkrankheit – in der Europäischen Region der WHO die führende Mortalitätsursache.

Ernährungsfaktoren	Einfluss auf die Gesundheit	Kommentar
Fettleibigkeit	Schwerwiegende Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus (4 % der Europäer) und kardio-vaskuläre Erkrankungen	Lebenserwartung um 8-10 Jahre verkürzt; 30 % DALYs in der EU; Ursachenforschung erforderlich
Jodmangel (IDD – iodine deficiency disorders)	Schilddrüsenunterfunktion, Kropf, geistige Funktionsminderung	Ca. 130 Mio. Menschen in Europa betroffen
Vitamin D – Mangel (Muttermilchernährung, starke Pigmentierung, Sonnenschutzcreme)	Chronische Erkrankungen; Rachitis; erhöhtes Risiko für Diabetes Typ 1, multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis, Autoimmunerkrankungen, Krebs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen [Holick, 2004]	Sonnenlicht regt eigene Vitamin-D Synthese an; Regulation v. Zellwachstum, Proliferation und Apoptose
Unterforderung des Immunsystems durch Hygienemaßnahmen	Asthma, Allergien	Stimulation des Immunsystems durch aktive probiotische Nahrungsergänzung (z. B. Lactobacillus GG) [ScienceDaily, 2006a]

Tab. 3 Ernährung und Gesundheit

Probiotika können helfen, durch Langzeitstress verursachte Darmsymptome zu reduzieren. Es ist bekannt, dass chronischer Stress in Verbindung steht mit der Entstehung des Reizdarmsyndroms und der Verschlechterung von Symptomen entzündlicher Darmerkrankungen, wie z. B. Morbus Crohn und Kolitis. Chronischer Stress sensibilisiert auch den Darm, indem er bestimmte Nahrungsmittelallergien hervorruft. Probiotika sollen mit den schädlichen Bakterien buchstäblich um Platz konkurrieren, entzündliche Reaktionen dämpfen und so einen mögli-

¹ DALYs ... Disability adjusted life years. DALYs für eine Krankheit setzen sich zusammen aus der Summe an Jahren, die aufgrund einer frühzeitigen Mortalität in der Population verloren wurden, und den Jahren, die aufgrund einer Behinderung infolge eines gesundheitlichen Ereignisses verloren wurden. DALY ist ein Maß für gesundheitliche Diskrepanz, das das Konzept potentiell verlorener Lebensjahre aufgrund eines frühzeitigen Todes erweitert, um die äquivalenten Jahre eines "gesunden" Lebens, die in einem Zustand weniger vollständiger Gesundheit, allgemein Behinderung genannt, verloren wurden, einzubeziehen. Ein DALY steht für den Verlust eines äquivalenten Jahres in vollständiger Gesundheit [WHO, 2007].

cherweise vielversprechenden Zugang zur Behandlung stressbedingter Darmprobleme liefern [ScienceDaily, 2006b].

Die zentrale Rolle des Lebensstils und anderer Umweltfaktoren bei der Krebsentstehung spiegelt sich wider in den beträchtlichen Unterschieden bei der weltweiten Krebsinzidenz sowie in der Änderung des Erkrankungsrisikos bei Einwanderungsgruppen [National Cancer Institute, 2002]. Die American Cancer Society schätzt, dass mehr als zwei Drittel aller Krebserkrankungen durch eine Änderung des Lebensstils verhindert werden könnten und dass beinahe ein Drittel dieser Krebsfälle nur auf die Ernährung zurückzuführen sind (siehe Tab. 4).

Der Verzehr von Obst und Gemüse verringert das Risiko einer chronischen Erkrankung. Doch in der Mehrzahl der Länder der Region nimmt die Bevölkerung nicht die von der WHO empfohlenen 400 g zu sich. Z. B. sind Gemüse wie Brokkoli und Karfiol reich an Sulforaphan (SFN) einer Verbindung, die durch Karzinogene induzierten Krebs bei Nagetieren hemmt. Unter Einsatz von Biomarkern, die mit Apoptose und Proliferation in Verbindung stehen, konnte gezeigt werden, dass SFN bestimmte Enzyme oder Kinasen unterdrückt, die sowohl bei Mäusen als auch bei Darmkrebspatienten stark exprimiert werden. Die Forscher schlossen daraus, dass diese enzymatische Suppressionsaktivität der wahrscheinliche Grund für die chemopräventive Wirkung von SFN ist [Science Daily, 2006].

Schützender Effekt von Obst und Gemüse [IARC, 2001; IARC, 2005]	Reduktion d. Inzidenz von Dickdarm- und Rektumkrebs sowie Krebsarten d. oberen Respirationstraktes. 2001 noch kein Einfluss auf Magen- und Lungenkrebs nachweisbar. 2005 wurde keine Reduktion des Brustkrebsrisikos festgestellt, aber es gab Hinweise auf die Reduktion von Plattenepithelkarzinomen sowie Magenkrebs (im Gegensatz zu 2001).
Effekt von Alkohol und Tabak [IARC, 2001]	Lungenkrebs und Rauchen Krebsarten des oberen Respirationstraktes und Alkohol (9 x bei > 60 g Alkohol/Tag erhöht) / Rauchen (8 x erhöht bei > 1 Packung/Tag) / 50-fach erhöht bei rauchenden Trinkern
Konserviertes und rotes Fleisch [IARC, 2001]	Erhöhtes Darmkrebsrisiko durch konserviertes Fleisch; Verringertes Darmkrebsrisiko durch Fisch
Balaststoffreiche Kost [IARC, 2003]	Reduktion des Darmkrebsrisikos
Übergewicht und Bewegungsmangel [IARC, 2002]	Krebsrisiko erhöht sich mit steigendem Body-Mass-Index und fällt mit steigender körperlicher Aktivität; zumindest ein Drittel der Dickdarm-, Brust- und Nierenkrebsfälle könnte vermieden werden

Tab. 4 Ernährung und Krebs

Mäuse, Ratten, Würmer, Fliegen und Hefe leben länger mit einer kalorienarmen Diät, die Säugetiere auch vor Krebs und anderen altersbedingten Krankheiten zu schützen scheint. Ein Gen namens SIR2 soll diesen Prozess steuern. Ausgelöst durch wenig Salz, Hitze oder extreme Kalorienbeschränkung stimulierte der Hefe-“master longevity regulator” PNC1 die Aktivität von SIR2. Diese neue Arbeit zeigt, dass PNC1 die gesamte SIR2 Genfamilie lenkt, was darauf schließen lässt, dass ein humanes PNC1-Gen gegen Alterskrankheiten wie Krebs, Herzerkrankungen oder Diabetes schützen könnte [Science Daily, 2005a].


Einen ernährungsabhängigen Einfluss durch die männliche Erblinie auf Herz-Kreislauf-Leiden und Diabetes beschrieb der schwedische Sozialmediziner G. Kaati bereits 2002 [Kaati et al., 2002].

Die ausgeprägten Konsequenzen der Ernährung auf epigenetische Vererbung wurden dann spätestens mit den Experimenten von Randy Jirtle an der Duke University berühmt, wonach die Fellfarbe von Mäusen durch eine spezielle Diät der Muttertiere (Folat und B12-reich) gesteuert werden kann. Molekulare Analysen zeigten dabei unterschiedliche Methylierungsmuster des farbbeeinflussenden „Agoutigens“. Genistein, wichtiges Phytoöstrogen in Soja, kann ebenfalls das Methylierungsmuster verschiedener Gene beeinflussen. Beim metabolischen Syndrom mit Störungen in Glucose- und Insulinregulation konnten epigenetische Einflüsse auf die fetale und postnatale Entwicklung auf eine inadäquate Ernährung der Mutter zurückgeführt werden. „Du bist, was deine Mutter gegessen hat“, kommentierte der „New Scientist“ und vermutet zukünftig zahlreiche weitere Erkenntnisse auf diesem Gebiet [Van den Veyver, 2002].

6.5 Lifestyleinfluss körperliche Aktivität

Für körperlich inaktive Menschen der mittleren und oberen Altersgruppen ist das Risiko, sich eine nicht übertragbare Krankheit zuzuziehen, erheblich größer als für mäßig bis sehr aktive Menschen. Schätzungen zufolge ließen sich 15 – 39 % der koronaren Herzkrankheiten, 33 % der Schlaganfälle, 12 % der Hypertonien, 12 – 35 % der Diabetesfälle, 22 – 33 % der Dickdarmkrebserkrankungen, 5 – 12 % der Brustkrebse und 18 % der osteoporosebedingten Knochenbrüche vermeiden, wenn es gelänge, die körperliche Inaktivität der Bevölkerung erfolgreich zu bekämpfen. Finnische Schätzungen zur Auswirkung körperlicher Aktivität auf die Inanspruchnahme von Krankenhausdiensten ergaben, dass die aktivsten Männer 36 % und die aktivsten Frauen 23% weniger Tage im Krankenhaus verbringen als die inaktivsten Personen. Jüngste Forschungsergebnisse zum gesundheitlichen Nutzen der Bewegung geben neue Einblicke in das Dosis-Wirkungsverhältnis von Aktivität und Gesundheit. In der Vergangenheit empfahl man kraftvolle, ohne Pausen ausgeführte aerobe Übungen. Nach neuerer Erkenntnis wirkt sich jedoch bereits eine über den Tag verteilte, moderat anstrengende körperliche Betätigung gesundheitlich vorteilhaft aus. In dieses neue Konzept von gesundheitssteigernder körperlicher Aktivität (health-enhancing physical activity – HEPA) lassen sich viele in die Lebensweise integrierbare Tätigkeiten aufnehmen – und das nicht nur in der Freizeit, sondern auch am Arbeitsplatz, zu Hause und bei der Benutzung von Verkehrsmitteln. Es scheint, dass sich mehr als die Hälfte der Weltbevölkerung so unzureichend bewegt, dass sie nicht vor den daraus resultierenden Gesundheitsrisiken geschützt ist [PrüssÜstün & Corvalán, 2006].

- Overweight and obesity,
- Excess alcohol consumption (more than 2 units a day)
- Some forms of salting and fermenting fish
- Very hot (thermally) salty drinks and food
- Aflatoxins



EVIDENCE	DECREASED RISK	INCREASED RISK
CONVINCING	Physical activity (colorectum)	Overweight and obesity (oesophagus, colorectum, breast, endometrium, kidney) Alcohol (oral cavity, pharynx, larynx, oesophagus, liver, breast) Aflatoxin (liver) Chinese-style salted fish (nasopharynx)
PROBABLE	Fruit and vegetables (oral cavity, stomach, colorectum) Physical activity (breast)	Preserved meat (colorectum) oesophagus, Salt-preserved foods and salt (stomach) Very hot (thermally) drinks & food (oral cavity, pharynx, oesophagus)
POSSIBLE/ INSUFFICIENT	Fibre, soya, fish, n-3 fatty acids, carotenoids, vitamins B2, B6, folate, B2, B6, folate, B12, C, D, E, calcium, zinc, selenium, non-nutrient plant constituents, (eg allium, lignans, compounds, flavonoids, isoflavones)	Animal fats, heterocyclic amines, polycyclic aromatic hydrocarbons, nitrosamines

Abb. 7 Lifestyle- und Ernährungseinflüsse auf die Entwicklung von Karzinomen [WHO, 2003]

6.6 Einflüsse aus der sozialen Umwelt

Die hohe Korrelation zwischen Gesundheit und Wohlstand ist mittlerweile international anerkannt. Wohlhaben ermöglicht verbesserte Prävention und Behandlung. Armut ist nicht nur in den Entwicklungsländern mit erhöhter Kinder-, Jugend- und Müttersterblichkeit sowie einer allgemein erhöhten Krankheitsbelastung verbunden [WHO, 2006].

Andererseits sind auch die negativen Konsequenzen gesellschaftlicher Entwicklung auf die Gesundheit klar ersichtlich geworden: Der steigende Wohlstand in der ersten Welt korreliert signifikant mit einer zunehmenden Häufigkeit komplexer Erkrankungen, wissenschaftlich beschrieben etwa für das Kolorektalkarzinom [COST meeting, Wien, 2007].

Die Ursachenkette für diese Korrelation indes bleibt unklar und könnte neben Ernährungs- und anderen Lifestylefaktoren auch Stressantworten auf das Immunsystem beinhalten. Eine der auffälligsten Entwicklungen in der europäischen und nordamerikanischen Gesellschaft, der starke Anstieg atopischer Erkrankungen, wird im Rahmen der Hygiene-Hypothese mit einer drastisch verminderten Exposition gegenüber mikrobiellen Stimuli der Immunantwort in Kombination mit genetischen Dispositionen z. B. von TLRs (Toll-like Rezeptoren) erklärt [Marks, 2006].

Der Einfluss von Lifestylefaktoren auf die Gesundheit ist somit allgemein akzeptiert. Wenig beachtet bleibt dabei der Einfluss sozialer Faktoren, welche oftmals entscheiden, inwieweit durch Lifestylefaktoren wie Ernährung oder Sportausübung gesunde Verhaltensweisen gefördert werden können. Fitnessmöglichkeiten wie Fitnessstudio und Ernährungsweisen wie biologische Lebensmittel sind mit beträchtlichem finanziellem Aufwand verbunden.

6.7 Umwelteinflüsse und Altern

Die Auswirkungen von Umwelteinflüssen sind u. a. abhängig von der individuellen Empfindlichkeit eines Menschen. Alte Menschen werden aufgrund der verminderten biologischen Kapazität und veränderter pharmakokinetischer (Art und Weise, wie der Körper Umweltschadstoffe verarbeitet) und pharmakodynamischer (was Umweltschadstoffe im Körper bewirken) Bedingungen im alternden Körper der „vulnerablen Gruppe“ zugerechnet [Geller & Zenick, 2005]. Die rasch wachsende Zahl älterer Menschen und die daraus resultierenden Auswirkungen auf das Gesundheitssystem hat die amerikanische Umweltbehörde (EPA) zur Entwicklung einer Forschungsagenda über die Umwelt und diese Populationsgruppe bewogen. Es soll ein öffentliches Umwelt-Gesundheitswesen-Paradigma eingesetzt werden, um die Beziehungen zwischen externen Belastungsquellen, Gefährdungen durch die interne Dosis, frühen biologischen und negativen gesundheitlichen Auswirkungen auf ältere Menschen zu beleuchten.

Die Empfindlichkeit älterer Erwachsener ist durch qualitative oder quantitative Unterschiede erklärbar [National Research Council, 1987; Schmucker, 1998, 2001; Vestal, 1989]. Man spricht von qualitativen Unterschieden, wenn expositionsbezogene negative gesundheitliche Folgen bei älteren Erwachsenen vorkommen, die bei jüngeren Menschen nicht zu finden sind. Von quantitativen Unterschieden spricht man, wenn bei älteren Menschen toxikologische Unterschiede bei niedrigeren Dosen beobachtet werden, ernsthafter sind oder eine kürzere Latenzzeit haben als bei jüngeren [Geller & Zenick, 2005].

Subgruppen älterer Menschen in Bezug auf die Verarbeitung von Umweltreizen:

1. Gesunde Personen mit normaler, aber möglicherweise abnehmender Kapazität
2. Personen, die mit dem Einsetzen von Alterskrankheiten (z. B. Alzheimer, altersbedingter Abnahme der Sinnesleistungen) konfrontiert sind
3. Personen, die bereits unter Krankheiten leiden, wenn sie in diese Lebensphase eintreten (z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes, Atemwegs- und Schilddrüsenerkrankungen).
4. Faktoren für weitere Unterteilungen: Geschlecht, sozioökonomischer Status, kulturelle Unterschiede, Lebensstil, Ernährung, Expositionsgeschichte und Wohngebiet [Geller & Zenick, 2005].

Diese Faktoren können sich bei Personen der unterschiedlichen Subgruppen darauf auswirken, wie der Körper auf potentiell gefährdende Umwelteinflüsse reagiert (siehe Abb. 8).

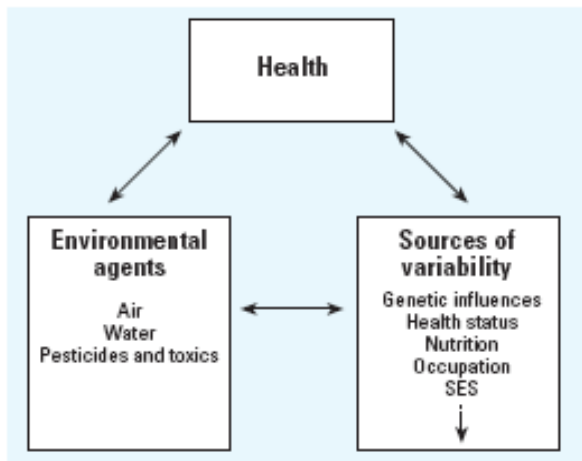


Abb. 8 Die Wechselbeziehungen zwischen „environmental health“, Exposition und zusätzlicher Ursachen der Variabilität während des Alterns charakterisieren in groben Zügen das beabsichtigte Forschungsausmaß bzgl. gesundheitlicher Folgen von Umweltschadstoffen für ältere Menschen.

SES: sozioökonomischer Status. Der gestrichelte Pfeil bedeutet, dass eine Reihe weiterer Punkte zusammen mit den bereits aufgelisteten Variabilitätsursachen miteinbezogen werden könnten [Geller & Zenick, 2005].

Z. B. haben Forschungen über Feinstäube (PM)² signifikante Zusammenhänge zwischen kardiopulmonarer Morbidität und Schadstoffkonzentrationen ergeben [Bateson & Schwartz, 2004; Zanobetti et al., 2000]. Ältere Menschen sind auch anfälliger für gastrointestinale Erkrankungen in Folge wasserübertragener Pathogene [Naumova et al., 2003].

6.8 Umwelteinflüsse und Kinder

Kinder verlieren bei Naturkatastrophen öfter ihr Leben, sie sind unschuldige Kriegsoffer, sie werden eher auf den Straßen verletzt oder zum Krüppel gemacht und sie leiden häufiger und verstärkt an Atemwegs-, Magen- und Darmerkrankungen und an durch Krankheitserregern übertragenen Erkrankungen. Weltweit führen Kinder verarmte, oft grotesk verkürzte Existenzen, und alles nur wegen ihrer Umwelt. Ihre Schutzbedürftigkeit angesichts umweltbedingter und damit einhergehender sozialer Gefahren ist nicht nur eine Frage kleiner Statur oder biologischer Unreife, nicht einmal ihres spezifischen Verhaltens oder sich eines Risikos nicht bewusst zu sein, sondern liegt im Wesentlichen daran, dass sie Kinder in einer Welt der Erwachsenen sind [WHO, 2003a].

Mehr als 33 % der Erkrankungen bei Kindern unter fünf Jahren werden durch die Umwelt verursacht [WHO, 2006]. Kinder sind aus folgenden Gründen besonderen Risiken ausgesetzt:

- Das neurologische, immunologische, respiratorische System, Verdauungs- und andere Körpersysteme sind bei Kindern noch dabei sich zu entwickeln und können durch Umwelteinflüsse leichter geschädigt werden;
- Kinder nehmen im Verhältnis zu ihrer Körpermasse mehr Essen und Getränke zu sich und atmen mehr Luft als Erwachsene – ihre Nahrung, Wasser und Luft müssen deshalb besonders sicher sein;
- Kinder spielen und lernen, indem sie krabbeln und ihre Hände und Gegenstände in den Mund stecken – und erhöhen dabei ihr Kontaktpotential mit Umweltgiften;
- Es gibt besondere Expositionsmöglichkeiten wie z. B. über Plazenta und Muttermilch;
- Kinder haben eine hohe Lebenserwartung, sodass sich die Konsequenzen erst später im Leben manifestieren können [EPA, 2006].

Die fünf Hauptgruppen von Todes- und Erkrankungsursachen – perinatale Krankheiten, Atemwegs-, Durchfallerkrankungen, durch Insekten übertragene Krankheiten, Körperverletzungen – töten alle zusammen jedes Jahr ca. 10 Millionen Kinder unter 15 Jahren, von denen wahrscheinlich mindestens dreiviertel weniger als fünf Jahre alt sind [Corvalán et al., 1996].

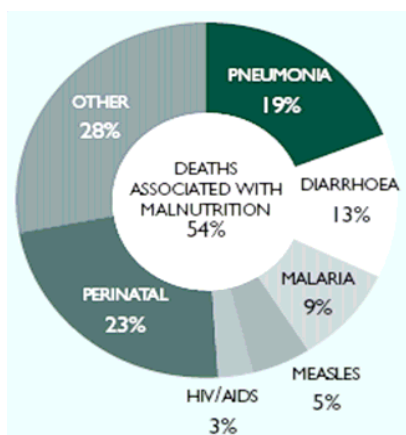


Abb. 9 Man schätzt, dass unzureichende Ernährung in Zusammenhang steht mit etwa 54 % aller Todesfälle bei Kindern unter fünf Jahren. Dass Unterernährung unter den "big five" fehlt, mag überraschen, ist aber mithilfe des nebenstehenden Diagramms zu rechtfertigen. Die Probleme, die hier ausgewählt wurden definieren sich vielmehr über die gesundheitlichen Folgen, als über deren Ursache. Unterernährung ist eher eine Erkrankungs- und Todesursache als eine Folge für sich allein gesehen. Sie wird deshalb nicht als ein separates Problem behandelt, sondern als einer der Risikofaktoren, der in fast allen diesen Punkten enthalten ist.

² Die Definition des Feinstaubes geht zurück auf den im Jahre 1987 eingeführten National Air Quality Standard for Particulate Matter (kurz als PM-Standard bezeichnet) der US-amerikanischen Umweltschutzbehörde EPA. <http://de.wikipedia.org/wiki/Feinstaub>

Asthma ist die häufigste chronische Erkrankung bei Kindern. Eine Anlage für Asthma kann geerbt werden, aber der signifikante Anstieg der letzten 20 Jahre ist sehr unwahrscheinlich nur durch genetische Faktoren erklärbar [National Academy of Sciences, 2000]. Kontakt mit Hausstaubmilben, Küchenschaben, Tabakrauch und Innenraumschadstoffen wie Stickstoffdioxid, Pestiziden, Weichmachern und flüchtigen organischen Schadstoffen können bei Asthma eine Rolle spielen [National Academy of Sciences, 2000]. Chronische Gefährdung durch Ozon und Schwebstäube kann Funktion, Wachstum und Entwicklung der Lunge beeinträchtigen [Avol et al., 2001; McConnell et al., 2002; Gauderman et al., 2002]. Rauchen Mütter, kann sich das Risiko einer Erkrankung der unteren Atemwege in den ersten drei Lebensjahren um über 50 % erhöhen. So sind schätzungsweise mindestens 15 – 26 % aller Krankheitsfälle der unteren Atemwege bei kleinen Kindern in Europa dem Tabakrauch zuzuschreiben. Weiters wurde ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Verkehrsdichte und Krankenhausweisungen von Kindern unter fünf Jahren aufgrund chronischer Bronchitis und Asthma festgestellt [WHO, 2003a].

Obwohl Krebs bei Kindern selten ist im Vergleich zu Krebs bei Erwachsenen, ist er die zweithäufigste Todesursache, nach Verletzungen und Unfällen, unter Kindern zwischen 1 und 19 Jahren [Ries et al., 1999]. Wenngleich die genaue Rolle der Umwelt bei Krebs bei Kindern alles andere als klar ist, sind Kinder anfälliger für biologische Geschehnisse, die mit einer mehrstufigen Krebsentstehung in Zusammenhang stehen. Dies deshalb, da der Kontakt mit Karzinogenen während der Kindheit zu Krebs später im Leben führen kann, wie es etwa bei exzessiver UV-Strahlung, die Melanome bei Erwachsenen verursacht, der Fall ist. Über 100 chemische Karzinogene, denen Kinder ausgesetzt sind, wurden identifiziert [WHO, 2003a]. Kinder können in utero oder in den ersten Lebensjahren besonders empfindlich auf Chemikalien aus der Umwelt reagieren, da die Physiologie des Fötus oder des Kleinkindes einer schnellen Entwicklung unterliegt, wie z. B. rascher Zellteilung, sich verändernder metabolischer Aktivität und eines sich entwickelnden Hormonsystems [Anderson et al., 2000].

Forscher schätzen, dass zwischen 3 – 8 % der Säuglinge, die jedes Jahr in den Vereinigten Staaten geboren werden, durch Störungen der neuronalen Entwicklung wie z. B. Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHD), geistige Retardation oder Autismus beeinträchtigt sein werden [Weiss & Landrigan, 2000]. Derartige Störungen entstehen oft durch den Kontakt des Fötus oder des Kleinkindes mit Umweltgiften [Rice & Barone, 2000; Rodier, 1995]. Obwohl zumeist noch unbekannt [Weiss & Landrigan, 2000], wurde doch gezeigt, dass Blei, Methylquecksilber, polychlorierte Biphenyle (PCB) und andere weit verbreitete Umweltgifte das sich entwickelnde Gehirn und Nervensystem von Kindern schädigt. Bleiexposition in der Kindheit mindert die Intelligenz und beeinträchtigt die kognitive Entwicklung [Weiss & Landrigan, 2000; Bellinger et al., 1987; McMichael et al., 1988; Langphear et al., 2000], trägt bei zu ADHD [Tuthill, 1996], Hyperaktivität und Ablenkbarkeit [Calderon et al., 2001; Mendelsohn et al., 1998; Minder et al., 1994]. Ein Kind kann mehr als 50 % des in der Nahrung enthaltenen Bleis aufnehmen, während ein Erwachsener nur 10 % aufnimmt [WHO, 2003a]. Studien über den in-utero-Kontakt mit Methylquecksilber stellten negative Auswirkungen auf die Intelligenz fest [Kjellstrom et al, 1989; Crump et al, 1998], besonders hohe Werte verursachen geistige Retardation [Harada et al., 1999; Bakir et al., 1980]. Es gibt Beweise dafür, dass ein Potential für nachteilige Auswirkungen auf die neurologische Entwicklung für Metalle wie Cadmium und Arsen [Calderon et al., 2001; Marlowe et al., 1985; Stewart-Pinkham, 1989; Thatcher et al., 1982], Organophosphat-Pestizide [Eskenazi et al., 1999] und einige bromierte Feuerschutzmittel besteht [Eriksson et al., 2001].

6.9 Umwelteinflüsse und Genderaspekte

Interessante Informationen zu genderspezifischen Umwelteinflüssen sind im Gender-Gesundheitsbericht der Schweiz zu finden. Analysen und Bewertungen im Kontext Gender, Umwelt und Gesundheit bedürfen der integrativen Zusammenschau aller gesundheitsrelevanten Einflussfaktoren [Bargfrede et al., 2004]. Hier sind insbesondere Unterschiede in den Lebensstilen, den sozioökonomischen Lebensverhältnissen [Mielck, 2002; Bolte & Mielck, 2004] sowie der Wohnregion [Arend, 1998; Maschewsky, 2001; Mielck & Heinrich, 2002] und den Arbeitsverhältnissen [BFS, 1997; Klotz, 2002; Koppelin & Müller, 2004; Keller et al., 2005] zu berücksichtigen. Dies ist umso wichtiger, da sich im Lebensverlauf in Abhängigkeit von den Lebensbedingungen die Expositionsfaktoren verändern. In der Kindheit können z. B. das Stillen [Cameron & Smolka, 2005] sowie die «Hand-zu-Mund-Aktivitäten» das Expositionsrisiko gegenüber Schadstoffen erhöhen. Im Erwachsenenalter dominieren vor allem bei Männern Expositionsfaktoren am Arbeitsplatz [BFS, 1997; Klotz, 2002; Koppelin & Müller, 2004; Keller et al., 2005], während viele Frauen mehr Zeit im häuslichen Umfeld verbringen [Baumgartner & Fux, 2004], wo sie Innenraumschadstoffen [Keller, 2004; Keller et al., 2004; 2005; Stopper & Gertler, 2002] und Wohnumfeldbelastungen ausgesetzt sein können.

Geschlechterunterschiede finden sich u. a. in der Lärm- [UBA, 2004] und Luftschadstoffbelastung sowie den möglicherweise daraus resultierenden Kombinationswirkungen [Eikmann et al., 2005]. Die Relevanz von Gender-Aspekten zeigt sich zudem in der arbeitsplatzbedingten [Koppelin & Müller, 2004] und alltagsrelevanten Chemikalienbelastung [Buchholz, 2004]. Toxikokinetische Besonderheiten und unterschiedliche Suszeptibilitätscharakteristika determinieren die individuelle Empfindlichkeit gegenüber Schadstoffen und können zu geschlechtsspezifischen Differenzen bei der Belastung mit Umweltchemikalien führen [Cameron & Smolka, 2005; Stopper & Gertler, 2002; Weller, 2001; Weller et al., 2003]. Männer und Frauen sind zudem in ungleicher Weise von raum- und verkehrsplanerischen Maßnahmen betroffen [Spitthöver, 2000; Spitzner, 2002] und zeigen ein unterschiedliches Verhalten in der Verkehrsnutzung [Buhr, 1999; BFS & ARE, 2001].

Auch für klimaabhängige Faktoren (z. B. Wahrnehmung von Wetterveränderungen, Reaktion auf Extremwetterlagen), [z. B. PIK, 2000; Röhr et al., 2004] sowie für nichtionisierende Strahlung sind Geschlechterunterschiede als relevant anzunehmen [Röösli & Rapp, 2003; Huss & Braun-Fahrländer, 2005; Röösli et al., 2005].

International verfügbare geschlechtersensible Auswertungen repräsentieren in der Regel das Ergebnis von Arbeiten, deren Fokus auf anderen Fragestellungen lag [z. B. Keller, 2004; Keller et al., 2004; Stopper & Gertler, 2002]. Expositionsabschätzungen basieren heute immer noch weitgehend auf Daten, Annahmen und Schätzungen für gesunde Männer [Au, 2002]. Dass auf diese Weise zentrale Informationen für präventive, diagnostische und therapeutische Interventionen verloren gehen, zeigt sich, wenn Daten getrennt nach Frauen und Männern aufgeschlüsselt werden. Sowohl in der Exposition gegenüber Umweltbelastungen als auch in den umweltbezogenen, d. h. durch Umweltfaktoren mitbeeinflussten gesundheitlichen Beschwerden [Hornberg et al., 2005], werden Geschlechterunterschiede sichtbar [Keller, 2004; Keller et al. 2004, 2005]. Aussagen zur Prävalenz umweltbezogener Gesundheitsstörungen bei Männern und Frauen in der Schweiz basieren angesichts bestehender Datenlücken, fehlender Verknüpfung von Umwelt- und Gesundheitsstatistiken sowie fehlender institutioneller Rahmenbedingungen zur interdisziplinären Abklärung lediglich auf groben Schätzungen [Huss et al., 2004a, b]. Repräsentative Befragungen in der Schweizer Bevölkerung zur Risikoeinschätzung geben Hinweise auf die Besorgnis um die eigene Gesundheit angesichts von

Umwelteinflüssen [ISPM, 2000a; Peters, 2004; Rösli et al., 2005]. Sorgen um die Gesundheit sind insbesondere auf Seiten der Frauen zu beobachten, während für Männer der Bedrohlichkeitscharakter von Umweltschäden überwiegt [ISPM, 2000a].

6.10 Environmental Health – Umwelthygiene

Zu den unmittelbaren Aufgabengebieten der Umwelthygiene zählen alle chemischen, physikalischen, psychosozialen und gesellschaftlichen Umwelteinflüsse und deren schädigenden oder günstigen Auswirkungen auf den Menschen. Sie befasst sich mit der Erforschung, Verhütung und Früherkennung umweltbedingter Gesundheitsrisiken und mit umweltassoziierten Aspekten der Gesundheitsförderung. Dabei wird angestrebt, die Existenz solcher Wirkungen nachzuweisen, die Beziehungen zwischen Dosis und Wirkung aufzuklären und die Wirkmechanismen zu analysieren. Diese Forschung wird mit dem Ziel der Prävention im Sinne der Hygiene, als Wissenschaft von der Erhaltung und Förderung der Gesundheit im ganzheitlichen Sinne betrieben [WHO, 1986]. Eine zentrale Aufgabe liegt auch in der Erarbeitung individueller und kollektiver Maßnahmen zum Schutz vor Schadwirkungen sowie zur Gesundheitsförderung. Die Maßnahmen sollen auch in Hinblick auf ihre Effizienz, Effektivität und Akzeptanz evaluiert werden.

Ernährung, Boden-, Wasser-, Luft- und Lichtverschmutzung, Abfallkontrolle und die allgemeine Gesundheit zählen zu den integralen Aspekten der Umwelthygiene. 1999 initiierte das Europäische WHO-Zentrum für Umwelt und Gesundheit das internationale WHO-Projekt „Environmental Health Indicators“ (WHO-EHI). Es sollten methodische Grundlagen für ein europäisches Informationssystem aufgebaut werden (siehe auch Abb. 10). Weiters sollte untersucht werden, ob verschiedene nationale Umwelt-, Gesundheitsüberwachungs- und -berichtssysteme verknüpft werden können, um die Voraussetzungen für eine effiziente Informations- und Berichtsstruktur zu verbessern. Kernindikatoren wie Luftqualität (Schwebstoffe, Benzol), Strahlung (Radon in Gebäuden), Lärm, Wohnung und Siedlungswesen, Verkehrsunfälle, Wasser und sanitäre Verhältnisse (Schwermetalle im Trinkwasser), Lebensmittelsicherheit (Pflanzenschutzmittel, Bleibelastung, Organochlorverbindung), Abfall und kontaminierte Flächen, Chemie-Störfälle und der Arbeitsplatz sollen beleuchtet werden. Nach Fertigstellung des Abschlussberichts war klar, dass sowohl die Integration in die nationale Berichterstattung und Weiterentwicklung der Indikatoren als auch die Einbindung anderer internationaler Indikatorprojekte in Zukunft notwendig ist [Thelen et al., 2004].

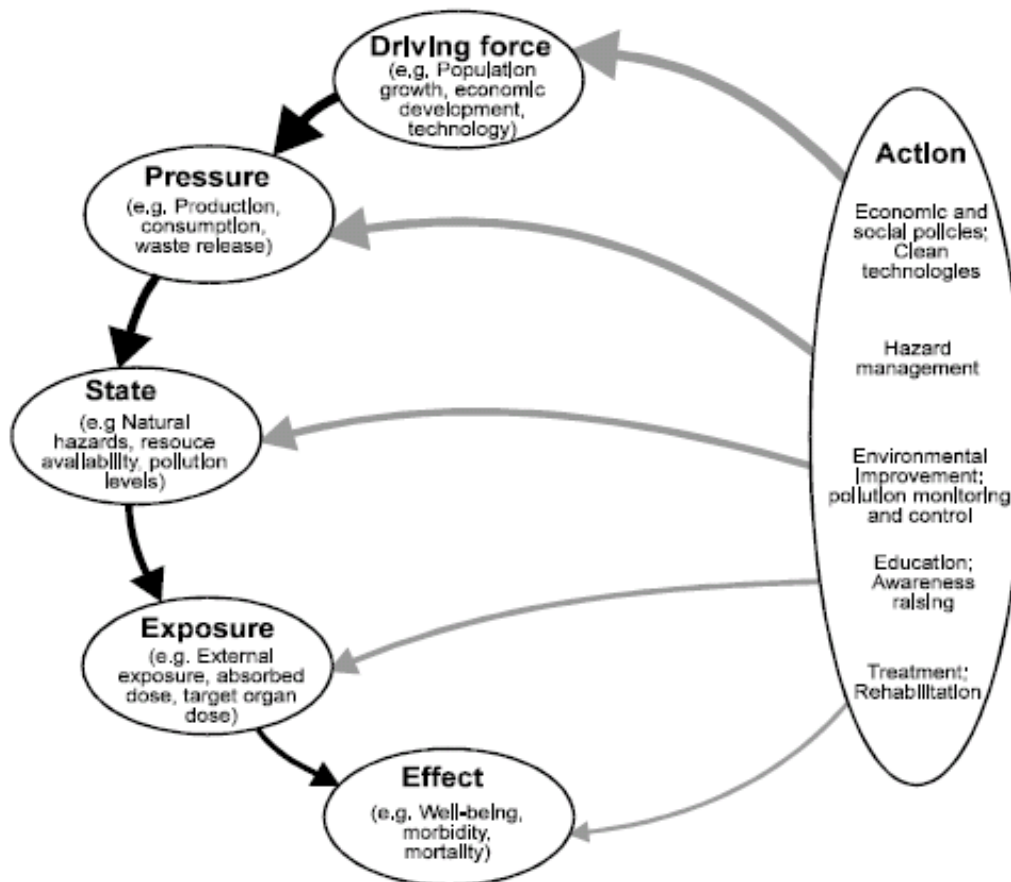


Abb. 10 Strukturmodell der WHO-EHI [Briggs et al., 1996]

Krebsentstehung und Umwelthygiene sind sehr eng miteinander verknüpft. Krebs wird verursacht durch Chemikalien in der Luft, im Wasser und in Lebensmitteln, durch Gewohnheiten wie Rauchen und falsche Ernährung, durch schlechte Arbeitsbedingungen, ungünstige genetischen Ausstattung und der Kultur, in die man hineingeboren wurde. Die Geschichte der Krebsursachenforschung ist vor allem durchzogen von Kontroversen über die karzinogene Bedeutung der industriellerzeugten Umweltchemikalien. Mehrdeutige Ergebnisse aufgrund von Phänomenen wie Latenzzeit und synergistischer Wirkungen [National Cancer Institute, 1978] erschweren den Nachweis. Oft können die Ursachen nicht so feinsäuberlich voneinander getrennt werden, wie Epidemiologen es gerne hätten und nicht alle Faktoren werden von Beginn an in die Analyse mit einbezogen [Wolf, 2002].

Genetischer Polymorphismus ist ebenfalls sehr eng mit Umwelthygiene verknüpft [Wilson & Olden, 2004]. Was evolutionär gesehen eine geniale Überlebensstrategie darstellt, nämlich die genetische Vielfalt und die damit rasche Reaktionsfähigkeit auf Veränderungen in der Umwelt, stellt für den einzelnen Menschen eine dramatische Situation dar. Die „falsche“ Genvariante kann zu Krankheit und Tod führen (siehe Abb. 11).

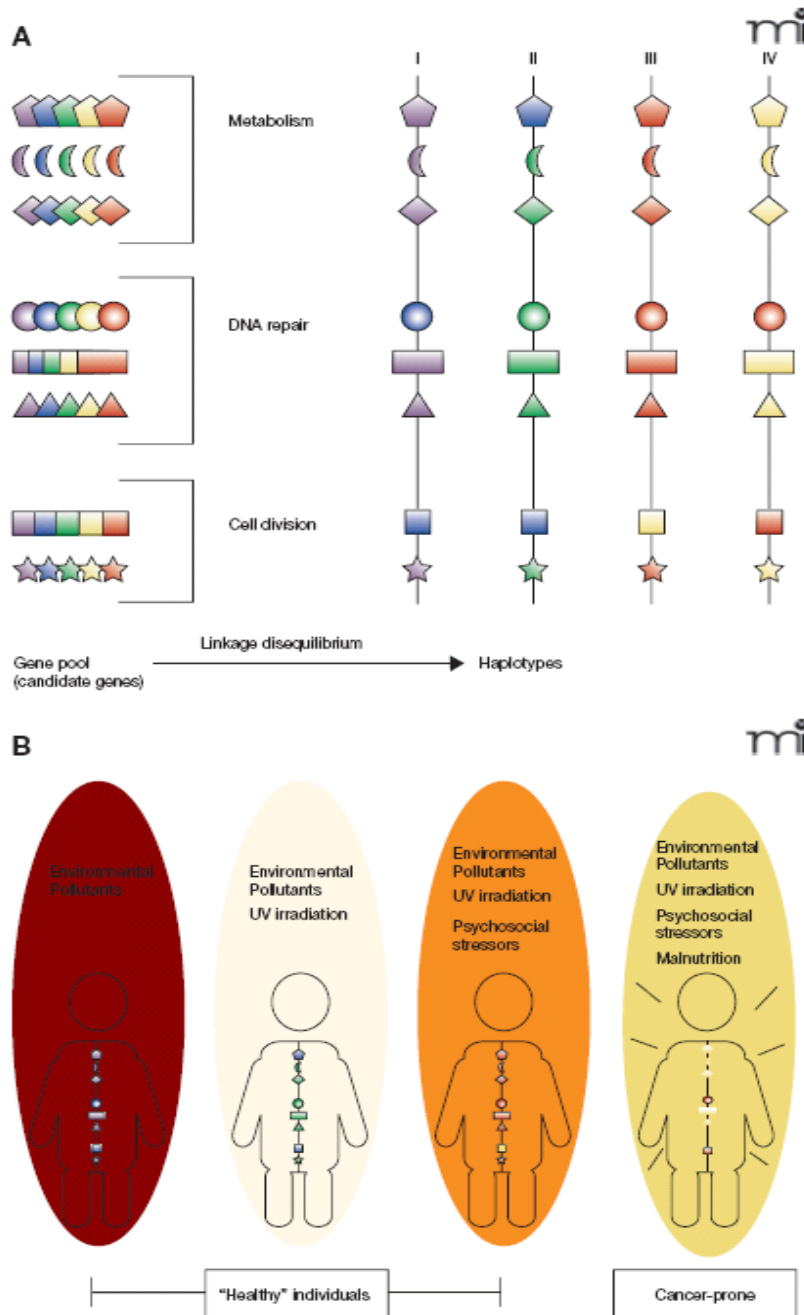


Abb. 11 Die Gesundheit des Menschen als Funktion der Wechselbeziehung zwischen Genom und Umwelt.

A. Acht hypothetische Gene, involviert in den Giftstoffwechsel, die DNA-Reparatur oder die Zellteilung, werden als unterschiedliche geometrische Formen dargestellt. Jedes der acht Gene ist in einer gegebenen Population in fünf Allelvarianten zu finden (dargestellt durch fünf verschiedene Farben). Aufgrund des Kopplungsungleichgewichts ist die kombinatorische Variation der acht Gene in Form von Allelen begrenzt; die Kombination von Allelen, die ein Individuum typisiert wird als Haplotyp bezeichnet. Im schematisierten Beispiel sieht man, was aus den vier Haplotypen in Anbetracht der acht, für die Analyse ausgewählten Gene wird (d. h. der acht Kandidatengene); aus heuristischen Gründen wird Haplotyp IV als seltener Haplotyp definiert. **B.** Eine Reihe von Umweltstressoren kann sich auf Krankheiten auswirken, aber die Rolle der einzelnen Kandidatengene kann schwer feststellbar sein. In den drei links gezeigten Umgebungen, kann jeder

der vier Haplotypen adäquat auf Stress antworten (obwohl nur ein Haplotyp, zufällig gewählt, in jeder Umgebung gezeigt wird), sodass kein krankheitsbedingter Phänotyp sichtbar ist; in diesem Fall ist der Begriff „Wildtyp“-Allel völlig willkürlich. In einer vierten Umgebung (gelb), mag ein bestimmter Haplotyp (hier der seltene Haplotyp IV) den Stressoren gegenüber nicht adäquat robust sein (hier sind die gelben Allele nicht mehr sichtbar), in welchem Fall eine Beziehung zwischen „anfälligen“ Allelen und Erkrankung hergestellt werden könnte. Die Bildung solcher Verknüpfungen ist das endgültige Ziel des Environmental Genome Project [Wilson & Olden, 2004].

6.11 Hormesis oder der Umgang mit Umweltschadstoffen

Eine Umfrage zum Thema Umwelt, Gesundheit und Genetik (siehe Kap. 10.2) ergab, dass 60 % der SchülerInnen es für richtig halten, dass Schadstoffe die Gesundheit mehr gefährden als genetische Anlagen. Die bekanntesten gesundheitsschädlichen Umwelteinflüsse sind Luftverschmutzung, Lärm, Wasserverunreinigung und Chemikalienexposition. Rachel Carsons' Buch „The Silent Spring“, in dem Sie über die Folgen des Pestizideinsatzes schreibt, führte zum DDT-Verbot und gilt als Initialzündung der US-amerikanischen Umweltbewegung.

Heute versucht man das Chemikalienproblem mit REACH, welches für *Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals* (Registrierung, Evaluation und Zulassung von Chemikalien) steht, in den Griff zu kriegen. Es handelt sich dabei um ein einheitliches EU-System zur Kontrolle von Chemikalien, welches der Industrie (Herstellern wie Importeuren), und nicht mehr wie bisher den öffentlichen Behörden, den Nachweis, dass die gelieferten Substanzen keine potenzielle Gefahr darstellen, auferlegt. Es kehrt somit die Beweislast um und bietet der Öffentlichkeit bedeutsamen Schutz. Eine neue Europäische Chemikalienbehörde wird in Helsinki (Finnland) eingerichtet werden, um die Registrierung chemischer Substanzen in einer zentralen Datenbank zu verwalten. Die derzeitige Registrierung von Chemikalien in der EU unterscheidet zwischen so genannten „bestehenden“ und „neuen“ Chemikalien. Alle Chemikalien, die vor 1981 auf den Markt kamen, werden „bestehende“ Chemikalien genannt, insgesamt sind es rund 100.000. Die nach 1981 eingeführten Chemikalien (etwa 4300) heißen „neue“ Chemikalien. Die „Neuen“ müssen getestet werden, während es für die „Bestehenden“ keine systematischen Auflagen gibt. Folglich sind die Sicherheitsinformationen für rund 99 % dieser bestehenden Chemikalien (nach Gewicht) unzureichend [Sacconi].

Manche in großen Mengen benutzten Chemikalien sind karzinogen. In bestimmten Teilen Großbritanniens ist die Zahl von Krebserkrankungen von einem Viertel auf ein Drittel der Bevölkerung gestiegen, und heute ist nicht mehr jede zwanzigste, sondern jede neunte Frau von Brustkrebs betroffen. Möglicherweise werden sie durch Verschmutzung verursacht, da viele Produkte Krebs erregen oder hormonelle Störungen auslösen. Daher muss man das Gesamtrisiko verringern, indem man dafür sorgt, dass Menschen, Tiere und die Umwelt weniger von diesen persistenten Schadstoffen abbekommen [Howard, 2008].

In einer Studie über Ernährung und epigenetische Vererbung (siehe Kap. 7.3.4) wurde gezeigt, dass sich die Fellfarbe bei Mäusen, deren Mütter Nahrungsergänzungsmittel erhalten hatten, veränderte. Eine epidemiologische Studie in Schweden ergab, dass sich der Ernährungszustand der Eltern und Großeltern auf das Risiko der Nachkommen für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes auswirkte (siehe Kap. 7.3.3). In beiden Fällen handelt es sich um epigenetische Vererbung. Diese Forschungen zeigen, dass Einflüsse aus der Umwelt an die Nachkommen weitergegeben werden. Der Einzelne beeinflusst durch sein individuelles Verhalten nicht nur seine eigene Gesundheit, sondern auch die seiner Kinder und Enkelkinder. Sowohl Stress als auch Umweltgifte, denen eine Generation ausgesetzt war, können sich auf deren Gesundheit und auf die Gesundheit ihrer Nachkommen auswirken. Die Auswirkungen von Umweltverschmutzung hätten somit weitreichendere Folgen, als man es sich ursprünglich vorstellen konnte. Selbst wenn durch Altlastensanierung Schadstoffe entfernt werden, kann der Gesundheitszustand der Nachkommen der bereits geschädigten Generation über epigenetische Vererbung dadurch weiterhin beeinträchtigt werden. Die Verantwortung des Einzelnen gegenüber seinen Nachkommen und die der Industrietreibenden gegenüber der Gesellschaft würde sich dadurch potenzieren. Auch würde daraus der Auftrag entstehen, toxikologische Bestimmungen zu überarbeiten und neu zu bewerten.

REACH ist ein Schritt in diese Richtung. Die EU-Kommission schätzt, dass die Gesamtkosten einer grundlegenden Verbesserung der Sicherheit chemischer Stoffe in der EU zwischen 2,8 und 5,2 Milliarden € verteilt über 11 Jahre, liegen werden. Dies stellt weniger als 0,1 % des Jahresumsatzes der EU-Chemieindustrie dar. Andererseits rechnet die Kommission, konservativ geschätzt, den Nutzen allein für die menschliche Gesundheit auf 50 Milliarden € Die Studien der Mitgliedstaaten zeigen auch bei der Umwelt erhebliche Einsparungen auf, etwa im Bereich Sanierung belasteter Standorte. Solche Verschmutzungen lassen sich oft vermeiden, wenn man Chemikalien sachgerechter behandelt [Europäische Kommission, 2008].

In den 30-er Jahren des vorigen Jahrhunderts fuhr die petrochemische Industrie die Produktion verschiedener neuartiger Verbindungen hoch ohne ihre Sicherheit zu testen. 1940 wurde eine Milliarde Pfund an synthetischen petrochemischen Produkten produziert. Von den mehr als 38 Millionen in der wissenschaftlichen Literatur erwähnten Chemikalien werden 80.000 bis 150.000 kommerziell produziert [Gross, 2007]. Die Frage, welchen Einfluss diese Chemikalienlast auf unsere Gesundheit hat und wie man sich davor schützen kann, ist schwierig zu beantworten. Toxizität ist die Grundlage für Grenzwertformulierungen. Für eine Gesellschaft ist es notwendig, Grenzwerte zu formulieren, um sicherzustellen, dass der Mensch, das Ökosystem etc. nicht gefährdet werden [Vogel, 2003]. Für die Mehrzahl der täglich verwendeten Chemikalien gibt es jedoch keine Informationen über ökotoxikologische Auswirkungen [Tataruch, 2004].

Dabei ist es außerordentlich schwierig, Aussagen über Toxizitäten zu treffen. Das Pestizid Toxaphen hat z. B. 60.000 mögliche Varianten. Toxikologen verfügen einfach nicht über die richtigen Instrumente, um die Auswirkungen der Mischung, der wir ausgesetzt sind, zu bewerten. Es würde zu lange dauern und zu viele Ressourcen in Anspruch nehmen, jede Kombination zu testen. Man kann entweder gar nichts tun oder nach dem „Vorsorgeprinzip“ vorgehen und die Chemikalien vom Markt nehmen, die wahrscheinlich am schädlichsten sind, angefangen mit denjenigen, die persistent und bioakkumulativ sind. Die REACH-Gesetzgebung schlägt vor, Gruppen von Chemikalien zu überprüfen und bestimmte Gruppen als gesundheitsschädlich einzustufen, ohne die direkten Auswirkungen jeder einzelnen Chemikalie nachweisen zu müssen [Howard, 2008].

Hormesis, ein biologischer Effekt

Ein Hauptproblem bei der Beurteilung von Umweltgefahren ist die Extrapolation von Daten. Ergebnisse müssen nicht nur von Toxizitätsstudien an Tieren extrapoliert werden, sondern auch von den sehr hohen Dosen, die normalerweise in Tierexperimenten verwendet werden auf die sehr geringen Dosen, die für die menschliche Exposition charakteristisch sind. Beide Arten der Extrapolation bergen einen hohen Unsicherheitsfaktor [Calabrese, 2004].

Die Beziehung von Dosis und Reaktion ist der wichtigste Aspekt in der Toxikologie. Bei Karzinogenen ist man der Meinung, dass das Risiko direkt proportional zur Exposition steht und dass es infolgedessen keinen sicheren Grad der Exposition gibt. Diese sog. lineare Dosis-Wirkungsbeziehung ohne Schwellenwert (LNT-Modell, siehe Abb. 12) wurde das Standardmodell zur Beurteilung der Gesundheitsrisiken chemischer Karzinogene und Strahlung in vielen Ländern. Für Nicht-Karzinogene nimmt man an, dass es eine Schwellenwertdosis gibt, unter der es kein Schädigungsrisiko gibt [Calabrese, 2004].

Figure 1

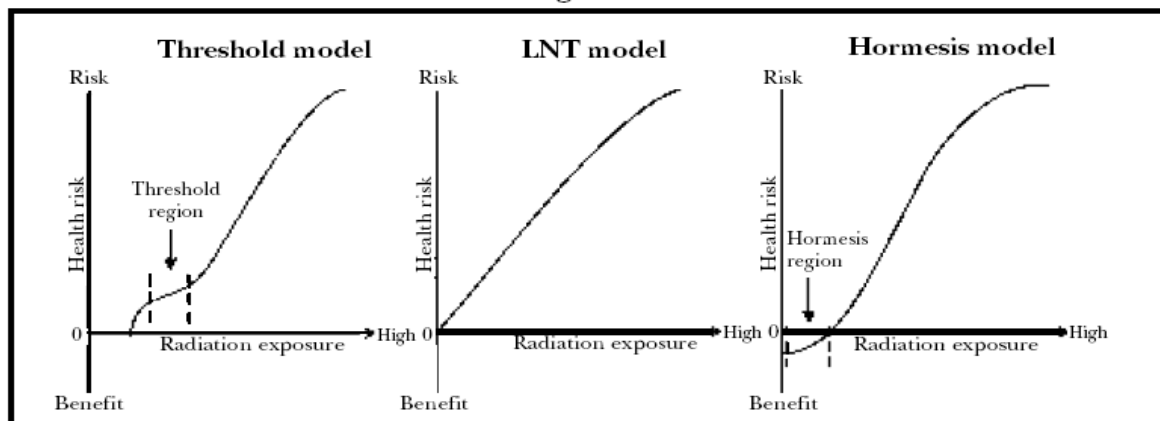


Abb. 12 Verschiedene Modelle von Dosis-Wirkungs-Kurven [Flynn & MacGregor, 2002]

Die Annahme, dass es eine lineare Beziehung zwischen Dosis und Reaktion gibt, ignoriert die Tatsache, dass unser Körper und unsere Zellen Mechanismen entwickelt haben, um schädliche Chemikalien zu entgiften – tatsächlich können niedrige Dosen sogar günstige Reaktionen auslösen. Diese sog. hormetischen Dosis-Reaktionen sind häufiger als das traditionelle Schwellenwertmodell. Besonders wichtig dabei ist, dass sich die hormetische Dosis-Reaktion in der beobachtbaren Zone experimenteller Daten abspielt, was bedeutet, dass man sich auf ein verifizierbares Dosis-Reaktionsmodell verlassen könnte und nicht von unverifizierbaren Extrapolationen von an Tieren gewonnenen Daten abhängig wäre [Calabrese, 2004].

Wann eine Exposition stattfindet, genauso wie die *Rate*, mit der die Dosis aufgenommen wurde, die *gleichzeitige Exposition gegenüber anderen Chemikalien* und der *Ernährungs- und Gesundheitszustand* können allerdings sogar wichtiger sein als die Gesamtmenge der Dosis in Bezug auf den biologischen Einfluss irgendeiner Exposition. Der Vorschlag, dass “günstige” hormetische Reaktionen in die Risikobeurteilung aufgenommen werden sollten, missachtet einige bewährte Prinzipien: 1) Die Empfindlichkeit variiert im Laufe des Lebens und in vielen Fällen kann der Zeitpunkt der Exposition wichtiger sein als die Dosis; 2) Individuelle Reaktionen reichen von äußerst empfindlicher Anfälligkeit bis zu Unempfindlichkeit aufgrund genetischer Heterogenität und Unterschiede bzgl. des Gesundheitszustands und 3) Expositionen im wirklichen Leben finden nicht gegenüber einzelnen Substanzen statt, sondern gegenüber Mischungen an Giftstoffen, die mit dem Ernährungszustand des Wirtsorganismus und anderem interagieren können. Darüberhinaus wirken sich viele Verbindungen auf dieselben Target-Gewebe über ähnliche Mechanismen der Toxizität aus [Axelrod et al., 2004].

Als Beispiel für Chemikalien, die sich in geringen Dosen günstig auswirken können, führen Verfechter der Hormesis die sehr häufige Pestizidfamilie der Organophosphate (OPs) an. Die OPs und verwandte Pestizide beinhalten die Mehrzahl der Cholinesterase-Inhibitoren. Um toxische Abbauprodukte der OPs zu metabolisieren, ist das Enzym Paraoxonase (PON) essentiell. Menschen mit einem überdurchschnittlich hohen PON-Spiegel aufgrund genetischer Polymorphismen metabolisieren OPs schneller [Hulla et al., 1999]. Babies, die nicht die Menge eines Erwachsenen an PON bis zu einem Alter von ca. 2 Jahren produzieren, sind besonders empfindlich gegenüber OPs [Ecobichon & Stephens, 1973; Chen et al., 2003]. Alkohol- und Zigarettenkonsum, bestimmte Medikamente beeinflussen ebenfalls die PON-1-Aktivität [Wang et al., 2004; Gouedard et al., 2003]. In ähnlicher Weise variiert die Aktivität eines weiteren für die OP-Detoxifikation wichtigen Enzyms, der Malaoxonase, bis zum Siebenfachen – und dieser Wert berücksichtigt nicht die Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern [Sams & Mason, 1999]. Differenziert betrachtet, sind Organophosphate als Beispiel für Hormesis nicht geeignet [Axelrod et al., 2004].

Eine immer öfter zitierte Definition der Hormesis betrachtet das Phänomen als eine adaptive und universelle Reaktion [Calabrese & Baldwin, 2002]. Befürworter dieser Definition treten dafür ein, dass die Art und Weise, wie Standards in Bezug auf die Kontrolle und Entfernung von Umweltschadstoffen gesetzt werden, geändert werden muss [Calabrese & Baldwin, 2003; Calabrese, 1995; Calabrese & Baldwin, 2003a], und argumentieren, dass die grundsätzliche Annahme gelten sollte, dass bei sehr geringen Dosen, die Exposition gegenüber Chemikalien einen „stimulierenden“ Effekt hat und dass dies ein positiver Effekt in der Mehrzahl der Fälle ist [Calabrese & Baldwin, 2003]. Das Texas Institute for Advancement of Chemical Technology (TIACT) [Calabrese & Baldwin, 2003a] eine “Non-Profit-Organisation, die sich der Förderung chemischer Technologie über eine informierte Öffentlichkeit widmet”, vertritt folgende Meinung: Die wissenschaftliche Akzeptanz der Hormesis mit ihrem möglichen Nutzen bzgl. Expositionen gegenüber geringen Dosen könnte zu keinem günstigeren Zeitpunkt als jetzt kommen, wo Umweltschützer und andere das Verbot von immer mehr Chemikalien for-

dern, wie z. B. Chlorkohlenwasserstoffen, um Expositionen gegenüber geringen Dosen zu vermeiden. Weiters würde das Paradigma niedriger Exposition es der Gesellschaft ermöglichen, die Vorteile vieler Chemikalien, die in der Vergangenheit verboten wurden oder in der Zukunft verboten werden könnten, gefahrlos zu nutzen [Texas Institute for Advancement of Chemical Technology, 1998] [Axelrod et al., 2004].

Eine der Schwierigkeiten toxikologischer Forschung ist es, allgemein gültige Prinzipien zu finden, die den Auswirkungen der Giftstoffexposition auf biologische Systeme zugrunde liegen. Diese würden dazu beitragen, physiologische Effekte von Chemikalien, die in unsere Umwelt eingebracht wurden, schnell beurteilen zu können [Li et al., 2007].

In der folgenden Studie wurde ein bis jetzt unbekannter Regulationsweg, auf dem chemisch unterschiedliche Giftstoffe konvergieren – in umweltrelevanten Expositionsmengen – und die Funktion von Vorläuferzellen des in Entwicklung befindlichen zentralen Nervensystems beeinträchtigen, entdeckt. Es wurde herausgefunden, dass die Fähigkeit geringer Mengen von Methylquecksilber, Blei und Paraquat (wobei sich alle drei chemisch unterscheiden), Vorläuferzellen zu oxidieren, das Enzym Fyn kinase aktiviert. Das aktivierte Fyn aktiviert dann ein weiteres Enzym (c-Cbl), das spezifische Proteine modifiziert – Rezeptoren, die für die Teilung und das Überleben von Zellen benötigt werden, um den Abbau des Proteins zu initiieren. Durch das Verstärken des Abbaus dieser Rezeptoren wird ihre Signalfunktion stromabwärts unterdrückt. Die Analyse der Methylquecksilber-Exposition während des Entwicklungsstadiums lieferte den Beweis dafür, dass derselbe Weg in vivo durch umweltrelevante Giftstoffmengen aktiviert wurde. Die außerordentliche Empfindlichkeit von Vorläuferzellen gegenüber niedrigen Giftstoffmengen und die Entdeckung des Redox/Fyn/c-Cbl-Weges als ein Mechanismus, durch den eine geringfügige Zunahme des Oxidationsstatus merklich die Zellfunktion ändern kann, lassen ganz neue und spezifische Wege entstehen, auf denen die Exposition gegenüber chemisch unterschiedlichen Giftstoffen die normale Entwicklung stören könnte. Zusätzlich ist es wahrscheinlich, dass diese Prinzipien eine breite Anwendbarkeit für das Verständnis der Regulation der Zellfunktion aufgrund von Änderungen des Redox-Gleichgewichts, unabhängig davon wie diese zustande kommen, haben [Li et al., 2007].

Wenn die strukturelle Diversität verschiedener und potentieller Giftstoffe bedeutet, dass jeder einzelne über besondere Mechanismen wirkt, dann kreiert das eine potentiell unlösbare Herausforderung bei der Entwicklung von Prüfungsmethoden für die schätzungsweise 80.000 bis 150.000 Chemikalien, für die es wenig oder keine toxikologische Information gibt. Der in dieser Studie entdeckte Regulationsweg ist aus diesem Grund besonders wertvoll, da er ein effizientes Instrument liefert, verschiedene Chemikalien schnell zu analysieren [Li et al., 2007].

Ein Effekt der Giftstoffexposition, der bei vielen chemisch unterschiedlichen Substanzen häufig vorkommt, ist die Fähigkeit dieser Wirkstoffe, Zellen stärker zu oxidieren. Zu diesen Substanzen zählen Methylquecksilber (MeHg; z. B., [Yonaha et al., 1983; Sarafian & Verity, 1991; Shanker & Aschner, 2003; Ali et al., 1992; Thompson et al., 2000], Blei [Pb] [Thompson et al., 2000; Ding et al., 2000; Hsu et al., 1997; Ercal et al., 1996], und Organozinnverbindungen [Yonaha et al., 1983; Sarafian & Verity, 1991; Ali et al., 1992; Stahnke & Richter-Landsberg, 2004; Jenkins & Barone, 2004]), Cadmium [Fowler et al., 2004; Souza et al., 2004] und Arsen [Fowler et al., 2004; Hei & Filipic, 2004]. Äthanol-Exposition ist ebenfalls mit oxidativem Stress assoziiert [McDonough, 2003], wie auch die Exposition gegenüber einer ungleichen Auswahl an Agrarchemikalien [Abdollahi et al., 2004], inkl. Herbiziden (z. B. Paraquat [Suntres, 2002; Smith et al., 1978]), Pyrethroiden [Giray, 2001; Gupta, 1999; Kale et al., 1999] und Organophosphat- und Carbamat-Cholinesterase-Inhibitoren [Gultekin,

2000; Gupta, 2001; Akhgari et al., 2003; Banerjee et al., 1999; Ranjbar et al., 2002] [Li et al., 2007].

Oxidative Regulation ist ein zentraler Modulator normaler physiologischer Funktion. Oxidativer Stress entsteht, wenn schädliche freie Radikale oder andere "Pro-Oxidantien" den Anti-Oxidantien-Mechanismus der Zelle überwältigen und dabei die normale Funktion stören. Obwohl die Zunahme des oxidativen Status in einer Zelle in Zusammenhang mit ihren nachteiligen Auswirkungen (insbesondere der Induktion des Zelltods oder der Zellalterung) eingehend untersucht wurde, haben mehrere Studien gezeigt, dass Änderungen des Redox-Status, die nicht mehr als 15 – 20 % betragen, bei der Regelung so normaler zellulärer Prozesse wie Signaltransduktion, Teilung, Differenzierung und Transkription entscheidend sein können [Noble et al., 2005; Nathan, 2003; Droge, 2006; Cerdan et al., 2006; Squier, 2006]. Weiters sagen in-vitro-Analysen bisher unbekannte Effekte der MeHg-Exposition, die 90 % unter der Dosis lag, die bisher als niedrig angesehen wurde, während der Entwicklungsphase erfolgreich voraus. So geringe Mengen an Methylquecksilber wie 20 nM (äquivalent zu vier Teile in einer Milliarde Teile) verursachten einen 25 %-igen Abfall der Zellen, die eine Zellteilung durchmachten. Jedes Jahr wird Methylquecksilber im Nabelschnurblut von 600.000 Babies in Mengen gefunden, die jenen, die diese Effekte bewirkten, glichen oder darüber lagen [Li et al., 2007].

Unzureichend untersucht wurde bisher, wie empfindlich das ausgereifte Nervensystem auf Umweltgifte reagiert. Im Zusammenhang mit Bleibelastung wurde bei Affen, die in den ersten 400 Tagen nach der Geburt Kontakt mit Blei hatten, festgestellt, dass diese 23 Jahre danach größere Mengen an APP mRNA, APP (amyloid precursor protein) und A β , einem amyloidogenem Produkt, exprimierten und übermäßig viel Plaque aufwiesen (unpublizierte Untersuchungsergebnisse). Während der Bleiexposition lagen die Bleiwerte im Blut dieser Tiere bei 19-26 $\mu\text{g}/\text{dl}$ und waren somit geringfügig höher als die 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$, die vom CDC (Centre for Disease Control and Prevention) als für den Menschen ungefährlich betrachtet werden [Rice, 1992]. Diese biochemischen und molekularen Änderungen legen nahe, dass Primaten die Expression von Genen, die mit der Amyloidgenese im späteren Leben in Zusammenhang stehen, als Reaktion auf Blei-Exposition während der Entwicklungsphase verstärken. Betrachtet man diese Ergebnisse bei Primaten in Bezug auf umweltrelevante Konzentrationen beim Menschen, rechtfertigen diese weitere Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen Blei-Exposition und Amyloidgenese [Zawia & Basha, 2005].

6.12 Wechselwirkungen zwischen Mensch und Ökosystem; mit besonderem Bezug auf Entwicklungsländer

Die menschlichen Einflüsse auf das Ökosystem durch Nutzung und Übernutzung sind unübersehbar und gehören zu unserem Alltagsbild. Dabei büden wir der Umwelt industrielle Verschmutzung, Abfall- und Schadstoffe auf. Entwicklungen der letzten Jahrzehnte zeigen, dass der gesamte Planet Erde indirekt über die anthropogene Klimaerwärmung betroffen ist. Der Druck des Menschen auf die natürliche Umwelt ist heute – aufgrund des weltweiten Bevölkerungswachstums und intensivierter wirtschaftlicher Aktivitäten – so groß, dass viele der biophysischen und ökologischen Systeme der Welt beeinträchtigt werden. Beispiele dieser globalen Umweltveränderungen inkludieren Klimawandel, Süßwassermangel, Verlust an Biodiversität (mit nachfolgenden Änderungen für das Funktionieren von Ökosystemen) und Erschöpfung der Fischerei [McMichael et al., 2008].

“Wir müssen zuerst die Armut an der Wurzel bekämpfen, bevor wir uns um die Umwelt kümmern können!” “Im Gegenteil: die zunehmenden Umweltschäden sind die Hauptursache für

Armut!“ Beide Seiten haben bis zu einem gewissen Ausmaß Recht. Auch haben alle das gleiche Ziel, Armut dauerhaft zu reduzieren. Die Umwelt ist für den Lebensunterhalt äußerst wichtig. Sobald wir begreifen, dass „die Umwelt“ Boden bedeutet – um Nahrung wachsen zu lassen; Wasser – um zu trinken, zu waschen und Felder zu bewässern; Luft zum Atmen und eine Unmenge an natürlichen Nahrungs- und medizinischen Produkten, wird klar, dass „die Umwelt“ schützen tatsächlich bedeutet, die Produktion von Nahrungsmitteln zu sichern; den Lebensunterhalt zu erhalten und die Gesundheit zu schützen. Der Abbau von Armut, wirtschaftliches Wachstum und der Schutz lebenserhaltender Umweltressourcen sind deshalb untrennbar miteinander verbunden. Armut zu reduzieren, impliziert, die zugrunde liegenden Ursachen in Angriff zu nehmen, zu erkennen, dass die Armen ein aktiver Teil der Lösung sowohl der Entwicklungs- als auch der Umweltprobleme sind [OECD, 2001].

Um Grundbedürfnissen der Menschen wie Nahrung, Wasser und Gesundheit nachzukommen, müssen Umweltressourcen nachhaltig genutzt werden. Weltweit hungern 854 Mio. Menschen [Welthungerhilfe, 2008]. In Asien und Lateinamerika haben 20 Prozent der städtischen Bevölkerung keinen Zugang zu Wasser bzw. zu Abwasser. In Afrika sind es sogar 40 Prozent. 70 Prozent des gesamten vom Menschen aus Flüssen und aus der Erde geförderten Wassers werden für landwirtschaftliche Zwecke verbraucht, die Tendenz ist steigend. Die Frage des Wassermanagements ist somit eng verflochten mit Fragen der Ernährungssicherung. Etwa ein Sechstel der Weltbevölkerung ist in semi-ariden Gebieten zuhause und muss seine Grundnahrungsmittelproduktion an geringe Niederschläge bei hoher Niederschlagsschwankung anpassen [MenschenRecht Wasser, 2008]. Die größte Herausforderung für die Landwirtschaft ist die Klimaveränderung und die Ausbreitung der trockenen Regionen, Wasser wird ein immer knapperes und kostbareres Gut [MenschenRecht Wasser, 2008].

Im Gegensatz zu einheimischen Getreidesorten braucht Hohertragssaatgut, das im Zuge der Grünen Revolution in Ländern wie Indien und China eingeführt wurde, sehr viel Wasser. In wasserarmen Regionen war die Nutzung solcher Varietäten daher nur durch Einsatz moderner Pumpsysteme möglich. Die Verfügbarkeit von Wasser hängt davon ab, ob sich die Wasserquellen regenerieren können und nur innerhalb der Grenzen ihrer Regenerationsfähigkeit genutzt werden. Sobald die Entwicklungsphilosophie die gemeinschaftliche Wasserbewirtschaftung untergräbt und Technologien fördert, die den Wasserkreislauf verletzen, ist Knappheit die unausweichliche Folge. Die Vielfalt an Ökosystemen hat eine große Vielfalt von Kulturen und Wirtschaftsweisen hervorgebracht. Aride Gebiete wurden für Viehzucht genutzt, halbaride für Trockenlandwirtschaft mit schonenden Bewässerungssystemen. Der Einsatz von Motorpumpen ließ in kaum zwei Jahrzehnten riesige Flächen erstklassigen Ackerlands vertrocknen, galt aber dennoch als produktiver als die traditionellen Techniken wie das persische Schöpfrad, das die Zukunft der Landwirtschaft jahrhundertlang gesichert hatte [Shiva, 2005].

Gentechnik wird als die zweite Grüne Revolution bezeichnet. Es wird daran gearbeitet, durch gentechnische Eingriffe trockenresistente Sorten herzustellen, die wenig Wasser verbrauchen. Das Argument, die Wasserkrise ließe sich mit den Mitteln der Gentechnik beheben, blendet jedoch zwei wichtige Sachverhalte aus. Zum einen haben die Bauern in dürregefährdeten Regionen bereits Tausende von trockenresistenten Sorten gezüchtet, die allerdings der Grünen Revolution zum Opfer gefallen sind. Zum anderen ist Trockenresistenz ein komplexes, durch zahlreiche Gene bedingtes Merkmal, und die Gentechniker haben es bislang nicht geschafft, Pflanzen mit dieser Eigenschaft herzustellen. In Wirklichkeit werden die gentechnisch manipulierten Sorten, die in Laboratorien oder Freilandversuchen derzeit erprobt werden, die Wasserkrise der Landwirtschaft weiter verschärfen. Bei Monsantos herbizidresistentem Round-Up-Ready-Saatgut für Soja und Mais zeigte sich als Folgewirkung zum Beispiel Bodenerosion. Wenn Monsantos Round-Up-Herbizid sämtliche Bodendeckfrüchte vernichtet haben

wird, werden die Soja- und Maisfelder der tropischen Sonne und dem Regen schutzlos ausgeliefert sein [Shiva, 2005].

Um die Konsequenzen von Ökosystemveränderungen für das menschliche Wohlergehen zu erfassen und eine wissenschaftliche Grundlage für den Erhalt und die nachhaltige Nutzung dieser Systeme zu finden, wurde im Jahr 2000 das Millennium Ecosystem Assessment von Kofi Annan, dem damaligen UN-Generalsekretär, ins Leben gerufen (siehe auch Kap. 6.3). Die Gesundheit des Menschen ist sowohl ein Produkt als auch eine Determinante des Wohlbefindens. Änderungen bei der Versorgung mit Nahrung, Wasser, Heilpflanzen und Zugang zu neuen Medikamenten und Änderungen bei der Regelung von Dienstleistungen, die die Luftqualität, die Wasserqualität, den Umgang mit Krankheit und die Müllentsorgung beeinflussen, haben auch sehr starken Einfluss auf die Gesundheit. Änderungen in Bezug auf kulturelle Dienstleistungen können starken Einfluss auf Gesundheit haben, da sie spirituelle, ästhetische und der Erholung dienende Möglichkeiten beeinflussen und diese dann wieder sowohl den körperlichen als auch emotionalen Status beeinflussen. Die Wohlhabenden können Substitutionen für einige Ökosystem-Leistungen für die Gesundheit (wie etwa Heilpflanzen oder Wasserqualität) kaufen, aber sie sind empfindlicher bzgl. Änderungen, die die Luftqualität betreffen. Im Folgenden werden einige Beispiele angeführt [Millennium Ecosystem Assessment, 2005].

Ernährung: Im Jahr 2000 war in den ärmsten Ländern über ein Viertel der Belastung durch Krankheiten der Unterernährung von Müttern und Kindern zuzuschreiben. Weltweit ist Unterernährung für beinahe 10 % der globalen Belastung durch Krankheiten verantwortlich (R16.1.2). Lt. Modellrechnung werden sich bis zum Jahr 2030 zwei "Hunger-Hotspots" bilden: in Südafrika und in Südasien. Durch einen Temperaturanstieg um durchschnittlich nur ein Grad werden die Niederschlagsmengen in diesen Regionen stark abnehmen, und die Ernteerträge immer weniger werden [Lobell et al., 2008].

Wasser und sanitäre Einrichtungen: Die Belastung durch Krankheiten aufgrund mangelhaften Wassers, sanitärer Einrichtungen und Hygiene beträgt insgesamt 1,7 Millionen Tote und führt zum Verlust von 54 Millionen gesunden Lebensjahren jährlich. Zusammen mit sanitären Einrichtungen sind die Wasserverfügbarkeit und -qualität als bedeutende Risikofaktoren für infektiösen Durchfall und andere schwerwiegende Erkrankungen wohl anerkannt. Ungefähr 1,1 Milliarden Menschen haben keinen Zugang zu sauberem Trinkwasser und über 2,6 Milliarden haben keinen Zugang zu sanitären Einrichtungen. Weltweit werden die wirtschaftlichen Kosten der Verschmutzung der Küstengewässer auf jährlich US-\$ 16 Milliarden geschätzt, hauptsächlich aufgrund der Auswirkungen auf die Gesundheit des Menschen [siehe Millennium Ecosystem Assessment]. Bei einer Konferenz von AIDS-Forschern sagte der kanadische Wissenschaftler Joseph Decosas, ein imaginäres Glas Wasser hochhaltend: „Wenn die Lösung für AIDS darin bestünde, allen Menschen auf der Welt ein Glas sauberes Wasser zu verschaffen, dann wären wir dazu nicht in der Lage. Wir sind nicht einmal im Stande, dafür zu sorgen, dass Kinder nicht mehr an einfachem Durchfall sterben, indem wir sie mit sauberem Trinkwasser versorgen.“ [Garrett, 2003] Infolge der Klimaerwärmung werden aber auch Industriestaaten nicht von Wasserknappheit verschont bleiben – etwa die westlichen Staaten der USA oder der Mittelmeerraum [Lobell et al., 2008].

Durch Krankheitserreger übertragene Erkrankungen: Maßnahmen, um durch Krankheitserreger übertragene Erkrankungen zu reduzieren, haben zu bedeutenden gesundheitlichen Vorteilen geführt und helfen, wichtige Entwicklungserschwernisse in armen Regionen zu erleichtern. Durch Krankheitserreger übertragene Erkrankungen verursachen ungefähr 1,4 Millionen Todesfälle pro Jahr, hauptsächlich aufgrund der Malaria in Afrika. Diese Infektionen sind sowohl eine Auswirkung von als auch eine Ursache für Armut. Die Verbreitung einer Anzahl von Infektionskrankheiten scheint zuzunehmen, und Umweltveränderungen wie z. B. Entwal-

dung, Dammbauten, Straßenbau, landwirtschaftliche Umwandlung und Verstädterung sind in vielen Fällen beitragende Faktoren [siehe Millennium Ecosystem Assessment]. Klimaerwärmung ist ein weiterer Faktor. Selbst kleine Temperaturerhöhungen können zu einem enormen Anstieg der Zahl an Malaria-Erkrankungen führen. Lt. Modellrechnung kann ein dreiprozentiger Anstieg der Durchschnittstemperatur innerhalb eines Jahres dazu führen, dass im folgenden Jahr 30 bis 40 Prozent mehr Mücken ausschlüpfen. In den Hochebenen Ostafrikas hat sich seit 1970 die Durchschnittstemperatur um 0,5 Grad Celsius erhöht, was – neben anderen Faktoren wie veränderter Landnutzung und zunehmender Resistenz gegenüber Malaria-Medikamenten – die gestiegene Zahl an Malaria-Patienten in der Region erkläre [Khamsi, 2006]. Außerdem breiten sich die Malaria-Gebiete aus. Zurzeit leben 45 % der Weltbevölkerung in Malaria-Gebieten, in zehn Jahren sollen es 60 % sein. So tritt Malaria in immer mehr afrikanischen Städten auf, die bisher als malariafrei galten, und auch in Gebirgen bis zu 2800 Metern Höhe kommt Malaria inzwischen vor [Armstrong, 2008]. In Folge der Klimaveränderung wird es in Afrika zu anhaltenden Dürren und Missernten kommen, die zu einer vermehrten Landflucht führen. Es wird befürchtet, dass es im Zuge dessen vermehrt zu HIV-Infektionen kommen wird, da in den Städten das Infektionsrisiko höher sei. Außerdem sind unterernährte Menschen besonders infektionsanfällig [McMichael, 2008]. In Europa könnten sich Infektionen, die es bisher nur in den tropischen und subtropischen Regionen gibt, ausbreiten. Z. B. das West-Nil-Fieber, deren Überträger, die Tigermücke, inzwischen im südlichen Europa heimisch ist. Im vergangenen Jahr hat es bereits eine lokale Epidemie in Norditalien gegeben, bei der über 100 Menschen erkrankten [Armstrong, 2008].

Medikamente: Die Nutzung von Naturprodukten in der pharmazeutischen Industrie hat dazu geneigt, stark zu fluktuieren, wobei die Suche pharmazeutischer Firmen nach Heilpflanzen im Allgemeinen abnahm. In der Geschichte wurden die meisten Arzneimittel aus Naturprodukten hergestellt. Sogar am Ende des 20. Jahrhunderts waren ca. 50 % der verschriebenen Medikamente ursprünglich in Pflanzen entdeckt worden. Naturprodukte werden weiterhin aktiv bei der Erforschung von Arzneimitteln genutzt. Heilpflanzen spielen weiterhin in vielen Teilen dieser Welt eine wichtige Rolle im Gesundheitssystem. Eine subglobale Schätzung des MA in den Feuchtgebieten des Mekong identifizierte mehr als 280 medizinisch wichtige Pflanzenarten, von denen 150 noch regelmäßig verwendet werden. Heilpflanzen haben allgemein in ihrer Verfügbarkeit abgenommen aufgrund übermäßiger Ernte und Habitatverlust [siehe Millennium Ecosystem Assessment].

Auch andere Organismengruppen können potentiell für den Menschen von medizinischem Nutzen sein. Es folgen einige Beispiele, denen gemein ist, dass einige ihrer Arten vom Aussterben bedroht sind bzw. bereits ausgestorben sind oder noch gar nicht entdeckt wurden. Die Larven des *südlichen Magenbrüterfrosches* (*Rheobatrachus*) entwickeln sich im Magen des Froschweibchens, wo sie normalerweise – bei anderen Tieren – durch Enzyme und Säure verdaut würden. Vorstudien zeigten, dass die Froschjungen eine Substanz oder evtl. mehrere Substanzen produzierten, die die Säure- und Enzymsekretion verhinderten. Weitere Forschungen hätten zu neuen Erkenntnissen bei der Behandlung von Magengeschwüren, an denen 25 Millionen Menschen allein in den Vereinigten Staaten leiden, führen können. Die Studien konnten nicht fortgeführt werden, da beide *Rheobatrachus*-Arten ausstarben. *Amphibien* produzieren eine ganze Reihe neuartiger Substanzen inkl. Pumiliotoxinen, die zu Medikamenten führen könnten, die Herzkontraktionen stärken und so bei der Behandlung von Herzkrankheiten nützlich sein könnten, oder auch inkl. Alkaloiden, die Ausgangspunkt neuartiger Schmerzmittel und antibakterieller Verbindungen sein könnten. Aus *Gymnospermen*, zu denen auch Kiefern und Föhren zählen, wurden bereits mehrere Pharmazeutika, z. B. das Krebsmittel Taxol, isoliert. *Kegelschnecken* können zwischen 70.000 und 140.000 verschiedenen Peptidverbindungen produzieren. Eine Verbindung, bekannt als Zikonotide, hält man für 1000-mal wirksamer als Morphin, und in klinischen Versuchen trug sie wesentlich zur

Schmerzlinderung von Krebs- und AIDS-Patienten im fortgeschrittenen Stadium bei. Aus dem Blut von *Pfeilschwanzkrebsen* wurden mehrere Peptidklassen isoliert, die offensichtlich eine ganze Reihe von Bakterien abtöten können. Ein Peptid wurde zu der Verbindung T140 weiterentwickelt, die an den Rezeptor bindet, der dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) den Zugang zu den Immunzellen des menschlichen Körpers ermöglicht. T140 verspricht auch die Ausbreitung gewisser Krebserkrankungen wie Leukämie, Prostata- und Brustkrebs zu hemmen, und könnte möglicherweise rheumatoide Arthritis behandeln [UNEP, 2008].

Verschiedene Änderungen von Ökosystemen können die Häufigkeit von Krankheiten über eine Reihe von Mechanismen beeinflussen. Krankheit/Ökosystem-Beziehungen, die am besten diese biologischen Mechanismen veranschaulichen inkludieren die folgenden Beispiele:

- Dämme und Bewässerungskanäle liefern ein ideales Habitat für Schnecken, die als Zwischenwirt für Bilharziose dienen; bewässerte Reisfelder erhöhen die Ausdehnung der Fläche für die Moskito-Fortpflanzung, was das Risiko der Ansteckung mit durch Mosquitos übertragene Krankheiten wie Malaria, lymphatische Filariose, Japanische Enzephalitis und Rift-Valley-Fieber erhöht.
- Entwaldung hat das Malariarisiko in Afrika und Südamerika erhöht, indem das Habitat, das für Malaria übertragende Mosquitos geeignet ist, vergrößert wurde.
- Natürliche Systeme mit erhaltener Struktur und Charakteristika widerstehen im Allgemeinen der Einführung von invasiven menschlichen und tierischen Pathogenen, die menschliche Migration und Besiedelung mit sich bringen. Das scheint der Fall zu sein bei Cholera, viszeraler Leishmaniose und Bilharziose, die sich im Waldökosystem Amazoniens nicht festsetzen konnten.
- Unkontrollierte Urbanisation im Waldökosystem wurde in Zusammenhang gebracht mit durch Mosquitos übertragene Viren (Arboviren) im Amazonas und mit lymphatischer Filariose in Afrika. Tropische Stadtgebiete mit schlechten Wasserversorgungssystemen und einem Mangel an Unterkünften fördern die Übertragung von Dengue-Fieber.
- Es gibt Hinweise dafür, dass Habitatfragmentation mit nachfolgendem Biodiversitätsverlust das Vorkommen von Bakterien in Zecken, die Borreliose in Nordamerika verursachen, erhöht.
- Massentierhaltung, die subtherapeutische Dosen an Antibiotika einsetzt, hat zum Auftreten von Antibiotika-resistenten Bakterienstämmen von Salmonellen, Campylobacter und Escherichia coli geführt. Die Praxis überfüllter und gemischter Viehbestände wie auch der Handel mit Bushmeat kann den interspezifischen Wirtswechsel von Krankheitserregern erleichtern, was zu gefährlichen neuartigen Pathogenen wie etwa SARS und neuen Influenzastämmen führt [siehe Millennium Ecosystem Assessment].

Für die meisten afrikanischen Länder haben Infektionskrankheiten eindeutig Priorität in der medizinischen Versorgung, mit HIV/AIDS, Malaria und Tuberkulose als die größten Gesundheitsbelastungen. Aber in vielen anderen Entwicklungsländern verlagert sich das Krankheitsmuster zunehmend in Richtung multifaktorieller „Lebensstil“-Krankheiten wie z. B. Krebs, Herzkrankheiten und Diabetes. China, Malaysia und Thailand z. B. befinden sich in einer Übergangsphase und leiden unter einer doppelten Belastung sowohl aufgrund übertragbarer als auch lebensstilbedingter Krankheiten [WHO, 2002a].

Über den Einsatz von Gentechnik in Entwicklungsländern

Die gesundheitliche Hauptbürde der Menschen in Entwicklungsländern sind Infektionskrankheiten wie z. B. Malaria. Ein mögliches Einsatzgebiet der Gentechnik wird wie folgt beschrieben. Der Malaria-Erreger (Plasmodien) braucht Stechmücken für seinen sexuellen Vermeh-

rungszyklus. Anfangs wurden diese vor allem mit dem Insektengift DDT bekämpft. Nun ist es gelungen, Stechmücken genetisch so zu verändern, dass sich die Malaria-Erreger in den Insekten nicht vermehren können. Solche transgenen Stechmücken haben zudem einen Überlebensvorteil im Vergleich zu nicht veränderten Stechmücken, da sie sich viel besser als diese vermehren. Allerdings steht noch der Beweis aus, dass sich solche Insekten nicht so verändern, dass sie das Ökosystem durcheinander bringen [Leiner, 2007].

Ein anderes weites Einsatzgebiet sind gentechnische Labortests. Gegenwärtig gibt es für die meisten Infektionskrankheiten Labortests mit einer annehmbaren Sensitivität und Spezifität, aber sie sind nicht verfügbar in peripheren Gesundheitszentren, die den Großteil der Bevölkerung behandeln. Die meisten der bestehenden Tests sind abhängig von der Verfügbarkeit gut ausgebildeten und betreuten Fachpersonals, sind zeitaufwendig und teuer, und sind abhängig von einer durchgehenden Versorgung mit Reagenzien und Elektrizität. Die Technologie der Nukleinsäuren-Amplifizierung, wie die Polymerase-Kettenreaktion (PCR), die winzige Mengen an DNA oder RNA in einer Probe feststellen kann, hat eine hervorragende Sensitivität und Spezifität [Mabey et al., 2004]. Das Programm "Applied Molecular Biology/Appropriate Technology Transfer" (AMB/ATT) in den frühen 90-er Jahren hat gezeigt, dass molekulare Technologien an lokale Verhältnisse und Krankheitsprioritäten in Entwicklungsländern angepasst werden können, um schneller, vielseitiger und sensibler als alternative Methoden zu sein. Darüberhinaus können sie kosteneffizient sein in Situationen, wo nur geringe Mittel vorhanden sind. Es wurde z. B. gezeigt, dass PCR-Protokolle zu einem Hundertstel der Kosten kommerziell verfügbarer Assays mithilfe unzähliger erfindungsreicher Methoden – inkl. der Vereinfachung von Protokollen, Massenherstellung von Reagenzien aus simplen Zutaten und Recycling – eingeführt werden können. In Paraguay konnte z. B. 2001 der rechtzeitige Einsatz von molekularen Bestimmungsmethoden einen Dengue-Ausbruch eindämmen [WHO, 2002a].

Formen der pränatalen Diagnostik wurden eingeführt in Nigeria, Pakistan, Kuba und Indien [Verma et al., 2003]. Es stellte sich heraus, dass pränatale Diagnostik unter Verwendung der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) bei der Diagnose von Sichelzellanämie, einer sehr schweren Krankheit verbunden mit einem hohen Grad an Mortalität und Morbidität, brauchbar ist. In Westafrika ist beinahe einer von vier Menschen Träger des Sichelzellen-Gens [Adewole et al., 1999].

Die Anstrengungen, Technologien zu entwickeln, die billig und gut angepasst sind für den Einsatz in ressourcenarmen Szenarien, sind von einem umfassenden Nutzen. Dies zu erreichen, bedeutet, jene Anwendungen zu identifizieren, die relevant sind – ob PCR-Tests zur Diagnose der Chagas-Krankheit oder Microarrays zur Identifikation anomaler Zellaktivität – und diese an die lokalen Szenarien anzupassen. Wie man diese Anwendungen zu den Armen bringt, ist eine Herausforderung; es ist eher eine Angelegenheit der Ökonomie und Politik der Gesundheitsforschung als eine der Wissenschaft eigene Qualität, die sie für die globalen gesundheitlichen Herausforderungen in weite Ferne rückt. Die richtigen politischen und wirtschaftlichen Hebel zu finden, um Fortschritte in der Genomik zum Nutzen der Entwicklungsländer umzusetzen, erfordert eine offene Untersuchung von Forschungsanreizen und -barrieren, inkl. Patenten und anderen Formen geistigen Eigentums [WHO, 2005b].

Es ist bezeichnend, dass der Bericht der National Academy of Sciences wie folgt feststellt: Unsere Interviews wiesen darauf hin, dass die Hauptgründe dafür, weshalb Projekte nicht durchgeführt wurden, technologische Möglichkeiten, Nachfrage und interne Ressourceneinschränkungen berücksichtigten, mit erwarteten Lizenzgebühren oder einem „Durcheinander“ an Rechten bzgl. Mitteln, *die nur bei jenen Projekten hervorstachen, die kommerziell weniger entwicklungsfähig waren* [Walsh et al., 2003 – Hervorhebung nur hier]. Dies bedeutet,

dass Forschung, die sich in Richtung nicht-lukrativer Märkte orientiert, inkl. Forschung, die sich mit den gesundheitlichen Bedürfnissen von Entwicklungsländern befasst, besonders anfällig ist für „durcheinander bringende“ Folgen von Behinderungen beim Zugang zu Forschungsmitteln [WHO, 2005b].

7 Mechanismen der Interaktion zwischen Genetik und Umwelt

Das Problem anzuerkennen, dass die Umwelt auf die Ausbildung eines Phänotyps Einfluss haben kann, liegt in der Schwierigkeit, die auslösenden Mechanismen zu erfassen. Aufgrund der Spezialisierung der biologischen und medizinischen Disziplinen, ging vielfach das Verständnis für komplexe Prozesse verloren. Die Trennung von innen und außen sowie von Ökologie und Entwicklung muss geändert werden [Gilbert, 2002]. Die Betrachtung des sich entwickelnden Körpers als Ökosystem, in dem Gene, Zellen, Gewebe und die Umgebung interagieren, könnte einen ersten zielführenden Ansatz darstellen [Gilbert, 2005].

Während seiner Entwicklung gibt es für ein Individuum mehrere Möglichkeiten, mit der Umwelt zu kommunizieren:

- **Regulator Neuroendokrines System:** In den meisten Fällen überwacht das Nervensystem die Umwelt und veranlasst Hormonänderungen innerhalb des Organismus. Die Hormone können das Genexpressionsmuster verändern und regulieren somit den Phänotyp.
- **Embryonaler Starter:** Umweltfaktoren können die Bildung von parakrinen Faktoren induzieren oder wirken als Teil eines parakrinen Faktorenkomplexes.
- **Transkriptionsmodulator:** Umweltfaktoren können direkt am Genom wirken, indem sie den Methylierungszustand der DNA ändern und somit bestimmen, welche Gene exprimiert werden [Gilbert, 2005].

7.1 Ebenen der biologischen Regulation

Der genetischen und medizinischen Forschung wird oft ein reduktionistischer Ansatz unterstellt. Das Postulat des genetischen Determinismus „Ein Gen => Ein Effekt“ ist jedoch nicht mehr gültig [Wilkins, 1993; Brenner et al., 1990]. Mehrere Gene können für eine Funktion spezifiziert sein (redundante Gene) oder aber ein Effekt kann durch die komplexe Interaktion zwischen Genen aber auch Proteinen und Umweltsignalen bedingt sein [Strohman, 2003].

Es können prinzipiell drei Arten oder Ebenen der Genaktivität, die bei der Determinierung komplexer Phänotypen ihre Wirkung entfalten, unterschieden werden.

1. Die erste Ebene ist monogenetisch. Sie spezifiziert den „Ein-Gen-ein-Merkmal“ Pfad. Dieser wird oft durch die Umwelt oder durch andere Gene beeinflusst, aber in einigen Fällen, wenn eine Mutation eine spezifische DNA-Sequenz mit sich bringt, wird die Umwelt als irrelevant betrachtet.
2. Die zweite Ebene ist polygenetisch, d. h. der Phänotyp wird durch viele zusammenwirkende Gene bestimmt.
3. Die dritte Ebene ist epigenetisch, was sowohl Einzel-Gen- als auch Multi-Gen-Interaktionen beinhalten kann. Epigenetik bedeutet eine Stufe der Komplexität, die über die Gen-Gen-Wechselbeziehung hinausgeht und sich auf die Wechselbeziehungen zwischen Genen, Genen und Genprodukten (Proteinen) und zwischen diesen allen und Umweltsignalen ausweitet, natürlich unter Berücksichtigung der individuellen Erfahrungen eines Organismus [Strohman, 2003].

Der epigenetische Weg spiegelt eine hohe Komplexität der Interaktionen wieder (siehe Abb. 13).

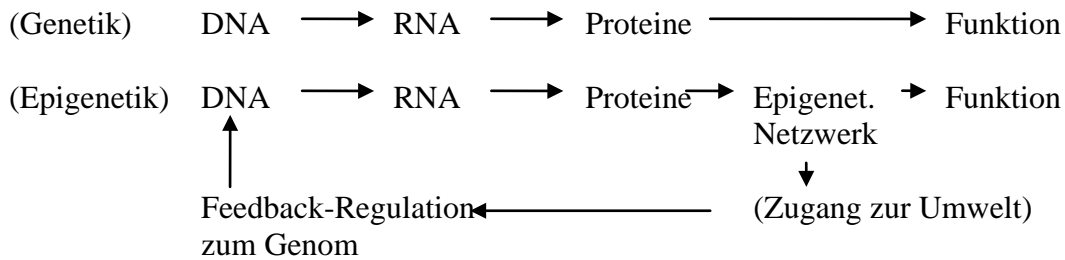


Abb. 13 Genetische und Epigenetische Regulation [Strohman, 2003]

Die Regulation über die epigenetische Ebene passiert v. a. durch Änderungen im Methylierungsmuster der DNA, DNA-bindender Proteine oder in der Chromatinstruktur. Diese Veränderungen können zu veränderten Transkriptionsmustern führen und alle Ebenen des Organismus, von zellulären bis zu komplexen psychophysiologischen Bereichen, beeinflussen. Diese Eingriffe sind durchaus vererbbar [Jablonka & Lamb, 1995].

7.2 Mechanismen der epigenetischen Regulation

Alle Zellen des menschlichen Organismus tragen dieselbe genetische Information. Damit sich Zellen differenzieren können, müssen unterschiedliche Gene an- oder abgeschaltet bzw. deren Expression reguliert werden. Zum Beispiel haben Neurone und Hepatozyten eines Individuums identische Genome auf Ebene der Nukleotidsequenz, unterscheiden sich jedoch in der Ausprägung der Genexpression, d. h. in ihrem Phänotyp [Bjornsson et al., 2004; Jiang Y. et al., 2004]. Diesen Prozess bezeichnet man generell als Genregulation. Die Prozesse der Genregulation sind vielfach nicht genetisch determiniert, sondern sehr flexibel und offen für Umweltreize. Sie sind die Werkzeuge der epigenetischen Regulation. Epigenetik ist definiert als stabile und vererbliche Veränderung der Genexpression, welche nicht auf Veränderung der DNA-Sequenz zurückzuführen ist.

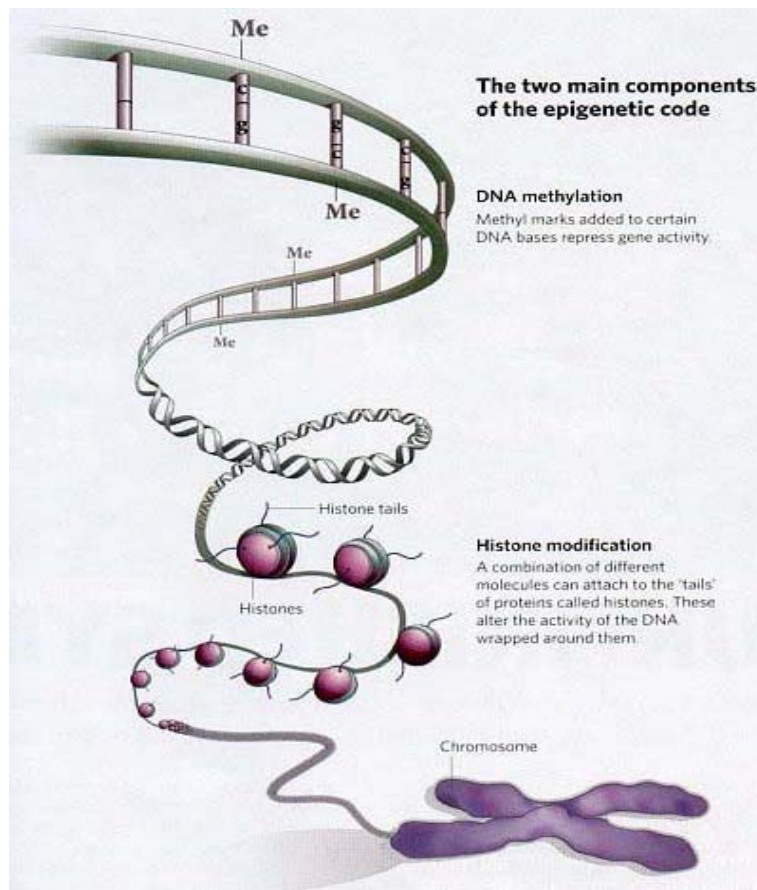


Abb. 14 Mechanismen epigenetischer Regulation: Methylierung und Histonmodifikation [<http://universe-review.ca/I10-33-epigenetic.jpg>]

7.2.1 DNA-Methylierung

Neben regulatorischen Proteinen spielt die DNA-Methylierung bei Menschen und allen anderen Säugetieren eine bedeutende Rolle. Auf eine bestimmte Base der DNA (Cytidin C) wird durch eine Methyltransferase eine Methylgruppe als Markierung angebracht. Ein spezifisches Methylierungsmuster sagt den transkribierenden Elementen der Zelle, dass dieses Gen nicht abgeschrieben werden darf [Van den Veyver, 2002]. Es ist anzunehmen, dass ein solch essentieller Prozess zu enormen Problemen führt, wenn er nicht richtig funktioniert. Menschen, deren DNA-Methyltransferasen (Dnmt3b) mutationsbedingt nicht korrekt funktionieren, haben ein abnormales Immunsystem und andere genetische Probleme (ICF Syndrom). Ähnlich gelagert ist es beim sogenannten Rett-Syndrom, wo es durch eine Veränderung des Methylgruppen-erkennenden Proteins (MeCPs) zu geistiger Zurückgebliebenheit bei jungen Mädchen kommt [Epigenetics Society].

Eine veränderte Genexpression kann sowohl durch eine zu starke Methylierung (Hypermethylierung) als auch durch Wegfallen von Methylierungsstellen (Hypomethylierung) hervorgerufen werden. Auch in fast allen Krebsarten werden aberrante Methylierungsmuster gefunden. Promotor-Hypermethylierungen v. a. von Tumorsuppressorgenen werden bei Brustkrebs und Ovarialkrebs (BRCA1-Promotormethylierungen) sowie bei klarzelligem Nierenkarzinomen und Hämangioblastomen (eher VHL-Promotormethylierungen) beobachtet. Eine Hypomethylierung von Onkogenen (Krebsgenen) kann deren Expression fördern und so zu ungehemmtem Krebswachstum führen. Gleichzeitig wird die Methylierung von Organismen aber auch eingesetzt, um Viren oder springende Gene (Transposons) abzuwehren [Epigenetics Society].

Interessant ist, dass beim Human Genome Project „übersehen“ wurde, dass es diese methylierte Base gibt. Der Zeitaufwand wäre allerdings auch enorm gewesen und hätte zu Verzögerungen

rungen geführt. Es gibt nun aber Bestrebungen diese Versäumnisse, v. a. bedingt durch die zentrale Bedeutung der Methylierung³, nachzuholen [Rakyan et al., 2004].

7.2.2 Genomisches Imprinting

Genomisches Imprinting ist ein Beispiel für eine epigenetische Regulation, welche zu einer ungleichen Expression von mütterlichen (maternalen) und väterlichen (paternalen) Allelen eines diploiden Genlocus führt [Walter & Paulsen, 2006].

Beispiele hierfür sind die vererblichen Paragangliomen. So erkrankten zum Beispiel Kinder, die eine bestimmte Mutation auf dem Chromosom fünfzehn vom Vater erben, am Prader-Willi-Syndrom, einer Stoffwechselstörung, die unter anderem zu Übergewicht und ungemindertem Wachstum führt. Wird der gleiche genetische Defekt von der Mutter geerbt, leiden die Kinder am Angelman-Syndrom und entwickeln ein ganz anderes Krankheitsbild. Laut einer im amerikanischen Wissenschaftsmagazin Science publizierte Studie sind beim Menschen etwa vierzig geprägte Gene bekannt. Rund die Hälfte ist aktiv, wenn sie vom Vater kommt. Die andere, wenn sie von der Mutter kommt [Klaffke, 2002].

Die Stilllegung erfolgt v. a. durch Methylierung. Abnormalitäten in der DNA-Methylierung solcher Allele spielen eine Rolle bei der Entstehung von angeborenen Defekten wie dem Prader-Willi Syndrom, dem Angelman's Syndrom und dem Beckwith-Wiedemann Syndrom. Es sind erste Fälle bekannt, in denen der medikamentöse Eingriff in die Prägung von Genen bei Krebspatienten Erfolg hatte. So konnten 1999 Mediziner des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York ein 13-jähriges Mädchen mit akuter Leukämie dank einer Therapie heilen, die die Prägung eines Gens veränderte [Klaffke, 2002].

Genomisches Imprinting ist vermutlich auch an Problemen bei In-vitro-Fertilisation und beim Klonen von Säugetieren beteiligt. Ein bekanntes Beispiel dafür ist das Klonschaf „Dolly“. Wenige Jahre nachdem dieses das Licht der Welt erblickte, wurde berichtet, das Tier habe Arthritis und andere Anzeichen von Alterskrankheiten. Das Tier war erbgleich mit seiner Mutter, von der nicht bekannt ist, dass sie in jungen Jahren an solchen Symptomen litt. Man nimmt an, dass dafür subtile chemische Veränderungen am Genom verantwortlich sind, die jedoch nicht die DNA-Sequenz betreffen. Diese Veränderungen bauen gewissermaßen ein Gedächtnis der Genaktivität auf, die von einer Zellgeneration an die nächste weitergegeben wird. Im Fall von Dolly heißt das: Das Erbgut jener Euterzelle, die man zum Klonen von Dolly verwendet hat, wurde womöglich nicht vollständig „reprogrammiert“. Mit anderen Worten, Dolly wurde mit einem belastenden „Rucksack“ epigenetischer Information geboren, bei natürlichen Geburten sollte dieser Rucksack jedoch (fast) leer sein [Czepel, 2005].

Eine Reihe neuerer Studien zeigte, dass Kinder, die mithilfe von Reproduktionstechnologien („assisted reproductive technologies“ ... ARTs) empfangen wurden, ein geringeres Geburtsgewicht und eine höhere Inzidenz an Tumoren im Jugendalter aufweisen [Schieve et al., 2004; Gosden et al., 2003]. Sie zeigen auch eine erhöhte Frequenz des Beckwith-Wiedemann- und Angelman-Syndroms aufgrund von Imprinting-Defekten, die bei natürlich empfangenen Kindern selten zu finden sind [Niemitz & Feinberg, 2004]. Es mehren sich die Bedenken, dass

³ Anmerkung: Die Genetik kann man als älteste Sprache betrachten, ihre Prinzipien haben erstaunlich viele Gemeinsamkeiten mit denen von Sprachen [Doerfler, 1982]. Durch die Einführung einer -CH₃ Gruppe an ein Cytidin wird die Funktion der betroffenen Nukleotidsequenz, z. B. in einem Promotor, elementar verändert. Vergleich: das Wort Achtung kehrt seinen Sinn durch eine kleine Modifikation um zu Ächtung.

durch die Umwelt induzierte epigenetische Modifikationen des Genoms während der Frühentwicklung zu einem viel größeren Spektrum an Komplikationen führen könnten, als man sich dessen gegenwärtig bewusst ist [Maher et al., 2003]. Deshalb ist es wichtig festzustellen, ob die vermehrten Reproduktionskomplika­tionen, die beim Einsatz von ART beobachtet wurden, eine direkte Folge der angewandten Verfahren sind, und/oder der natürlichen Fertilitätsprobleme, die die Patienten in erster Linie an die Klinik brachten [Marques et al., 2004] [geneimprint].

7.2.3 Histone und Chromatinstruktur

In eukaryotischen Organismen befindet sich die DNA im Zellkern entweder durch Histone (H2A, H2B, H3 und H4) stark kondensiert als Heterochromatin oder in einer besser zugänglichen Konformation als Euchromatin. Die Modifikation der Histone (Methylierung und Acetylierung) beeinflusst die Zugänglichkeit des Chromatins und somit die Genexpression (Abb. 18) [Jiang et al., 2004].

Die epigenetische Regulation kann durch Veränderung der Chromatinstruktur, sowie durch die kovalente Modifikation der DNA oder von Histonen erfolgen [Jiang et al., 2004; Bjornsson et al., 2004]. Die posttranslationale (nach der Umschreibung der RNA in ein Protein) Modifikation von Histonen (z. B. Acetylierung und Methylierung der konservierten Lysine) ist Teil der epigenetischen Regulation. Während die Acetylierung der Histone generell transkriptionell aktive, die Hypoacetylierung inaktive Regionen markiert, ist die Methylierung sowohl für transkriptionell aktive wie auch inaktive Regionen charakteristisch. Diese Modifikationen sowie auch die Phosphorylierung von Histonen, in einer Vielzahl von Kombinationen, lässt den Schluss auf einen eigenen „Histon-Code“ zu [Egger et al., 2004].

7.2.4 Transkriptionelles Silencing durch RNA

RNA, in Form von Antisense-Transkripten, nicht-kodierender RNA [Eddy, 2001] oder RNA-Interferenz (RNAi) kann zu mitotisch vererb­barem transkriptionellem „Silencing“ führen. Zum Beispiel führte die Deletion verschiedenster Komponenten der RNAi-Maschinerie in *Schizosaccharomyces pombe* zur Schädigung der Centromer-Funktion, zu einer Derepression von Transgenen in den Centromeren und zu einem Verlust der charakteristischen Methylierung in dieser Region [Egger et al., 2004]. Obwohl das RNAi-verursachte „Silencing“ für Säuger noch nicht nachgewiesen wurde, sind Antisense RNA' im Silencing von „imprinted“ Genen involviert, z. B. führte Antisense-RNA zu einer DNA-Methylierung, zu einem stabilen Silencing eines Globin-Gens und in weiterer Folge zu α -Thalassämie [Egger et al., 2004].

7.2.5 Einflüsse auf epigenetische Variationen

Faktoren, welche die epigenetische Variation beeinflussen, umfassen Umwelteinflüsse auf die Elterngeneration, das Alter, die Ernährung, zufällige epigenetische Ereignisse (de novo Ereignisse) und Umweltfaktoren (Umweltgifte), die auf die eigentliche Generation wirken [Bjornsson et al., 2004]. Die elterliche Umgebung, welche den Epigenotyp der Ei- und Samenzellen und des Embryos beeinflusst, wird selbst durch den eigenen Genotyp, sowie durch die Umwelt (z. B. Methyl-anreichernde Diät der Mutter während der Schwangerschaft) beeinflusst [Van den Veyver, 2002].

Epigenetische Kandidatenerkrankungen sind Erkrankungen, die nicht mendelisch vererbt werden. In Frage kommen solche Erkrankungen, die eine oder mehrere der folgenden Kriterien aufweisen:

- die Erkrankung tritt vorwiegend sporadisch auf,
- es besteht ein breites Spektrum im Phänotyp mit hauptsächlich unilateraler Manifestation,
- es gibt diskordante monozygotische Zwillinge.

Die aufgeführten Kriterien treffen auch für die so genannten komplexen Erkrankungen zu und diese sind in der Tat als gute Kandidaten für eine epigenetische Beteiligung anzusehen [Horsthemke, 2005].

Epigenetische Veränderungen können generell in primäre und sekundäre Epimutationen sowie in eine epigenetische Vererbung eingeteilt werden.

7.2.6 Primäre Epimutationen

Primäre Epimutationen kommen nicht nur bei “Imprintingstörungen”, sondern auch bei Tumorerkrankungen vor. Im Jahre 1983 haben A. Feinberg und B. Vogelstein eine veränderte DNA-Methylierung in Tumorzellen gefunden [Feinberg & Vogelstein, 1983]. Nachfolgend haben diese und andere Autoren demonstrieren können, dass eine Hypomethylierung zu einer Aktivierung von Onkogenen führen kann. 1986 identifizierten S. Baylin und Kollegen eine Hypermethylierung des Calcitoninrezeptors in menschlichen Lungentumoren und Lymphomen [Baylin et al., 1986], wobei jedoch nicht bekannt war, welche Rolle diese Veränderungen bei der Tumorentstehung spielen. Kurz nach Entdeckung des ersten Tumorsuppressorgens (das Retinoblastomgen RB1) konnte gezeigt werden, dass der RB1-Promotor in Retinoblastomen methyliert sein kann [Greger et al., 1989]. Dies deutete darauf hin, dass die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen auch epigenetisch erfolgen kann. Inzwischen wurde die Methylierung von Tumorsuppressorgenen bei fast allen Tumorarten gefunden und das Gebiet der Tumor-Epigenetik wächst seitdem rapide.

Auch bei kardiovaskulären Erkrankungen scheinen primäre Epimutationen eine Rolle zu spielen. Ähnlich wie bei Tumoren sind Zellen in atherosklerotischen Plaques durch globale DNA-Hypomethylierung und lokale Hypermethylierung gekennzeichnet. Diese Ähnlichkeiten sollten nicht überraschen, da die Proliferation und Migration glatter Muskelzellen eine Schlüsselfunktion im atherosklerotischen Prozess haben. Nach Einwanderung glatter Muskelzellen in die Intima wechselt ihr Phänotyp von kontraktile zu „entdifferenziert“. Die Methylierung des Östrogen-Rezeptor- α -Gens (ESR1) könnte zu diesen Prozessen beitragen [Ying et al., 2000].

7.2.7 Sekundäre Epimutationen

Sekundäre Epimutationen sind meist das Ergebnis einer erblichen DNA-Sequenzveränderung und liegen in allen Zellen eines Patienten vor. Der zugrunde liegende genetische Defekt kann in der Nähe des betroffenen Gens liegen (cis) oder kann die Funktion eines Proteins beeinflussen, das die epigenetischen Zustände steuert (trans) [Horsthemke, 2005].

7.2.8 Epigenetische Vererbung

Es ist bereits seit langem bekannt, dass der Phänotyp eines Organismus nicht allein durch den Genotyp bestimmt wird. Durch die Entwicklung neuer Methoden (z. B. Methylierungs- und Chromatinstrukturanalysen einzelner Gene) konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass

nicht nur die von Eltern ererbte DNA-Sequenz den Phänotyp der Nachkommen bestimmt, sondern dass auch der epigenetische Status der DNA den Phänotyp der Nachkommen beeinflusst. Der epigenetische Status oder Epigenotyp wird durch die Struktur des Chromatins bestimmt, die wiederum durch DNA-Methylierung und Histonmodifikation beeinflusst wird.

Der Epigenotyp wird in der Regel während der Keimzellentwicklung oder im frühen Embryonalstadium ausradiert, es gibt aber einige Beispiele für die Vererbung epigenetischer Muster. Eine solche transgenerationale Vererbung (Keimbahnvererbung über mehrere Generationen, bis mindestens zur F2-Generation) eines epigenetischen Status bezeichnet man als epigenetische Vererbung. Epigenetische Vererbung von Genen, die mit einem Phänotyp assoziiert sind, kann zu ungewöhnlichen Vererbungsmustern von einer Generation zur nächsten führen. Epigenetische Modifikationen werden zwar mitotisch vererbt, sind aber potentiell reversibel, was sie z. B. von Mutationen unterscheidet.

Epigenetische Vererbung beim Menschen

Die ersten Hinweise auf epigenetische Vererbung stammen aus epidemiologischen Studien. In einer Studie an der Universitätsklinik in Umeå (Schweden) untersuchten [Kaati et al., 2002] in der Gemeinde Överkalix in Schweden die Nahrungsaufnahme der 1890, 1905 und 1920 geborenen in der vorpubertären Wachstumsphase. Ziel der Studie war es, herauszufinden, inwiefern übermäßiges Essen während dieser Wachstumsphase das Risiko der Nachkommen für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes erhöht. Wenn den Vätern im kritischen Alter wenig Nahrung zur Verfügung stand, dann war die Mortalitätsrate durch kardiovaskuläre Erkrankungen der Nachkommen niedrig. Die Mortalitätsrate durch Diabetes war signifikant erhöht, wenn den Großvätern väterlicherseits während ihrer präpubertären langsamen Wachstumsphase ein Übermaß an Nahrung zur Verfügung stand.

Zwischen 1947 und 1971 wurden mehr als 1 Million amerikanische Frauen mit Diethylstilbesterol (DES) behandelt. Dieses oral stark wirksame Oestrogen wurde schwangeren Frauen in der Annahme verabreicht, es könne zum Erhalt der Schwangerschaft beitragen und Fehlgeburten verhindern. Bei jungen Frauen traten als Folge einer vorgeburtlichen DES-Behandlung Fehlbildungen des Uterus, der Vagina sowie der Zervix auf. Zusätzlich zeigten diese Frauen ein erhöhtes Risiko für eine seltene Form von Krebs, dem Klarzellkarzinom der Zervix und Vagina [Li et al., 2003].

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass auch in einer weiteren Generation beim Menschen, nämlich den weiblichen Nachkommen der vorgeburtlich mit DES exponierten Frauen, ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen der Geschlechtsorgane und für ein Klarzellkarzinom besteht. Eine Erklärung der transgenerationalen Effekte von DES auf die Entwicklung des Uterus wäre, dass die Veränderungen der CpG-Methylierung in den Genen, die in der Entstehung von Gebärmutterkrebs involviert sind, durch die Keimbahn weitervererbt werden [Ruden et al., 2005].

7.2.9 Epigenetik und Erkrankungen

Obwohl die Genomsequenz des Menschen vor einigen Jahren vervollständigt wurde, wurden wenige der häufigen Krankheiten durch gemeinsame Varianten in der codierenden Sequenz der Gene erklärt, was nahe legt, dass nicht-kodierende Sequenzen und/oder epigenetische Varianten zumindest genauso wichtig sind. Die Analyse bestimmter Sequenzelemente weist daraufhin, dass große Bereiche des Genoms nicht-codierend sind, und die Herausforderung liegt nun darin, diese Information in Bezug zu setzen zu Phänotyp und Krankheit. Ein weiteres Rätsel ist die zunehmende Inzidenz und Schwere häufiger Krankheiten mit dem Alter, was der Tatsache widerspricht, dass hoch-penetrante mendelisch vererbte Störungen im allgemei-

nen von Geburt an oder in der frühen Kindheit auftreten. Epigenetische Änderungen stellen einen attraktiven potentiellen Mechanismus für häufige Krankheiten dar, da sie nicht-codierende Sequenzen involvieren, mit dem Alter zunehmen und durch diverse Wirkstoffe aus der Umwelt inkl. Ernährung beeinflusst werden [Feinberg, 2005].

Wenn bei Geburt ein krankheitsverursachendes Epigenom vorliegt, warum setzt dann die Krankheit mit einer Verzögerung von etwa 50 Jahren ein? Eine Möglichkeit ist, dass das Epigenom mit der Zeit degeneriert (aufgrund des Alters, der Umwelt oder stochastischer Ereignisse) und dass gewisse Gefährdungen in-utero Epigenome prädisponieren, die schneller in einen Erkrankungsstatus gelangen. Ergebnisse einer Studie konnten zeigen, dass komplexe Erkrankungen, die im Erwachsenenalter ausbrechen, eher einem genetisch/epigenetischen Phänotyp entsprechen [Bjornsson, 2005].

Der dramatische Anstieg an Fettleibigkeit, Herzerkrankungen, Diabetes und anderen Krankheiten der Wohlstandsnationen wird zunehmend auf dessen epigenetische Natur zurückgeführt (und könnte sehr wohl seinen Ursprung in einer fehlerhaften Embryonalentwicklung haben) [Science Daily, 2005].

Der Einfluss der Umwelt auf die Tochtergeneration ist immer im Kontext von Alter und Prädisposition zu sehen. Speziell die Ernährung und Metalltoxine (Ni, As und Cd) beeinträchtigen die epigenetische Regulation [Bjornsson et al., 2004].

Epigenetische Ereignisse können durch zufällige Änderungen des Chromatins und von Methylierungsmustern entstehen – von einer Generation zur nächsten und innerhalb einer Generation. Dies würde eine rasche Auswahl eines bestimmten Epigenotyps unter Selektionsdruck und die unterschiedliche Ausprägung des Phänotyps monozygoter Zwillinge erklären [Bjornsson et al., 2004]. Zum Beispiel ist die Konkordanz für monozygote Zwillinge mit Autismus höher als für dizygote Zwillinge. Andere Beispiele umfassen Trisomie 21, Rett-Syndrom und prämonozygotische Zwillings-Imprinting-Defekte [Jiang et al., 2004].

Pestizide, Flammschutzstoffe, Kosmetika, Medikamente, Farben, Verbrennungsprodukte und Kunststoffzusätze sind alle potenzielle endokrine Disruptoren. Manche dieser Moleküle rufen – weil ihre Struktur diesem oder jenem Hormon ähnelt – im Organismus die Reaktion hervor, die das entsprechende Hormon auslösen würde. Andere hingegen docken an den Rezeptoren eines Hormons an und verhindern anschließend seine Wirkung. Eine dritte Kategorie stört die Synthese, den Transport, den Metabolismus oder die Ausscheidung der Hormone und verändert so die natürlichen Konzentrationen im Organismus [Europäische Kommission, 2003].

Die Exposition einer Ratte gegenüber den endokrinen Disruptoren Vinclozolin (eine antiandrogene Verbindung) oder Methoxychlor (eine östrogene Verbindung) während jener Trächtigkeitsphase, in der das Geschlecht in den Keimdrüsen festgelegt wird, induzierte erwachsene Nachkommen mit einer reduzierten spermatogenen Kapazität (Zellzahl und Lebensfähigkeit) und einem vermehrten Auftreten männlicher Infertilität [Anway et al., 2005]. Diese Folgen wurden über die männliche Keimbahn auf nahezu alle Männchen aller darauf folgenden Generationen übertragen. Die Auswirkungen auf die Reproduktion korrelieren mit veränderten DNA-Methylierungsmustern in der Keimbahn.

Genistein und Daidzein, Phytoöstrogene, beeinträchtigen den Level der sexuell hormonbindenden Globuline, welche die Bioverfügbarkeit von steroidalen Sexhormonen regulieren. Veränderungen des Hormonstatus bei Säugern könnte eine Rolle beim Imprinting der Gene, welche Zellproliferation, Differenzierung und das Persistieren regulieren, spielen [Guerrero-Bosagna et al., 2005]. Andere Faktoren sind schwermetallenthaltende Wirkstoffe, Dieselab-

gase, Tabakrauch, polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe, Radioaktivität, Viren, Bakterien und grundlegende Nährstoffe [Weinhold, 2006]. Behandlungen wie Bestrahlung und Chemotherapie gefährden ebenfalls die Integrität des Genoms [Anway et al., 2005].

Epigenetische Mechanismen sind auch Teil des Zusammenhangs von Ernährung und Genom. „Nährstoff-Gen-Interaktionen“ ermöglichen verschiedenen Nährstoffen, die Genexpression vorübergehend zu beeinflussen. Indem sie mit epigenetischen Mechanismen, die die Chromatin-Konformation über ganze Genomregionen regulieren, interagieren, können vorübergehende Ernährungsstimuli während kritischer ontogenetischer Stadien die Genexpression auch dauerhaft beeinflussen [Jaenisch & Bird, 2003]. Darüberhinaus können epigenetische Veränderungen, wenn sie in den Gameten (Ei- und Samenzellen) stattfinden, vererbbar sein [Reik & Walter, 2001].

Marcus Pembrey, ein Genetiker am University College London, und seine Kollegen aus Schweden (siehe auch Kap. 7.2.8) fanden heraus, dass das Risiko eines Menschen, einen frühen Tod zu erleiden, und – in einigen Fällen – Diabetes zu bekommen, beeinflusst wird von den Ernährungsgewohnheiten der Großeltern väterlicherseits. Der Mechanismus ist unklar, aber es könnte sein, dass bestimmte Essgewohnheiten oder Rauchen während kritischer Lebensphasen epigenetische Veränderungen verursachen – chemische Modifikationen der DNA eines Gens eher als direkte Mutationen –, die Gene in Samen und Eizellen abschalten können. Diese Änderungen können über mehr als eine Generation weiter bestehen. Die meisten Forscher hatten geglaubt, dass solche epigenetischen Änderungen nur während der Entwicklung in der Gebärmutter stattfinden. Die Ergebnisse weisen auch darauf hin, dass die Änderungen nach der Entwicklungsphase über die väterliche Linie übertragen werden können. Die Spermien haben Informationen über die Umwelt der Vorfahren gewonnen, und das modifiziert die Entwicklung und die Gesundheit nachfolgender Generationen [Pennisi, 2005].

Während des Methylierungsprozesses (siehe Abb. 15) haben Folsäure, Betain, Vitamin B12 (Methylcobalamin) und Zink eine besondere Bedeutung, da sie bei der Bildung des wichtigsten Methyl donors S-Adenosylmethionin (SAM) eine wichtige Rolle spielen [Van den Veyver, 2002]. Da Veränderungen der DNA-Methylierung zu erhöhtem Krebsrisiko, zu Entwicklungsstörungen, Arteriosklerose und chronischen Entzündungen führen können, wurde der positive Einfluss der Nahrungsergänzung durch Vitamin B12, Folsäure, Betain und Zink (Methylierungsdiät) auf Krebs, Altern, Herz- und Kreislauferkrankungen, Gehirnentwicklung, psychische Erkrankungen, Depression, Ermüdung, intellektuelle Fähigkeiten und embryonale Entwicklung diskutiert [Van den Veyver, 2002; Jiang et al., 2004; Guerrero-Bosagna et al., 2005].

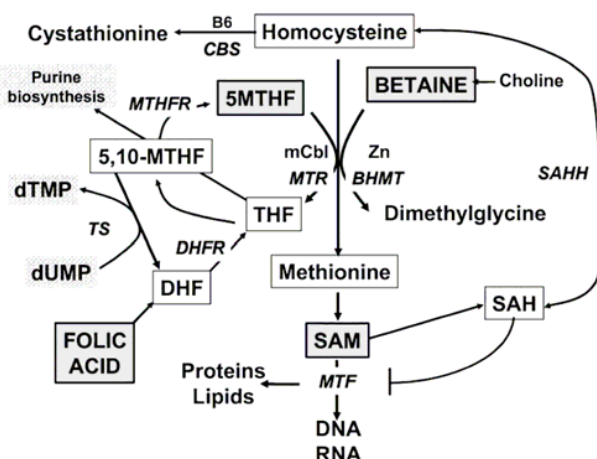


Abb. 15 Methylierungsweg zur Produktion von S-Adenosylmethionin (SAM), für die Methylierung von DNA und Histonen. SAH, S-Adenosyl-Homocystein; D. H.F.R., Dihydrofolat-Reduktase; MTHFD1, Methylentetrahydrofolat-Dehydrogenase; THF, Tetrahydrofolat; MTHF, Methyltetrahydrofolat [Van den Veyver, 2002].

An einem Beispiel zeigte Randy Jirtle, Genetikforscher am Duke's Department of Radiation Oncology, dass vier häufige Nahrungsergänzungsmittel – B12, Folsäure, Cholin und Betain – verfüttert an trächtige Mäuse die Fellfarbe der Nachkommen änderte. Einer oder mehrere der Nährstoffe methylierte das Agouti-Gen der Maus und erhöhte die Anzahl der Mäuse mit braunem statt gelbem Fell (siehe Abb. 16). Die DNA-Methylierung, die diese Farbänderung ermöglichte, könnte potentiell auch jede Menge anderer Gene beeinflussen, die Menschen und Tiere anfällig machen für Krebs, Fettleibigkeit, Diabetes und sogar Autismus. Folsäure ist ein gängiges Vitamin, das während der Schwangerschaft eingenommen wird, um Neuralrohrdefekten vorzubeugen. Jedoch könnte eine zu hohe Dosis ein Gen methylieren und seine Expression auch nachteilig beeinflussen. Bei Mäusen erhöhte die Nahrungsergänzung die Anfälligkeit der Nachkommen im Erwachsenenalter für Fettleibigkeit, Diabetes und Krebs [Jirtle, 2003]. Man geht davon aus, dass die Methylierung bei der Produktion der Keimzellen in der nächsten Generation wieder gelöscht wird. Bis jetzt wurde noch nicht bewiesen, dass die erworbenen Farben auch an die übernächste Generation weitergegeben werden [Albrecht, 2003].

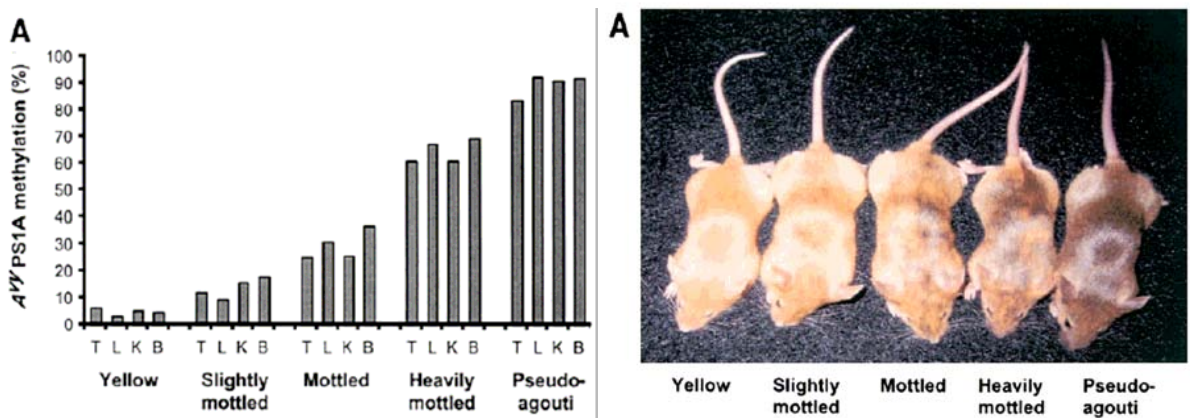


Abb. 16 Avy PS1A-Methylierung als Funktion von Gewebetyp und Alter des Tieres. (A) Durchschnittliche prozentmäßige Methylierung von sieben CpG-Stellen des Avy PS1A in Schwanz (tail/T), Leber (L), Niere (kidney/K) und Hirn-Proben (brain/B) von fünf Avy/a-Tieren, die die fünf Klassen von Fellfarben – wie in der unteren Abbildung gezeigt – repräsentieren. Die Avy-Methylierung des Schwanzes korreliert stark mit der anderer Gewebe ($r^2 > 0.98$ für alle Vergleiche) [Waterland & Jirtle, 2004].

Studien zur In-vitro-Frühentwicklung sowohl beim Menschen als auch bei der Maus [Doherty et al., 2000; Khosla et al., 2001; Cox et al., 2002; DeBaun et al., 2003] haben gezeigt, dass Kulturmedien die Methylierung verschiedener Gene, die normalerweise spezifisch väterliches oder mütterliches Imprinting zeigen, ändern können. Darüberhinaus kommt man zu der Schlussfolgerung, dass, wenn frisch entwöhnte Mäuse, eine Nahrung erhielten, der es kurzfristig an Methylendonatoren mangelte, die Gene des insulinähnlichen Wachstumsfaktors-2 (IGF2) nicht richtig geprägt blieben. Weiters hielt diese Imprintingstörung über Monate an, nachdem die Mäuse wieder auf eine reichhaltige Nahrung gesetzt worden waren [Waterland & Jirtle, 2003; zit. in Waterman[sic] & Jirtle, 2004]. Neuere Studien haben auch gezeigt, dass umweltbedingte Änderungen der Methylierung bei neugeborenen Ratten das Verhalten im Erwachsenenalter grundlegend ändern können (durch Änderung der Transkription des Glucocorticoid-Rezeptors im Gehirn) [Weaver et al., 2004] [Gilbert, 2005].

Der Einfluss der Ernährung kann sowohl wünschenswert als auch schädlich sein – sicher ist nur, dass er ein Leben lang anhalten kann [Der Spiegel, 2003].

In Ländern wie Indien und China folgt auf die Unterernährung der einen Generation fettreiches Fastfood in der nächsten. Die Kinder werden in utero darauf vorbereitet, einer Umwelt mit wenig Nahrung zu begegnen und finden sich wieder in einem Land des Überflusses. Die epigenetische Software ist programmiert auf ein bestimmtes Szenario, begegnet aber einem

ganz anderen – oft mit verheerenden Folgen. Änderungen der Nahrungsquellen, geographische Lage, chemische Gefährdungen und sogar das Wetter können die Genexpression epigenetisch verändern [Science Daily, 2005].

Die epigenetische Metastabilität macht – verursacht durch Aneinanderlagerung transponibler Elemente und genomischer Promotorregionen – einen Teil der Säugetier-Gene während der Frühentwicklung epigenetisch unbeständig gegenüber Ernährung und anderen Umwelteinflüssen. Diese Erkenntnis hat Folgen für den Menschen, da transponible Elemente über 35 % des menschlichen Genoms ausmachen und in über 4 % der menschlichen Gene gefunden werden. Transponible Elemente im Säugetier-Genom könnten eine beträchtliche Variabilität des Phänotyps bewirken, was aus jedem einzelnen Säugetier ein „zusammengesetztes epigenetisches Mosaik“ macht. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass die Nahrungsergänzung mit Folsäure, die die Inzidenz von Neuralrohrdefekten reduzieren soll, einen Einfluss auf epigenetische genregulatorische Mechanismen über die Funktion eines Methylgruppendonators während der Embryonal-Entwicklung haben könnte (siehe Mechanismen der Epigenetik). Epigenetische Änderungen an metastabilen Epiallelen sind ein wahrscheinliches mechanistisches Link zwischen früher Ernährung und chronischer Erkrankungen im Erwachsenenalter [Waterland & Jirtle, 2003a; Waterland & Jirtle, 2004]. Pränatal verabreichte Nahrungsergänzungsmittel seien durchaus sinnvoll. Allerdings könnten die Methylanhängsel bei dem einen Gen positiv wirken, beim anderen negativ [Watters, 2007].

In Finnland haben Forscher ein geringes Geburtsgewicht in Zusammenhang gebracht mit koronaren Herzerkrankungen, Diabetes, Bluthochdruck, Schlaganfall und sogar Osteoporose. David Barkers Langzeitstudien zeigten, dass Neugeborene mit geringem Gewicht sich lebenslang biologisch von dickeren Neugeborenen unterscheiden. Kleinere Säuglinge haben weniger Nephrone in den Nieren, einen geänderten Metabolismus und sind insulinresistenter. Diese Defizite reflektieren die Reaktion eines Fötus auf Unterernährung. Sie „verdrahten“ ihre Gene in einer Weise, in der sie auf eine Umwelt, die außerhalb des Mutterleibs folgt, reagieren können [Science Daily, 2005].

Laut Moshe Szyf hat das Verhalten einen direkten Einfluss auf die Vernetzung des Gehirns. Szyf hat das mütterliche Pflegeverhalten bei Ratten mit einer spezifischen Gehirnveränderung in den Glucocorticoid-Rezeptoren, die die Menge der von den Nebennieren freigesetzten Stresshormone kontrollieren, in Zusammenhang gebracht. Ratten, die nicht richtig umsorgt wurden, produzierten im Erwachsenenalter mehr Stresshormone und waren ängstlicher. Szyf identifizierte den zugrunde liegenden Mechanismus als Methylierungsverlust in dem Teil des Glucocorticoid-Rezeptors, der dessen Expression kontrolliert [Science Daily, 2005].

Lupus, eine Autoimmunerkrankung, wird durch Medikamente wie Procainamid, einem Antiarrhythmikum, und Hydralazin, einem Bluthochdruckmedikament, bei genetisch prädisponierten Individuen verursacht, was darauf schließen lässt, dass idiopathischer Lupus auch durch Stoffe aus der Umwelt über ähnliche Mechanismen verursacht werden könnte. Procainamide und Hydralazine hemmen die DNA-Methylierung von T-Zellen, was die Genexpression ändert und eine Autoreaktivität induziert. T-Zellen von Lupus-Patienten besitzen hypomethylierte DNA, sind ähnlich autoreaktiv und überexprimieren dieselben von DNA-Methylierungsinhibitoren betroffenen Gene. Auch sind bei Lupus dieselben Regulationsregionen der betroffenen Gene demethyliert wie bei in-vitro demethylierten T-Zellen [Richardson, 2005].

Gefährdungen durch Pestizide, Toxine und synthetische Verbindungen können Gene auch im Erwachsenenalter methylieren und eine Unmenge an Krankheiten ansteigen lassen – wie z. B. Krebs und Asthma –, deren Verbreitung in den vergangenen Jahrzehnten stark angewachsen

ist, erklärte H. Kim Lysterly, Direktor des Duke Comprehensive Cancer Center. Pestizide, denen man in utero ausgesetzt ist, können im Fötus latent vorhanden sein, um zehn, 20 oder 50 Jahre später Krebs zu verursachen. Die Epigenetik liefert das missing link zwischen der Umwelt und der Entstehung von Krankheiten, das über die subtilen Änderungen in der DNA, die nur einen Bruchteil der Krankheiten des Menschen erklären, hinausgeht [Science Daily, 2005].

7.2.10 Epigenetik und Krebs

Maligne Zellen entstehen durch die Fehlfunktion von Genen und unterliegen auch epigenetischen Mechanismen.

Epigenetische Modifikationen stellen eine regulatorische Ebene der Erbinformation dar. Sie ermöglichen in teilweise komplexen Interaktionen, wie z. B. beim genomic imprinting, eine zellspezifische Nutzung des Genoms. Eine aberrante epigenetische Modifikation stört die regelhafte Nutzbarkeit der DNA und kann daher die tumoröse Entartung einer Zelle initiieren und unterstützen [National Cancer Institute].

Seit den 1980er Jahren [Feinberg & Vogelstein, 1983] weiß man, dass Tumore im Vergleich zu den normalen Gewebezellen unterschiedliche epigenetische Muster aufweisen. Epigenetische Mechanismen können mögliche Krebsgene aktivieren (Protoonkogene) oder Krebs verhin-dernde Gene inaktivieren (Tumorsuppressorgene). Der Mechanismus lässt sich dabei fast immer auf eine Hypermethylierung bei einer Gen-Inaktivierung oder eine Hypomethylierung bei einer Gen-Aktivierung zurückführen. Diese Mechanismen können für sich alleine wirken oder aber in variablen Kombinationen zusammen mit weiteren epigenetischen Faktoren [Prawitt & Zabel, 2005].

Neuere Untersuchungen zeigen neben den Veränderungen der DNA in Tumoren auch Veränderungen der Histonmodifikationen. Histone können durch Veränderung solcher „Master“-Enzyme global in variierendem Maße modifiziert werden, was komplexe Expressionsveränderungen bewirken und dementsprechend auch eine maligne Entartung zur Folge haben kann. Bei den oben geschilderten Aufgaben der epigenetischen Modifikationsmaschinerie erscheint es nahe liegend, dass eine Veränderung in dem komplizierten Zusammenspiel aufgrund einer Mutation eines Faktors eine komplexe epigenetische Fehlregulation von Genen nach sich zieht. Kommt bei dem betreffenden Individuum dann ein externer Stimulus wie z. B. Zigarettenrauchen hinzu, führt dies wahrscheinlich zur Hypermethylierung von Tumorsuppressorgenen und damit zu einem erhöhten Lungenkrebsrisiko [Prawitt & Zabel, 2005].

Tumorassoziierte Epimutationen werden in der Regel ausschließlich in prämaligen oder malignen Zellen gefunden. Bisher wurde nur ein Fall mit einer ererbten Epimutation bei einer Krebserkrankung beschrieben. Suter und Mitarbeiter haben über zwei Individuen berichtet, die eine allelspezifische Hypermethylierung des DNA-Mismatch-Reparaturgens MLH1 in allen untersuchten Körperzellen aufwiesen [Suter et al., 2004]. Obwohl beide Individuen multiple Primärtumoren mit einem Mismatch-Reparaturdefekt aufwiesen, konnte keine DNA-Sequenzmutation in den Mismatch-Reparaturgenen nachgewiesen werden. Die Epimutation fand sich auch in den Spermatozoen eines der Individuen, was auf einen Keimbahndefekt hinweist und somit ein Wiederholungsrisiko für Nachkommen darstellt [Horsthemke, 2005].

Neben den genannten zwei epigenetischen Modifikationen (Histon- bzw. DNA-Modifikation) gibt es auch einen komplexeren epigenetischen Mechanismus mit möglicher Tumorrelevanz, das „genomic imprinting“ [Reik & Walter, 2001]. Im Falle von „imprinted genes“, deren eine elterliche Allelversion durch eine epigenetische Modifikation zumindest in einzelnen Gewe-

ben und zu spezifischen Zeiten stillgelegt ist, kann ein Verlust dieses Imprintings (LOI) in bestimmten Fällen bei bestimmten Genen ebenfalls in einem Tumor resultieren. Der LOI scheint vielmehr eine Tumordisposition zu bedingen, die durch Folgeereignisse auf genetischer/epigenetischer Ebene dann zur Tumorgenese führt. Epidemiologische Untersuchungen legen nahe, dass zumindest in Dickdarmkarzinomen LOI von IGF2 kein über die Umwelteinflüsse erworbenes Phänomen im Tumor ist, sondern vielmehr einen erblichen Risikofaktor für diesen Tumortyp darstellt [Cui et al., 2003].

7.2.11 Statistische Erfassung der Epigenetik, Zwillingsstudien

Epigenetik steht für eine nahezu unfassbare Komplexität. Um dieses Fach greifbar und erklärbar zu machen, stehen verschiedene statistische Methoden zur Auswahl. Eines der wichtigsten statistischen Werkzeuge, die Varianzanalyse („analysis of variance“ – ANOVA) spricht jedoch auf Wechselwirkungen zwischen Vererbung und Umwelt nicht an. Dem kann man mit großen Fallzahlen begegnen, was aber in medizinisch-genetischen Studien (z. B. Großfamilien) oder in der Verhaltensgenetik (z. B. Zwillingsstudien) oft nicht möglich ist [Wahlsten, 1990].

Bei der Analyse signifikanter Wechselwirkungen zwischen Genen und der Umwelt ist Vorsicht geboten und jeweils die richtige Methode zum Einsatz zu bringen. Sehr leicht kann durch die falsche Methodenwahl ein interaktiver Gen-Umwelteffekt übersehen und als additiv gedeutet werden. Dieser Fehler unterläuft gerne den medizinischen Genetikern, die dieser oder jener Krankheit zwar eine Umweltkomponente zubilligen, aber v. a. eine separate genetische Komponente definieren, die auf der Suche nach hypothetischen Behandlungsmethoden entdeckt und genutzt werden kann („Hauptsache hoch signifikant“). Die Gen-Krankheit-Kausalität befindet sich in einem Meinungsstreit mit der Populationsgenetik, die komplexe Merkmale, inkl. Krankheit, als höchst interaktiv und als nicht auf genetische Elemente allein reduzierbar betrachtet [Strohman, 2003].

Zwillingsstudien sind der klassische Versuch, den Einfluss von genetischer Veranlagung und der Umwelt abzuschätzen, und unterliegen ebenfalls Mängeln bei der Erfassung und Auswertung von Daten.

Bei einem Vergleich von Zwillingen fanden US-Forscher heraus, dass der gegenwärtige Beruf eine größere Bedeutung für den Gesundheitszustand hat als die Gene. Eine Reihe medizinisch relevanter Parameter – wie Blutdruck, Körpergewicht oder Cholesterinspiegel – sind besser mit der beruflichen Situation von Erwachsenen als mit ihren körperlichen Voraussetzungen zu erklären. Ausbildung, beruflicher Werdegang und Status sowie ihre aktuellen Gesundheitsdaten wurden von den US-Medizinern via Fragebogen ermittelt. Die gegenwärtige berufliche Situation teilten sie in zwei Kategorien ein: zum einen in „working class“ (nicht-selbstständige Arbeiter), zum anderen in „professional/non working class“ (Selbstständige, Angestellte und Unternehmer) [Wieselberg, 2005].

Die Zwillinge mit unterschiedlichem beruflichem Status hatten signifikant unterschiedliche Gesundheitsdaten. Bei Zwillingen hingegen, die sich in ähnlichen beruflichen Situationen befanden, fanden sich auch ähnliche Gesundheitswerte. Arbeiter-Zwillinge verfügten im Vergleich zu den Selbständigen- und Unternehmer-Zwillingen über einen deutlich höheren Blutdruck, einen höheren Body-Mass-Index (BMI) sowie höhere Cholesterin- und Zuckerwerte. Auch die Selbsteinschätzung der Gesundheit unterschied sich deutlich: Zwillingspaare, die im späteren Leben in verschiedenen Sozialschichten landeten, schätzten den Zustand ihres eigenen Körpers weit unterschiedlicher ein als Paare in den gleichen Berufssparten. Das führt zu

der Nebenerkenntnis, dass verschiedene Ausbildungsniveaus noch nicht automatisch unterschiedliche Gesundheitsdaten bedeuten – die Differenzierung dürfte erst danach im Berufsleben einsetzen [Wieselberg, 2005].

In welchem Ausmaß der Gesundheitszustand von Erwachsenen durch frühe Lebensverhältnisse verglichen mit dem Erwachsenenalter beeinflusst wird, ist Thema heftiger Auseinandersetzungen. Eine Hauptströmung der Zwillingsforschung konzentriert sich daher darauf, den Gesundheitsstatus von Zwillingen, die von Geburt an oder seit früher Kindheit getrennt aufwachsen, zu vergleichen [Hirsch, 1930; Gedda, 1961; Boomsma et al., 2002; Lichtenstein et al., 1993; Horwitz et al., 2003; Stewart, 2000; Machin, 1996]. Eine weit geringere Anzahl an Studien hat untersucht, wie zusammen aufgewachsene Zwillinge, die sich aber in ihrer post-adoleszenten sozioökonomischen Stellung unterscheiden, sich in Bezug auf ihren Gesundheitszustand im Erwachsenenalter vergleichen lassen [Gedda, 1961; Lichtenstein et al., 1993]. Dennoch könnten derartige Forschungen möglicherweise Informationen darüber beisteuern, welchen Beitrag der Lebenslauf und die sozioökonomischen Bedingungen in Bezug auf die Gesundheit von Erwachsenen leisten [Davey Smith, 2003; Kuh & Ben-Shlomo, 2004; Barker, 1998; Leon, 2001], unter der Voraussetzung, dass die Zwillinge das genetische Erbe, frühe sozioökonomische und biologische Einflüsse teilen.

Ein wesentlicher, noch ungelöster Punkt bei Lebenslaufanalysen bzgl. Gesundheit betrifft, wie gut die sozialen Verhältnisse im frühen Leben gemessen werden. Eine begrenzte Menge an Daten, Daten, die durch das Erinnerungsvermögen verzerrt werden, und schlechte Messmethoden stehen einer exakten Folgenbeurteilung im Weg, die durch ungemessene Faktoren zusätzlich durcheinander gebracht wird. Dies ist der springende Punkt bei Studien, die soziale gesundheitliche Gesetzmäßigkeiten untersuchen, da die Lebens- und Arbeitsbedingungen auf die Gesundheit eine Unzahl an diskreten, aber ineinander verstrickten Einflussmöglichkeiten haben [Davey Smith, 2003; Krieger & Davey Smith, 2004].

Frühere Untersuchungen haben geschätzt, dass eine Reduktion von 2 mm Hg des durchschnittlichen diastolischen Blutdruck in den Vereinigten Staaten – d. h. ungefähr die Hälfte des Unterschieds, der beim Vergleich von „working class“ (nicht-selbständigen Arbeitern) und „professional/non-working class“ (Selbstständige, Angestellte und Unternehmer) unter monozygotischen Zwillingen beobachtet werden konnte – sich in einer 17 %-igen Senkung von Bluthochdruck, einer 6 %-igen Reduktion an Herzkranzgefäßerkrankungen und einer 15 %-igen Reduktion des Risikos eines Schlaganfalls und von Ischämieattacken [Cook et al., 1995] auswirken. Wenn weitere und größer angelegte Zwillingsstudien mit weiblichen und männlichen Zwillingen aus wirtschaftlich unterschiedlichen Verhältnissen die Relevanz, die kumulative und sozioökonomische Ressourcen im Laufe des Lebens für die Gesundheit haben, bestätigen würden, und auch eine größere Anzahl an sozioökonomischen Maßen (z. B. Einkommen, Besitz, Verschuldung und Bildung der Mutter) und Daten über Schwangerschaftsalter und Geburtsgewicht miteinbezogen würden, wären die Aussagen wahrscheinlich politisch bedeutsam und würden das Verständnis darüber, wie die körperliche Verarbeitung von gesellschaftlichen Verhältnissen die Gesetzmäßigkeiten in der Bevölkerung bezogen auf Gesundheit, Krankheit und Wohlbefinden anpasst, wesentlich verbessern [Krieger & Davey Smith, 2004; Krieger, 2001; Krieger, 2004] [Krieger et al., 2005].

Im Gegensatz dazu haben einer US-Studie zufolge die Gene einen größeren Einfluss auf den Cholesterinspiegel als der Lebensstil. Bzgl. der Lipoprotein-Reaktionen auf fettarme Ernährung gibt es bedeutende, individuelle Unterschiede, wobei ein Teil dieser Unterschiede auf die Gene zurückzuführen ist. Das Ziel der Studie war zu untersuchen, in welchem Ausmaß die

individuellen Lipoprotein-Reaktionen den Genen zuzuschreiben sind, wenn sich gleichzeitig das Ausmaß an Bewegung unterscheidet.

28 männliche monozygotische Zwillingspaare (einer der Zwillinge mit einer bewegungsarmen Lebensweise, der andere legte beim Laufen im Durchschnitt 50 km mehr pro Woche zurück als der bewegungsarme Zwilling) wechselten von einer sechswöchigen 40 %-Fett-Diät, d. h. der Fettanteil machte maximal 20 % der täglich aufgenommenen Kalorienmenge aus, zu einer sechswöchigen 20 %-Fett-Diät. Bei den Diäten wurde Fett vor allem verringert durch die Reduktion gesättigter und mehrfach ungesättigter Fette und einer gleichzeitigen Erhöhung der Kohlenhydratzufuhr von 45 % auf 65 %. Trotz des unterschiedlichen Ausmaßes an körperlicher Aktivität führte eine Anpassung der Diät zu signifikant korrelierenden Änderungen des Cholesterinspiegels der Zwillinge. Der Fettersatz durch Kohlenhydrate senkte den Cholesterinspiegel signifikant. Daraus ist zu schließen, dass selbst bei extremen Differenzen bzgl. des Bewegungsausmaßes, Gene den Cholesterinspiegel und das Körpergewicht signifikant beeinflussen, wenn Fette durch Kohlenhydrate ersetzt werden. Wenn einer der Zwillinge sich fettreich ernähren konnte, ohne dass sein schlechtes Cholesterin anstieg, dann konnte das sein Bruder auch. Aber wenn bei einem der beiden Zwillinge der LDL-Cholesterinspiegel bei fettreicher Ernährung in die Höhe schnellte, tat er das beim Bruder ebenfalls. Einige Zwillingspaare haben Gene, die ihnen helfen, Fett gut zu verwerten, andere nicht [science.ORF.at/APA/dpa, 2005].

7.2.12 Problematik bei der Ursachenforschung von Erkrankungen

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts waren heute so bedeutende Krankheiten wie Krebs und Herz-Kreislaufkrankungen keine häufigen Todesursachen. Sieht man diese Erkrankungen als genetisch bedingt an, könnte man diese Diskrepanz dadurch erklären, dass diese Leiden erst in einem höheren Alter manifest werden, welches früher nur von wenigen Menschen erreicht wurde. Sieht man sie als Zivilisationskrankheiten, so entstanden sie gleichzeitig mit steigendem Wohlstand und Überfluss. Folgende Informationen geben Hinweise darauf, dass Krebs (polygenetische Krebsarten) und Herz-Kreislaufkrankungen epigenetische Erkrankungen sind, also genetische und Umweltfaktoren interagieren:

- Niedrige Übereinstimmung bei Zwillingstudien.
- Signifikante Variationen in identischen Populationen.
- Änderungen der Krankheitsinzidenz durch Migration. Z. B. Japanische Einwanderer erkrankten in Amerika plötzlich häufiger an Darmkrebs. In ihrer Heimat war die Häufigkeit von Magenkrebs erhöht. Dies ist durch geänderte Ernährungsgewohnheiten erklärbar und reversibel.
- Die Mutation eines einzelnen Hauptgens (Gen mit markantem phänotypischem Effekt) genügt nicht, um Krebs auszulösen, zumindest nicht in den Frühstadien. Tumorsuppressionsgene oder Onkogene sind Beispiele für solche Hauptgene.
- Frühstadien sind oft reversibel und zeigen im ganzen Gewebe Zelländerungen, die mit einer Kausalität aufgrund der Mutation eines einzelnen Gens nicht übereinstimmen [Prehn, 1994; Rubin, 1990; Farber & Rubin, 1991; Lijinsky, 1989; Clark, 1994].
- Änderungen im Frühstadium werden als epigenetische Anpassungen an Signale aus der Umwelt verstanden. Diese Änderungen schreiten fort über intermediäre Zustandsformen bis zu Tumoren im Endstadium, die sehr wohl eine große Zahl an Mutationen aufweisen, die jede spontane Remission ausschließen lassen [Strohman, 2003].

Sicherlich ist es sowohl für das Verständnis als auch für die Behandlung angenehmer ein „greifbares Gen“ in der Hand zu haben, aber so einfach wird es der Wissenschaft selten gemacht [Science Daily, 2006a]. Sich auf zu wenig abgesicherte Befunde, populärwissenschaftliche Meldungen und unzulässige Verallgemeinerungen zu verlassen, trägt oft dazu bei, die Rolle von Genen zu überschätzen. Mehrere Beispiele können diese Problematik verdeutlichen.

Vor einigen Jahren machte ein angebliches "Kriminalitätsgen" in der Presse die Runde. Das sog. fragile X-Syndrom, für das ein Gen mit dem Namen FMR-1 verantwortlich ist, führt bei Männern zu einigen mehr oder weniger schwerwiegenden Verhaltensauffälligkeiten wie Hyperaktivität und Konzentrationsschwierigkeiten. Diese Tatsachen sind wenig kontrovers, aber auf geheimnisvollen Wegen mutierte das Gen in der Presse zu einem Kriminalitätsgen [Weber, 2001].

Genau wie bei Homosexualität, Schizophrenie oder Risikofreude handelt es sich um ein Phänomen, dessen Bestimmung oder gar Existenz von sozialen, wirtschaftlichen, rechtlichen und institutionellen Bedingungen abhängt. Vieles, was vor 100 Jahren kriminell war, ist heute akzeptabel, wer vor 40 Jahren als schizophren diagnostiziert wurde, kann unter heutigen Gesichtspunkten an einer völlig anderen Krankheit leiden, da diagnostische Kriterien in der Psychiatrie ungewöhnlich instabil sind [Weber, 2001].

Die Leistungen der medizinischen Genetik stehen außer Frage, doch kann man sich des Gedankens nicht erwehren, dass es für die Erforschung der komplexen Krankheitsbilder unserer heutigen Zeit zielführender wäre, den Forschungsschwerpunkt von der Ruhm und Geld bringenden Suche nach alleinverantwortlichen Genen auf die multidisziplinäre Zusammenarbeit altruistischer Wissenschaftler zu verlagern.

Neue nicht-infektiöse Krankheiten sowie deren Prävention und Therapie werden mit Umweltveränderungen in Zusammenhang gebracht werden müssen [McKeown, 1979; McKeown, 1988].

7.2.13 Epigenetik aus erkenntnistheoretischer Sicht

Epigenetische Mechanismen ermöglichen neue Wege für das Verständnis der Interaktion zwischen Genom und Umwelt und können möglicherweise biomedizinische Konzepte durch die Einbeziehung umwelthygienischer Aspekte verbessern [Haslberger, 2006]. Die Analyse epigenetischer Systeme erfordert ein vertieftes Verständnis seiner Entstehung. Hier steigt die Molekularbiologie in den Bereich der Erkenntnistheorie, Systemtheorie und Kognitionswissenschaft ein.

Eine „Systemtheorie der Evolution“ könnte ein Modell für epigenetische Mechanismen mit Relevanz für Onkologie und Biomedizin darstellen. Man könnte sich eine angepasste Evolution als Feedback oder rekursive Ursächlichkeit vorstellen, die durch Integration von Funktion und Entwicklung gesteuert wird.

Die Interaktion von genetischen und epigenetischen Mechanismen spiegelt die komplexe Natur der Evolution wider, die sowohl zelluläre Aspekte als auch Aspekte der Organismen und der Umwelt beinhaltet. Unser Verständnis von Anpassung und natürlicher Selektion als zentrales Konzept der Evolutionstheorie darf nicht auf Gene im Sinne von DNA-Sequenzen reduziert sein [Williams, 1966].

Der wissenschaftliche Erfolg der „Systemtheorie der Evolution“ basiert auf der Synthese biologischer und philosophischer Annäherungen [Riedl, 1977]. Es ermöglicht das Verständnis

evolutionärer Konzepte auf der Ebene von Organismen, ihrer Baupläne und auch auf zellulärer Ebene, die Entwicklung maligner Prozesse inkludierend.

Die Disziplin der evolutionären Entwicklungsbiologie (Evo Devo) beschäftigt sich mit der Entdeckung und dem Verständnis der Rolle geänderter Entwicklungsmechanismen am evolutionären Ursprung des Phänotyps [Hall, 2003]. Innerhalb verschiedener evolutionärer Entwicklungsprozesse verbinden Gennetzwerke und Genkaskaden (genetische Module) den Genotyp mit morphogenetischen Einheiten (Zelluläre Module wie Keimblätter, embryonale Bereiche oder zelluläre Verdichtungen). Epigenetische Prozesse wie embryonale Induktion, Gewebsinteraktionen und funktionelle Integration verbinden morphogenetische Einheiten mit dem Phänotyp.

Evo Devo Mechanismen umfassen aber auch Interaktionen zwischen Individuen einer Art, Individuen unterschiedlicher Arten sowie den Arten und ihrer biotischen und/oder abiotischen Umwelt. Solche Interaktionen verbinden ökologische Gemeinschaften.

Veränderungen in der Transkriptionsregulation spielen eine bedeutende Rolle in der Evolution der Entwicklung. Auf einer mikroevolutionären Ebene sind alle notwendigen Bedingungen vorhanden. Populationen beherbergen eine Fülle genetischer Variationen an Transkriptionsprofilen, von denen ein beträchtlicher Teil den Phänotyp des Organismus beeinflussen kann. Einige Variationen haben Konsequenzen für die Fitness und unterliegen der natürlichen Selektion. Auf makroevolutionärer Ebene ist der Hinweis weniger direkt doch stark suggestiv. Spezifische Unterschiede der Anatomie und Genexpression korrelieren oft, während der Vergleich von Transkriptionsprofilen bei entfernt verwandten systematischen Einheiten auf extensive evolutionäre Veränderungen im regulatorischen Gennetzwerk hindeutet. Zu verstehen, wie sich das Transkriptions-Regulationssystem entwickelt und welchen Beitrag diese Änderungen zur Evolution von Phänotypen liefern, ist eine der bedeutendsten Herausforderungen der Evo Devo [Wray, 2003].

Eines der Hauptthemen der Systemtheorie der Evolution, auch als Theorie der sich entwickelnden Komplexität bezeichnet [Riedl, 1978; Riedl, 1977], ist das Verständnis der rekursiven oder Feedback-Kausalität, der Idee, dass jeder biologische Effekt in einem lebendigen System auf seine eigene Entstehung Einfluss nimmt (siehe Abb. 17). Dieses Konzept kann Phänomene wie Interaktionen zwischen genetischen und epigenetischen Mechanismen in der Onkogenese erklären, die sich einer Erklärung durch eine einfache, lineare Kausalität entziehen, wie z. B. die anhaltende Anpassungsfähigkeit komplexer Systeme.

Riedl erachtete es als notwendig, die natürliche Selektion in Einklang mit den Randbedingungen der Anpassung von Organismen zu bringen. Die relative Bedeutung dieser Randbedingungen verändert sich während der Lebenszeit (siehe Abb. 18). Entwicklung ist neben der natürlichen Auslese der wichtigste Faktor der Formung von Mustern und Prozessen der molekularen, zellulären und morphologischen Evolution. Epigenetik kann in diesem Modell ebenfalls als formender Mechanismus betrachtet werden. Sie bestimmt die durchschnittliche Änderungsrate der Eigenschaften auf allen Ebenen – von den Molekülen bis zu den Zellen, zur Ebene der Organismen und ihrer Umwelt [Haslberger et al., 2006].

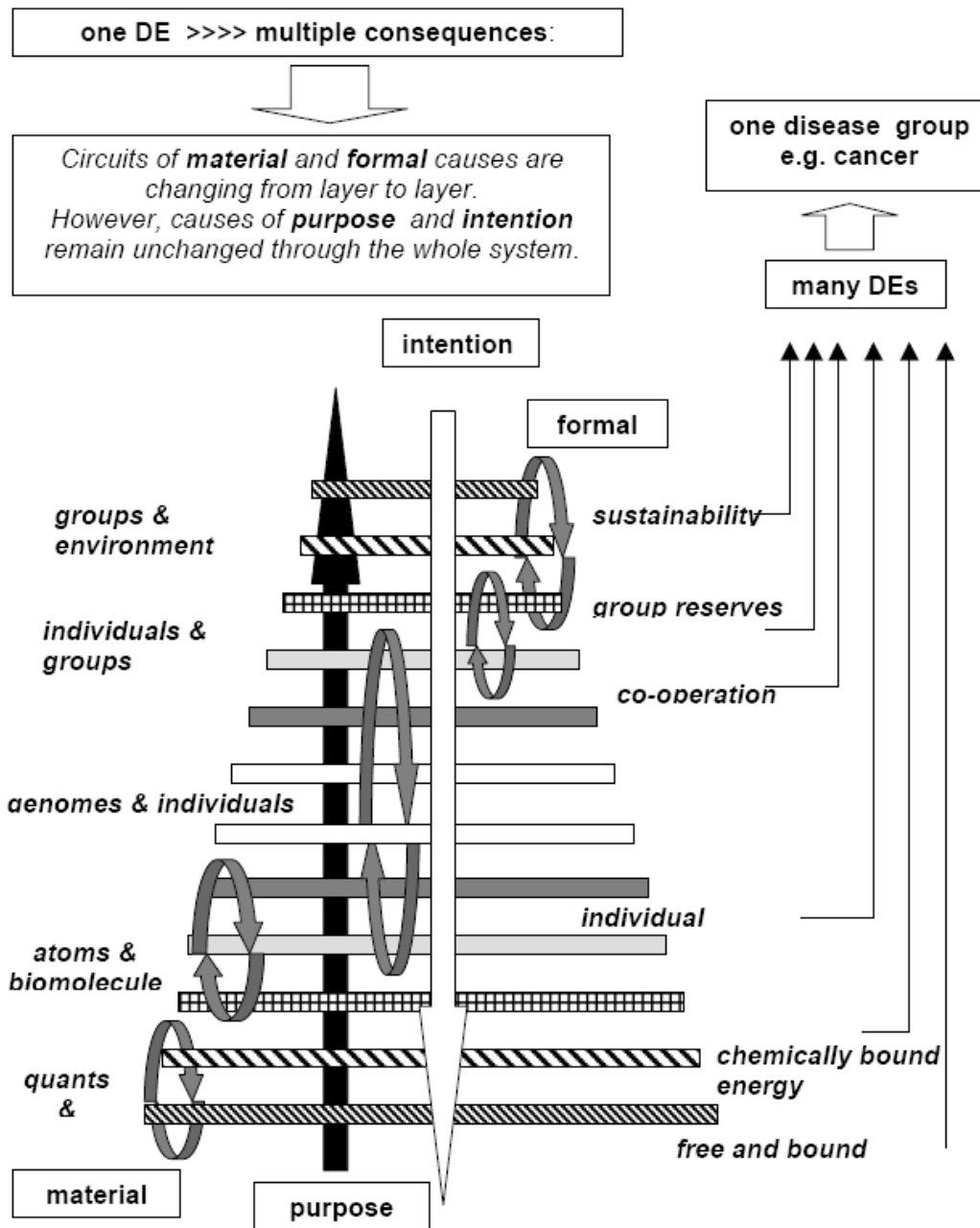


Abb. 17 Riedl's systembiologisches Konzept der rekursiven Kausalität, DE = disturbed effector [Riedl, 1978]

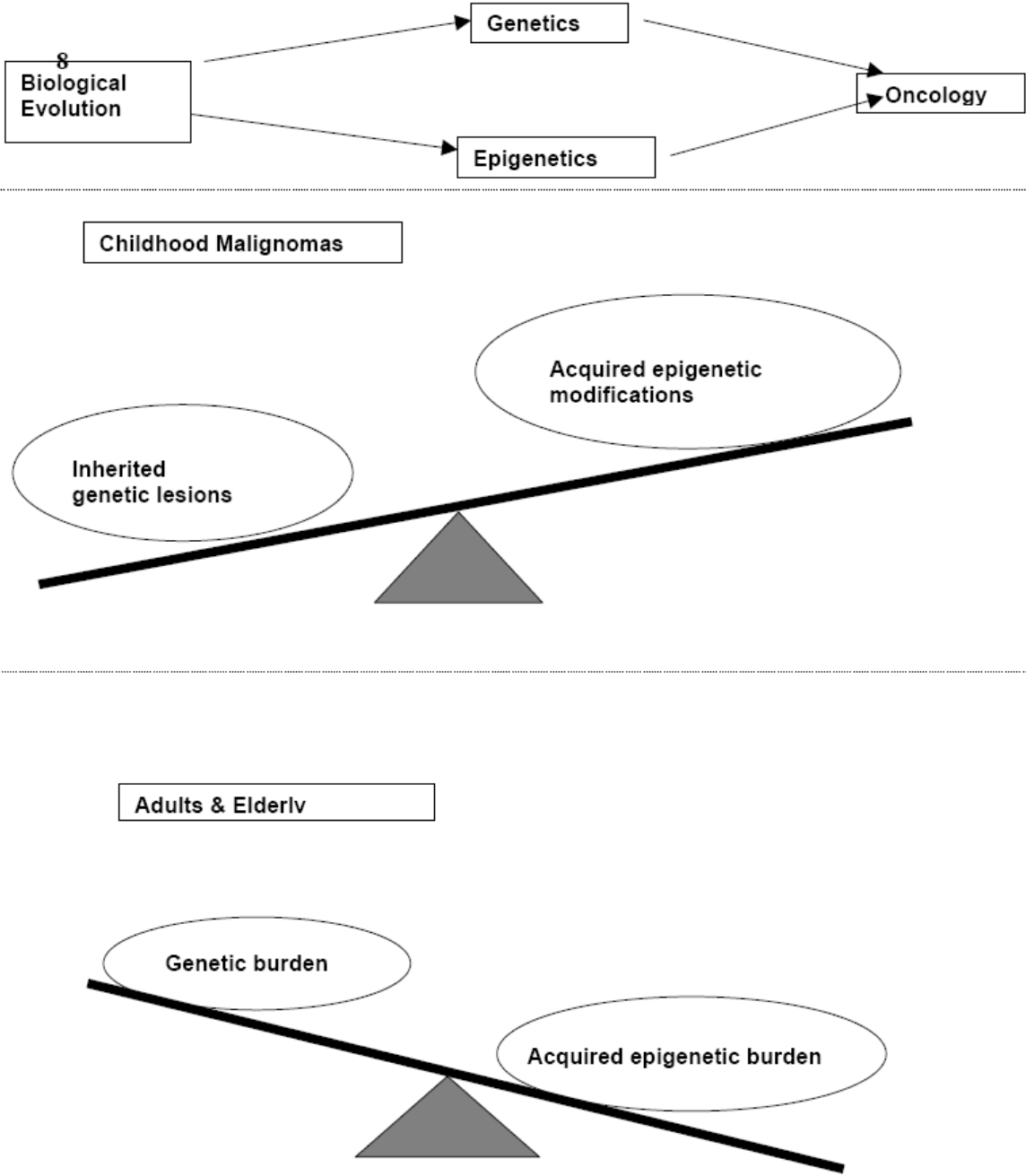


Abb. 18 Zusammenhang zwischen biologischer Evolution und Onkologie [Riedl, 1978]

8 Synthetische Ansätze und Systemtheorie

Ein holistisches Konzept des Zusammenwirkens von Umwelt und epigenetischem System wurde von Richard Strohman wie folgt beschrieben: Gene sind für die Definition eines jeden Phänotyps sicherlich essentiell, aber für sich allein gesehen bleiben sie bloß reaktionsträge Substanz. Damit genetische Information repliziert oder „dekodiert“ und für die Schaffung von Phänotypen eingesetzt wird, muss die DNA zuerst durch Systeme von Enzymen und kleinen Molekülen manipuliert werden, die die effiziente Ursache der Konstruktion von Phänotypen darstellen. Fast alle Biologen bestätigen dies heute als eine Tatsache [Strohman, 2003].

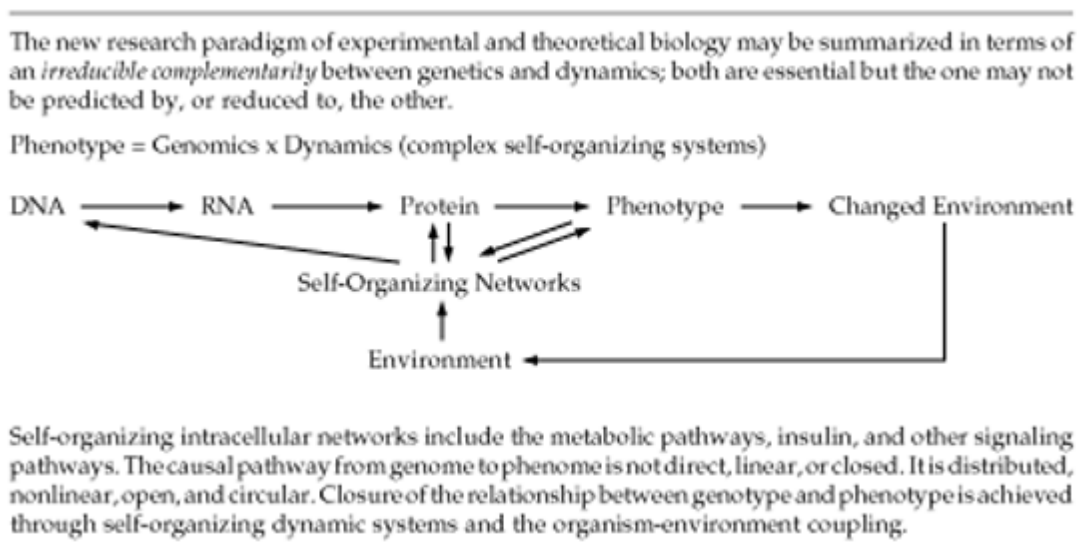


Abb. 19 Zusammenfassung eines epigenetischen Systems, das so genannt wird wegen seiner Fähigkeit, DNA-Elemente an- und abzuschalten, und dadurch spezifische Muster der Genexpression und Proteine abhängig vom Kontext (zeitlich und örtlich) zu produzieren [Strohman, 2003].

Abbildung 19 ist insofern holistisch, da sie die Organismen der neuzeitlichen Welt als Einheiten zeigt, die von ihren Genen oder von der Außenwelt, in der sie leben, nicht trennbar sind. Zusammen bilden sie ein koevolutionäres Ganzes. Die Biologie des 20. Jahrhunderts konnte sich nicht über den molekularen Standpunkt hinaus entwickeln, da die Arbeit der Molekularbiologen – aus vielerlei Gründen – Grundlagenforschung nicht in die Molekularbiologie der Genom-Umwelt-Wechselbeziehung miteinbeziehen konnte oder zumindest in einer Art und Weise, die ihre gegenseitige Formung innerhalb eines einzelnen Lebens erkennen ließe. Gesundheitsförderung und Prävention von Krankheiten sind das Ergebnis dieser gegenseitigen Formung, sodass man von der Molekularbiologie, vervollständigt durch epigenetische selbstorganisierende Systeme, zum ersten Mal sagen könnte, dass sie die Frage stellt: „Wie kann das Leben auf der Erde in die Sprache unserer Gene und in die auf Genen basierenden Überlebensprozesse übersetzt werden?“ [Strohman, 2003].

Im 20. Jahrhundert, mit dem Aufkommen der Verhaltensforschung, vor allem aber der Genetik, wurde die biologische Grundlage aller Lebewesen hervorgehoben. Demgegenüber verwiesen Ethnologen, Soziologen und Psychologen auf die prägenden Kräfte der Erziehung und die Lernfähigkeit des Menschen. In den Siebzigerjahren erreichte diese Debatte mit dem Aufkommen des Neodarwinismus ihren Höhepunkt. Zwei Werke, Edward O. Wilsons „Sociobiology“ (1975) und Richard Dawkins „The Selfish Gene“ (1976) erwiesen sich dabei als außerordentlich wirkungsmächtig. Die Standardvorwürfe um den Evolutionstheoretiker Stephen Jay Gould lauteten Reduktionismus und Determinismus [Hochadel, 2003].

Steven Pinker meint dazu, dass die Evolution (die grundlegende Erklärung für unseren Verstand) ein kurzsichtiger egoistischer Prozess ist, bei dem die Gene nach der Fähigkeit, die Anzahl ihrer Kopien auf ein Höchstmaß zu steigern, ausgewählt werden. Aber das heißt nicht, dass wir egoistisch und kurzichtig sind, zumindest nicht immer. Es gibt nichts, was den egoistischen amoralischen Prozess der natürlichen Selektion daran hindert, einen sozialen Organismus mit einem großen Gehirn und einem komplexen moralischen Empfinden entstehen zu lassen. Zu wissen, wie menschliche Werte entstanden sind, kann irreführend sein, wenn man nicht sorgfältig über den Prozess nachdenkt. Egoistische Gene bilden nicht unbedingt eine egoistische Organisation [Pinker, 2002].

Der britische Wissenschaftsjournalist Matt Ridley hält jene neueren Forschungen für bahnbrechend, die sich mit der Frage beschäftigen, wie Gene aktiviert und deaktiviert werden. Gene ermöglichen es den Lebewesen, flexibel zu reagieren, und sind damit perfekte Diener der Erfahrung. So erblinden z. B. Mäuse, die während einer kritischen Phase des Wachstums im Dunkeln gehalten werden. Denn es ist das Licht der Umwelt, das ein bestimmtes Gen im Gehirn der Maus „anschaltet“ [Hochadel, 2003].

Die menschliche Natur ist tatsächlich eine Kombination aus Darwins „universals“, Galtons Erbllichkeit, James Instinkten, De Vries Genen, Pawlows Reflexen, Watsons Assoziationen, Kraepelins Geschichte, Freuds formender Erfahrung, Boas Kultur, Durkheims Arbeitsteilung, Piagets Entwicklung und Lorenz Prägung. Keine Beschreibung der menschlichen Natur wäre ohne sie vollständig. Aber es ist völlig irreführend diese Phänomene auf einem Spektrum von „nature“ (Veranlagung) zu „nurture“ (Erziehung), von genetisch- zu umweltbedingt, anzuordnen. Stattdessen, um sie alle zu verstehen, muss man die Gene verstehen. Es sind die Gene, die es dem menschlichen Verstand ermöglichen, zu lernen, sich zu erinnern, zu imitieren, geprägt zu werden, Kultur in sich aufzunehmen und Instinkte auszudrücken. Gene sind keine Marionetten oder „blueprints“. Noch sind sie bloß Erbrträger. Sie bleiben aktiv im Laufe des Lebens; sie schalten einander an und ab; sie reagieren auf die Umwelt. Sie können den Aufbau des Körpers und des Gehirns in der Gebärmutter steuern, aber machen sich dann daran, auseinander zu nehmen und wieder aufzubauen, was sie fast gleichzeitig entstehen haben lassen – indem sie auf Erfahrung reagieren. Sie sind sowohl Ursache als auch Folge unseres Handelns. Manchmal waren die Anhänger der „nurture“-Seite wie benommen vor Angst vor der Macht und Unvermeidlichkeit von Genen und übersahen dabei die wichtigste der Lektionen: die Gene sind auf ihrer Seite [Ridley, 2003].

Ein Beispiel dafür, wie man die Genexpression durch sein Verhalten beeinflussen kann, ist Stress. Steht man unter Stress, führt das physiologisch dazu, dass das Cortisol im Körper erhöht wird, was viele Auswirkungen hat. Cortisol ist ein Transkriptionsfaktor; in der Tat ändert es die Expression bestimmter Gene. Größtenteils im Immunsystem, was zur Unterdrückung des Immunsystems führt. Es schwächt die Abwehrkräfte, weshalb man, wenn man unter Stress steht, leichter eine Erkältung bekommt. Das ist ein Beispiel dafür, wie etwas um einen herum – was immer es ist, das Stress verursacht, ein Streit oder eine Prüfung – die Expression der Gene im Immunsystem beeinflusst [Ridley, 2003].

Eine noch ziemlich umstrittene Studie ist die Arbeit von Terrie Moffitt über asoziales Verhalten (siehe Kap. 10.1.4) und das Monoamine Oxidase-A-Gen auf dem X-Chromosom [Caspi et al., 2002], die einen Maßstab dafür setzen wird, wie Persönlichkeit und Verhalten betreffende Gene zu verstehen sind. Was sind die sozialen Auswirkungen dieses Untersuchungsergebnisses? Im Wesentlichen gibt es keine, da wir gegen Kindesmisshandlung waren, bevor wir wussten, welche Gene dabei eine Rolle spielen, und wir sind gegen Kindesmisshandlung, nachdem wir es wissen. Aber man könnte einem Kind, das misshandelt wurde und wo es zu

spät ist, einzugreifen, sagen: „Du wirst in Ordnung sein, weil du nicht diese besonders reaktive Form des Gens hast“ oder „Du wirst nicht in Ordnung sein, und deshalb sollten wir dich auf Ritalin oder Prozac setzen, um zu versuchen, die Chemie in deinem Kopf in Ordnung zu bringen.“ Davon sind wir noch weit entfernt, aber das ist die Art sozialer Implikationen, die man daraus folgern könnte [Ridley, 2003b].

Für Pinker ist wichtig, dass der Mensch zur Rechenschaft für sein Handeln gezogen werden kann. Zum einen können Gene nicht die direkten Drahtzieher des Verhaltens sein. Verhalten wird durch die Gehirntätigkeit verursacht, und die Gene können höchstens seine Verschaltung, seine Größe und Form und seine Reaktionsfähigkeit auf Hormone und andere Moleküle beeinflussen. Unter den Schaltsystemen des Gehirns, die von den Genen entworfen werden, gibt es welche, die unsere Erinnerungen, die augenblicklichen Umstände und die erwarteten Konsequenzen der verschiedenen Möglichkeiten des Handelns reflektieren und die das Verhalten entsprechend bestimmen – auf komplizierte und nicht völlig vorhersagbare Weise. Diese Schaltsysteme sind das, was wir den „freien Willen“ nennen, und ihnen Informationen über die wahrscheinlichen Konsequenzen von Verhaltensoptionen zu liefern, ist das, was wir „Menschen zur Verantwortung ziehen“ nennen. Alle normalen Menschen haben diese Schaltsysteme, und deshalb sollte es der Existenz von Genen, die Auswirkungen auf das Verhalten haben, nicht erlaubt sein, die Verantwortlichkeit im Rechtssystem und im alltäglichen Leben auszuhöhlen [Pinker, 2003].

Das Wort „Gen“ hat während des 20. Jahrhunderts verschiedene Bedeutungen angenommen [Ridley, 2003a; Dawkins, 1982; Benzer, 1957]. Diese inkludieren eine Einheit der Vererbung, eine Beschreibung eines Teils, eine Ursache einer Krankheit, eine Schablone für die Proteinsynthese, einen Auslöser für Entwicklung und ein Ziel natürlicher Selektion. Es ist irreführend, das vorwissenschaftliche Konzept der menschlichen Natur mit „den Genen“ gleichzusetzen und es dabei zu belassen, mit der Implikation, dass umweltabhängige Genaktivität beweist, dass die menschliche Natur durch Erfahrung unbegrenzt formbar ist. Die menschliche Natur ist verknüpft mit Genen im Sinne von Einheiten der Vererbung, Entwicklung und Evolution, insbesondere jenen Einheiten, die eine systematische und dauerhafte Wirkung auf die Verschaltung und Chemie des Gehirns ausüben. Das ist zu unterscheiden von dem Begriff des „Gens“, der in der Molekularbiologie am gebräuchlichsten ist, nämlich in Bezug auf die DNA-Stretches, die für ein Protein codieren. Einige Aspekte der menschlichen Natur können neben den Proteinschablonen mittels anderer Informationsträger festgelegt werden, inkl. dem Zytoplasma, nicht-kodierenden Regionen des Genoms, die die Genexpression beeinflussen, Eigenschaften von Genen, die nicht ihre Sequenz betreffen (z. B. die Art ihrer Prägung), und über die Generationen hinweg bestehende maternale Umweltaspekte, aufgrund derer das Genom durch die natürliche Selektion geformt wurde [Pinker, 2004].

Das menschliche Gehirn wurde das komplexeste Objekt im Universum genannt. Ohne Zweifel werden sich Hypothesen, die „nature“ und „nurture“ spalten und gegeneinander ausspielen oder die Gene oder Umwelt mit Verhalten in Wechselbeziehung bringen, ohne das Gehirn als Vermittler zu beachten, als grob vereinfachend oder falsch herausstellen. Aber diese Komplexität bedeutet nicht, dass wir die Fragen verschwimmen lassen sollten, indem wir sagen, dass alles einfach zu kompliziert ist, um darüber nachzudenken, oder dass einige Hypothesen a priori als offensichtlich richtig, offensichtlich falsch oder zu gefährlich behandelt werden sollten. Wie bei Inflation, Krebs und Erderwärmung bleibt uns nichts anderes übrig, als zu versuchen, die multiplen Ursachen zu entwirren [Pinker, 2004].

8.1 Systemtheorie

Das Lebewesen/Individuum ist zur Aufrechterhaltung des Lebens auf die Wahrnehmung seiner Umgebung angewiesen. Es interpretiert diese Umgebung und reagiert darauf in einer individuellen, von außen nicht unbedingt einsehbaren Weise [Pauli et al., 2002]. Die Systemlehre von Bertalanffy besagt, dass ein offenes System über variabilisierte Relationen seiner Elemente verfügt, die durch nicht prognostizierbare Umwelteinflüsse verändert werden. Die interne Variabilität ermöglicht es dem System, sich in einem dynamischen Umfeld relativ zu stabilisieren (Fließgleichgewicht). Offene Systeme zeichnen sich dadurch aus, dass sie nicht kausal von außen beeinflusst werden, sondern ihre interne Organisation bei Umweltveränderungen selbst umstellen ("Black Box"-Theorem). Dies wird als Selbstorganisation bezeichnet und kann als Paradigma organisierter Komplexität gelten [Wikipedia, 2006a]. Für die pharmazeutische Forschung stellt der menschliche Organismus als „Black Box“ ein Problem dar: Stimuli von außen kreieren ein Verhalten (Symptome), das nicht vorhersehbar ist [McBurney, 2006]. Die Ursache dafür liegt u. a. darin, dass Eigenschaften, die aus der Verbindung von Subsystemen hervorgehen (Emergenzen), sich nicht durch die Summe der Eigenschaften ihrer Subsysteme erklären bzw. voraussagen lassen [Maturana & Varela, 1987]. Die Systembiologie will mit dieser Nicht-Linearität zurechtkommen, indem sie versucht, biologische Organismen in ihrer Gesamtheit zu verstehen. Sie ist nicht auf „einzelne Gene und einzelne Proteine“ fokussiert, sondern „ist daran interessiert, ganze Systeme von Genen und Proteinen zu analysieren“ [Ideker et al., 2001]. Die Evolution transformierte eine lineare Kaskade in ein Netzwerk, das durch Robustheit – der Eigenschaft, die es einem System ermöglicht, trotz äußerer (umweltbedingter) und innerer (genetisch bedingter) Störungen zu funktionieren – und Entwicklungsfähigkeit – der Fähigkeit eines Systems stabile Varianz zu schaffen – gekennzeichnet ist [Yarden, 2006].

Der Durchbruch für das neue Fach kam mit dem Abschluss des Humangenomprojekts. Die Flut der dabei erhaltenen Daten für etwa drei Milliarden Basenpaare und über eine Million Proteine pro Zelle macht es unmöglich, alle theoretisch denkbaren Experimente im Labor durchzuführen. Deshalb ist die Modellierung am Computer von besonderer Wichtigkeit bei der Auswahl neuer Forschungsansätze.

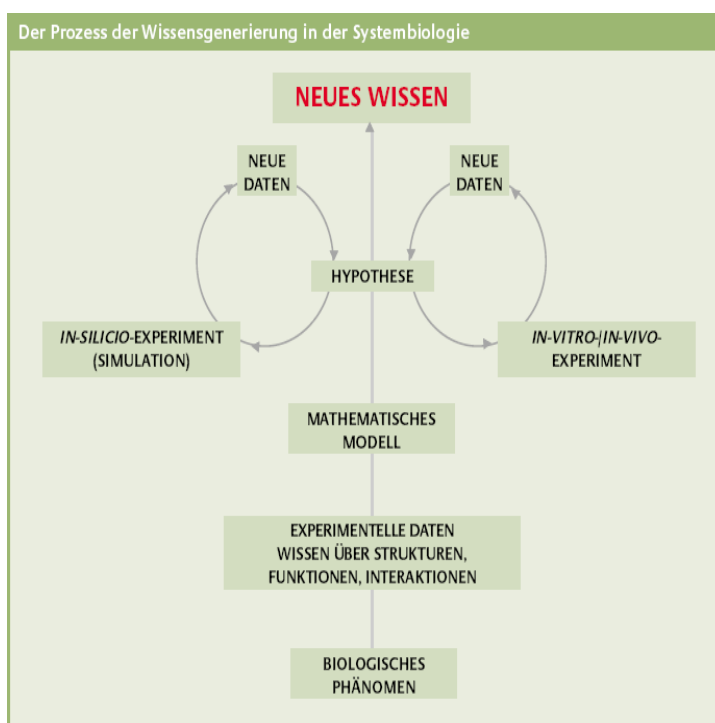


Abb. 20 Aus Daten über biologische Systeme oder Subsysteme sowie aus dem Wissen über die Funktion und die Zusammenhänge im betrachteten biologischen System wird ein mathematisches Modell des Systems entwickelt. Aus diesem Modell können Hypothesen zu Systemeigenschaften und Systemverhalten abgeleitet werden. Diese Hypothesen lassen sich nun parallel in silico und in vitro überprüfen. In silico wird mit Hilfe des mathematischen Modells eine Simulation durchgeführt, die neue Daten liefert, die eine Überprüfung der Hypothese erlauben. In vitro können entsprechende Experimente durchgeführt werden, die neue biologische Daten erzeugen, anhand derer wieder die Validität der entwickelten Hypothesen überprüft werden kann. Durch diesen iterativen Prozess entsteht somit neues biologisches Wissen [ReiB, 2002].

Unter wirtschaftlichen Aspekten ist die Modellierung und Simulation biologischer Prozesse von großem Interesse. Das *in silico* Design von Experimenten mit virtuellen Zellen verspricht unter anderem eine Zeit- und Kostenreduzierung bei der Medikamentenentwicklung und die Verringerung der Zahl der Tierversuche [Reiß, 2002; siehe Abb. 20]. Es wird ein Paradigmenwechsel benötigt, der umfassende biochemische Informationen liefert, die Entscheidungen in der pharmazeutischen Wertekette wesentlich verbessern werden [McBurney, 2006].

Die Verbindungen zwischen beobachteten molekularen und genetischen Komponenten auf der einen Seite und der Struktur und Funktion des ganzen Organismus auf der anderen sind alles andere als einfach und linear. Bezüglich des Genoms hat die Nobelpreisträgerin Barbara McClintock (*1902) beeindruckend seine Aktivität und insbesondere seine Reaktionen auf eine große Zahl von Einwirkungen, die aus dem Inneren und der Umgebung des Organismus stammen, beschrieben. In ihren Worten ist das Genom „ein hoch sensitives Organ der Zelle, das die ganze genomische Aktivität überwacht und üblicherweise auftretende Fehler korrigiert, ungewöhnliche und unerwartete Ereignisse registriert und darauf reagiert, oft indem es sich selbst rekonstruiert. Wir kennen die Komponenten des Genoms, welche einer solchen Restrukturierung zugänglich sind. Wir wissen aber nicht, auf welche Art die Zelle Gefahren registriert und darauf antwortet, in einer Weise, die oft bemerkenswert ist“ [McClintock, 1984]. Genetischer Ausdruck (die Transformation genetischer Botschaften in Strukturen und Funktionen des biologischen Systems) erweist sich demzufolge als hochkomplexer Prozess, an dem auch “epigenetische“ Elemente beteiligt sind [Pauli et al., 2002].

8.2 Reduktionismus, Holismus und Wege zur Systembiologie

Reduktionistische Forschung liefert solide Daten. Holismus beschreibt ein Netz an Einflüssen und Wechselwirkungen, das sich jeder Analyse entzieht. Sowohl Reduktionismus als auch Holismus tragen zu einem besseren Verständnis von Gesundheit und Krankheit bei, aber keinem von beiden gelingt es, die alleinige Lösung zu all unseren gesundheitlichen Problemen zu liefern.

Analyse und Synthese in der Krebsforschung

Sowohl Holismus, der die Analyse schlecht macht, als auch Reduktionismus, der die Synthese herabsetzt, schaden der Wissenschaft, bei der Analyse und Synthese zueinander komplementär sind. Für wissenschaftliche Forschung ist die Reduktion eines Phänomens in Elemente unvollständig, wenn sie nicht gefolgt wird von einer Integration relevanter Elemente, mit dem Ziel, das ursprüngliche Phänomen zu erklären [Auyang].

Wenn wir von Ursache und Wirkung sprechen, bezeichnen wir üblicherweise als ihre Ursache einen oder einige wenige ins Auge springende Faktoren, die am direktesten zu ihren hervorstechenden Wirkungen verbunden sind, bemerken einige andere Faktoren als indirekte Ursachen, degradieren viele Faktoren als Hintergrundbedingungen und ignorieren Faktoren, die zu vage sind, um sie zu bestimmen. Dies auch in Bezug auf Krebserkrankungen. Die Epidemiologie identifiziert Risikofaktoren und stellt kausale Beziehungen her, kann aber die Mechanismen, mit welchen die Risikofaktoren das Auftreten von Tumoren induzieren, nicht genau definieren. Mechanismen zu entdecken, ist die Arbeit der Wissenschaft im Labor, die auf eher mikroskopischer Ebene forscht. Dennoch zeigen epidemiologische Resultate Besonderheiten auf, die erklärt werden müssen. Ungleich Giften, die schnell wirken, wirken Karzinogene sehr langsam. Die Überlebenden von Hiroshima entwickelten Krebs zehn Jahre nach ihrer kurzen Exposition gegenüber intensiver Strahlung durch die Atombombe. Die Häufigkeit von Lungkrebs stieg mehr als zwei Jahrzehnte, nachdem Rauchen weit verbreitet worden war, an.

Die langen Latenzzeiten sprechen dafür, dass Krebs eine Krankheit der Älteren ist; es dauert so lange, bis er sich entwickelt. Aber welche Mechanismen schreiten so langsam voran? Und warum wirken sie so ungleich? Warum entsteht Krebs nur bei einem kleinen Anteil der Raucher [Auyang]?

Die Mechanismen, die der erblichen Disposition für Krebs zugrunde liegen, sind mittlerweile bekannt. Ein Tumor entwickelt sich infolge einer Serie molekularer Unfälle, durch die die zahlreichen ineinander greifenden Kontrollmechanismen, die eine Zelle normalerweise daran hindern, sich auf ungeordnete Weise zu teilen, außer Kraft gesetzt werden. Dies setzt viele aufeinander folgende Mutationen in derselben Zelle oder in einer Zelle und ihren Abkömmlingen voraus, und diese entstehen unter dem Einfluss von Alterungsprozessen, Röntgenstrahlung, Sonnenstrahlung oder mutagenen Produkten, die im Tabakrauch enthalten sind. Jeder dieser Einflüsse deaktiviert eines der Gene, die für die Kontrolle der Zellteilung zuständig sind. Wenn alle Hürden aus dem Weg geräumt sind, ist die Zelle in der Lage, sich ewig weiterzuteilen, und bildet einen Tumor, der sich in den umliegenden Geweben einnistet wird. Wenn eine dieser Kontrollen von Anfang an in allen Zellen des Organismus fehlt, weil ein Aufpasser-Gen in einer deaktivierten Form vererbt worden ist, verringert sich die Anzahl der notwendigen Etappen bis zur Bildung eines Tumors, und der Krebs wird wahrscheinlicher: Solcherart ist der Mechanismus bei den meisten dieser Veranlagungen. In den betroffenen Familien wird das defekte Gen nach den Mendel'schen Gesetzen weitergegeben, und die Kinder, die seine Träger sind, besitzen diese erhöhte Anfälligkeit für Krebs [Jordan, 2000].

Warum manche Menschen empfindlicher als andere gegenüber einem Karzinogen aus der Umwelt sind, wird also zum Teil durch unterschiedliche genetische Veranlagung erklärt. Viele involvierte Gene sind keine Krebsgene; sie selbst induzieren keinen Krebs. Vielmehr kodieren sie für Enzyme mit lebenswichtigen normalen Funktionen, hauptsächlich um Chemikalien zu verstoffwechseln, indem sie sie zur Ausscheidung abbauen. Diese normalen Prozesse entgiften viele Chemikalien, um den Körper zu schützen. Indem sie manche Chemikalien verstoffwechseln, produzieren sie jedoch andere Chemikalien, die DNA schädigen können und Krebs induzieren. Einige dieser Gene nehmen verschiedene Formen bei verschiedenen Menschen an, was dazu führt, dass unterschiedliche Chemikalien unterschiedlich schnell metabolisiert werden. Eine erhöhte Stoffwechselrate kann das Krebsrisiko einer Chemikalie herabsetzen oder erhöhen, abhängig davon, ob die Chemikalie selbst oder ihr Stoffwechselprodukt karzinogen ist. Zu untersuchen, wie genetische und umweltbedingte Faktoren bzgl. des Krebsrisikos interagieren, wird zu einer schnell wachsenden Wissenschaft, der molekularen Epidemiologie [Mucci et al., 2001].

Unsere Körper sind mit vielen Mechanismen ausgestattet, die die Zellteilung regulieren und „Rebellion“ unterdrücken. Um diese Hürden zu überwinden, benötigen somatische Zellen vier bis sieben genetische Ereignisse, um vollständig bösartig zu werden. Der mehrstufige Prozess bei der Progression von Krebserkrankungen erklärt ihre lange Latenzzeit. Exposition gegenüber starker Strahlung kann den Prozess initiieren, indem Mutationen induziert werden, die ein Onkogen kreieren. Ein Onkogen allein kann eine Zelle nicht zu einer Krebszelle machen. Es braucht die Kooperation anderer Onkogene. Um Systeme von Onkogenen zu erforschen, wendet man sich heute der Systembiologie zu. Deren Komplexität widerspricht allzu simplen Ideologien wie Holismus und Reduktionismus [Auyang].

Zukunftsorientierte Lösungsansätze

Der Direktor des National Cancer Institute, Dr. Richard Klausner, erklärte, dass die Wissenschaft in die neue Ära „eines dramatischen und unvorstellbaren Wandels“ eintrete, Krebs-

zellen und sogar Krebsgene würden festgestellt und kontrolliert oder beseitigt werden, lange bevor sich Tumore entwickeln könnten. Der gewaltige Optimismus gründet sich auf drei zentrale Bereiche der neueren Grundlagenforschung: Humangenetik, Proteinchemie und Nanotechnologie. Der Heilige Gral der Medizin (und des Gesundheitswesens) im neuen Jahrtausend ist die Vorbeugung gegen chronische Krankheiten – Krebs, Schlaganfall, Alzheimer, Schizophrenie, Diabetes und Hunderte von anderen Leiden – durch genetische Eingriffe oder Eingriffe in die Proteine. Da alle Lebensfunktionen und Funktionsmängel sich im Allgemeinen auf die Interaktionen zwischen Proteinen reduzieren lassen, „ist alles vorstellbar, was bisher in den Bereich der Science Fiction gehörte“ [Garrett, 2003].

An der Oberfläche von Krebszellen zum Beispiel findet man Proteine, die sich von den Oberflächenproteinen normaler Zellen unterscheiden und die auf bestimmte Krebs-Gene zurückgehen. Künftig könne man äußerlich gesunden Personen mikroskopisch kleine Detektoren injizieren, und diese Nanosonden würden Krebs entdecken. In Zusammenarbeit mit der NASA wird diese Entwicklung bereits vorangetrieben. Wenn man Raumsonden entwickeln kann, für die das Verhältnis zwischen Signal und Geräusch viel, viel größer ist, dann wird man auch Krebszellen im menschlichen Körper aufspüren können. Als nächstes werden diese kleinen Molekularmaschinen in den Körper geschickt, um Krebszellen zu finden und zu zerstören. Krebs wird behandelt, lange bevor es zur Tumorbildung kommt, wenn sich die Zellveränderungen noch in der Phase von „präkanzerösen Pseudoerkrankungen“ befinden [Garrett, 2003].

Diese Vorstellungen laufen auf einen High-Tech-Ansatz in der Gesundheitsvorsorge hinaus, bei dem sich die Prävention nicht mehr auf krebserregende Umweltfaktoren und Ernährungsgewohnheiten konzentriert, sondern auf das Aufspüren maligne veränderter Zellen. Damit würde die grundlegende Ausrichtung des Gesundheitswesens von der Umwelt des Menschen in sein Inneres verlagert. Aber lösen solche hochtechnischen Methoden wie genomische oder proteomische Medikamente wirklich die zentralen Fragen des Weltgesundheitswesens? Wenn im Jahre 2020 das russische Trinkwasser immer noch schwer verseucht ist, wären dann Protein-Nanosonden eine vernünftige gesundheitspolitische Intervention [Garrett, 2003]? Gesundheitliche Schäden sollen mit High-Tech-Methoden behoben werden, was jedoch immer nur ein Reparaturversuch – wenn auch ein hoffentlich erfolgreicher – bleibt. Sicherlich ist es sinnvoll und notwendig, umwelt- und lebensstilbedingte Faktoren miteinzubeziehen und gesundheitliche Schäden in ihrem Ursprung, der nicht nur in einer genetischen Disposition liegen muss, zu begreifen und zu versuchen hier anzusetzen.

Man muss über den Rand naturwissenschaftlicher Forschung hinausschauen, und unsere Lebensweise, die Krankheiten vorbeugen oder den Weg dahin ebnen kann, sowohl mit globaler Umweltpolitik als auch systemischen Ursachen wie globalen Handelsmustern, Produktion und Konsum in Verbindung bringen. Bei sogenannten schlechten Lebensstilen – Fettleibigkeit, Fastfood- und Tabakkonsum – geht es in vieler Hinsicht um Firmenprofite und Marketing. Die Soziologin, Jane Zoules, legt in ihrer Analyse der politischen Wirtschaft des Brustkrebs dar, dass Anstrengungen, die Erforschung möglicher umweltbedingter Ursachen – inkl. Verschmutzung durch die Industrie – zu unterstützen und dafür einzutreten, auf harten Widerstand und magere finanzielle Mittel gestoßen sind, ganz abgesehen vom potentiellen Interessenskonflikt [Zoules, 2000]. Firmen und industrielle Vereinigungen sind auch sehr erfolgreich darin, wissenschaftliche Zweifel zu schüren – wie es eine Tabakfirma ganz offen erklärte: „Zweifel ist unser Produkt.“ [zitiert in Proctor, 1994] Ein weiteres Beispiel ist das American Meat Institute, das Vereinigungen von Molkereien, Geflügel- und Viehhaltern koordinierte, um Forschungen, die einen Zusammenhang zwischen dem Fleischkonsum und Brust- und Darmkrebs herstellten, zu diskreditieren [Proctor, 1994]. Solche Zusammenschlüsse haben eine lange Geschichte darin, wirksam Unsicherheit innerhalb der scientific community, Regierungskreisen und der breiten Öffentlichkeit zu erzeugen [Dauvergne, 2005].

8.3 Darwinismus, Lamarckismus und wie sie unser Verständnis von Erkrankungsursachen prägen

Die Biologie ist die Wissenschaft des Lebens [Mayr, 2000]. Zur Biologie des Menschen gehören Manifestationen in dessen Phänotyp, die als Krankheit bezeichnet werden. Daher versucht man, Krankheit mit Hilfe der Biologie zu verstehen und zu behandeln. Wird davon ausgegangen, dass die Eigenschaften eines Phänotyps genetisch programmiert sind, so spricht man von Darwinistischer Medizin. Dieser wird von den Vertretern der Lamarck'schen Medizin widersprochen, die der Meinung sind, dass der Phänotyp auch von der Umwelt beeinflusst wird und dass durch die Umwelt induzierte, epigenetische Veränderungen vererbbar sind. Es stellt sich die Frage, ob es bei einem Widerspruch bleiben muss oder ob sich diese beiden Strömungen gegenseitig ergänzen können.

8.3.1 Evolution und das Verständnis von Krankheiten

Am 24. November 1859 veröffentlichte Charles Darwin sein Werk „Die Entstehung der Arten“. Darwins Buch lieferte überzeugende Argumente für die Evolution und berührte die zentralsten Themen der Biologie: die große Vielfalt der Organismen, ihre Ursprünge und Beziehungen, ihre Ähnlichkeiten und Unterschiede, ihre geographische Verbreitung sowie ihre Anpassungen an die Umwelt. Somit ist die Evolution das beherrschendste Prinzip in der Biologie. Eine zentrale Rolle spielt die natürliche Selektion. Sie besteht im unterschiedlichen Fortpflanzungserfolg, und ihr Produkt ist die Anpassung der Lebewesen an ihre Umwelt. Natürliche Selektion erfolgt durch eine Wechselwirkung zwischen der Umwelt und der in einer Population vorhandenen Variabilität. Zwar kannte Darwin noch nicht die genetischen Grundlagen der individuellen Variabilität, doch wir wissen heute, dass solche Variationen durch die zufälligen Mechanismen der Mutation und genetischen Rekombination entstehen. [Campbell, 1997]. Auch unsere Spezies ist Resultat einer evolutionären Vorgeschichte. Diese ist nicht nur in unserem Genom, sondern auch im Körper manifestiert. Unser Körperbau und unsere Physiologie sind eine Kombination zufälliger evolutionärer Entwicklungen und selektiver Vorteile vergangener Generationen. Die evolutionäre oder darwinistische Medizin versucht, die Kausalitäten von Krankheiten zu verstehen und zu unterscheiden [Meyer, 2007].

Die Molekularbiologie lenkt dabei das Augenmerk auf evolutionäre Faktoren, die für bestimmte genetische Erkrankungen verantwortlich sind. Das Paradebeispiel ist die Sichelzellenanämie, deren Träger malariaresistent sind [Livingstone, 1971; Boyo et al., 1972]. Die Zunahme an Brustkrebs wurde der Hormonexposition der heutigen Frauen zugeschrieben, die viermal mehr Menstruationszyklen haben als Frauen in Kulturen ohne Geburtenkontrolle [Eaton et al., 1994; Strassmann, 1999]. Mutationen entstehen vor allem während der Zellteilung. Krebs benötigt 7-9 Mutationen, um der Zellzykluskontrolle zu entgehen und zu metastasieren. Die Verhütungspille erhöht die Anzahl der Zellteilungen in Ovarien, Uterus und Brust und somit das Krebsrisiko um das 3,5-fache [Stearns, 2008]. Andere Studien weisen darauf hin, dass nächtliche Lichtexposition das Brustkrebsrisiko erhöht, indem der normalerweise akute Melatoninanstieg während der Nacht, der das Tumorstadium herabsetzen kann, verhindert wird [Blask et al., 2005]

Der Begriff „Darwinistische Medizin“ – die Anwendung des adaptionistischen Programms [Mayr, 1983] in der Medizin – wurde 1991 von dem Evolutionsbiologen George C. Williams und dem Psychiater Randolph M. Nesse ins Leben gerufen [Williams & Nesse, 1991]. Die evolutionäre Perspektive, Umweltmedizin sowohl auf lokaler als auch globaler Ebene [Fugelli, 1993] und wie wir mit den wachsenden Umweltproblemen fertig werden, können dabei in ein

kohärentes System integriert werden, wenn man von einer ökologischen Perspektive ausgeht. Wenn man Ökologie als „das Studium der Beziehungen von Organismen oder Organismengruppen zu ihrer Umwelt“ [Odum, 1971] definiert, ist es möglich, die Interaktionen zwischen Menschen und der physikalisch-chemischen Umwelt (z. B. Umweltmedizin), zwischen Menschen und der belebten (biotischen) Umwelt (z. B. die Untersuchung von Infektionskrankheiten) und zwischen Menschen und der sozialen Umwelt (z. B. Sozialmedizin und verschiedene Sozialwissenschaften) innerhalb des gleichen Systems zu untersuchen. Indem man sich auf Mensch-Umwelt-Interaktionen über die Zeit bezieht, beruft man sich im Wesentlichen auf den evolutionären Zugang. Das Konzept der „Adaptation“ bedeutet im herkömmlichen Darwinistischen Sinne, dass Adaptation eine genetische Grundlage hat [Mysterud, 1998]. Dass epigenetische Faktoren genauso miteinzubeziehen sind, wird im folgenden Kapitel behandelt. Um die Biologie eines Organismus zu studieren, beschäftigt man sich mit dessen Lebensentwicklung oder „Lebensgeschichte“ (life history). Diese ermöglicht Rückschlüsse auf die Entstehung phänotypischer Variation.

8.3.2 *Life-history und phänotypische Variation*

Umwelt variiert in Bezug auf Raum (patchiness) oder Zeit (periodisch oder episodisch), und Organismen müssen mit dieser Variation zurechtkommen bzw. diese nützen [Lytle, 2001]. In der Evolutionsökologie versucht die Life-history-Theorie, phänotypische Variation im Sinne von evolviertem Design zur Fitness-Optimierung zu erklären [Stearns, 2000]. Jede Spezies hat ein Set an genetischen und epigenetischen (Gen/Organismus-Umwelt) Entwürfen, die an die Umwelt, der sie erwartungsgemäß in ihrem Leben begegnen wird, angepasst sind [Brommer, 2000]. Die Fähigkeit zu angepasster Veränderung kann durch die Reaktionsnorm, die sich aus dem Umfang an Phänotypen ergibt, beurteilt werden [Stearns & Koella, 1986]. Die Reaktionsnorm umfasst Organismus-Umwelt-Interaktionen, die zu Veränderung durch Design (Anpassung) als auch zu unvermeidbaren zufälligen Effekten (tolerierbare Kosten oder Insult) führen [Finch & Kirkwood, 2000]. Weiters verbindet sie nicht-genomische Quellen individueller Variation, die ein inhärentes Merkmal komplexer Entwicklungssysteme sind [Worthman & Kuzara, 2005].

Zwei Hauptschwierigkeiten, die in der Evolution der Life-history zu lösen sind, sind die Spannung zwischen Plastizität und Robustheit und das Problem unvollständiger Information [Hoe, 1984]. Plastizität hat Grenzen, was in der Reaktionsnorm definiert durch eine Reihe von umwelt-induzierter phänotypischer Variation – möglich für jeden gegebenen Genotyp – widergegeben wird. Der Zweck physiologischer Regulation ist die Produktion und der Erhalt tolerierbarer bis optimaler Funktionsabläufe aller laufenden Systeme, um die Hauptziele des Am-Leben-Bleibens, Aufwachsens, Sich-Vermehrens und eines sozialen Lebens in Gang zu halten. Ein komplexes Aufgebot an neuroendokrinen Mechanismen wird eingesetzt, um bei konkurrierendem Bedarf Prioritäten zu setzen, inkl. Konzentrationen und Verteilung von Rezeptoren und Rezeptorvarianten; Bestandteile von second messenger und Zellkern-Stoffwechselwegen; Konzentrationen zirkulierender Bindungsproteine; metabolische Aktivität, Umwandlungs- und Clearance-Raten von Hormonen; Verwendung multipler Modulatoren (Agonisten, Antagonisten, Cofaktoren); hierarchisch strukturierte Rückkopplungsschleifen; und funktionelle Zyklizität, die in der Chronobiologie ihren Niederschlag findet [besprochen in Worthman, 1990]. Neuroendokrine Mechanismen vermitteln die Schnittstelle zwischen Individuum und Umwelt, indem sie interne (physiologische) und externe (verhaltensbedingte) Reaktionen auf kontextuelle Anforderungen (z. B. thermische Belastung, Arbeitspensum, psychosozialer Stress) regulieren oder modulieren [Worthman & Kuzara, 2005].

Weshalb sind nun nicht-genomische Quellen individueller Variation ein inhärentes Merkmal komplexer Entwicklungssysteme? Die Weitergabe von Information von einer Generation an die nächste ist eine der hauptsächlichsten Beschränkungen für die Evolution, da Reproduktion nicht nur die Produktion neuer Organismen involviert, sondern auch die Ausführung eines vollständigen Lebenslaufs. Der Engpass ist biologischer Natur: eine einzelne befruchtete Zelle muss in einen vollständigen Organismus vergrößert werden, der nicht nur biologisch, sondern auch in Bezug auf das Verhalten während des ganzen Lebens einer Spezies kompetent ist. Der Mensch hat ein langes Leben, das sozial, in Bezug auf das Verhalten und ökologisch komplex und variabel ist. Für a priori Instruktionen (d. h. genetische Programme) ist zu viel Information erforderlich, um dieser Aufgabe nachkommen zu können [Consortium, 2001; Venter et al., 2001]. Die Lösung dieses Problems liegt darin, andere Informationsquellen zu nutzen: Kontext kann viel mehr an relevanter Information verpacken, als es genetische Programme jemals können werden. Mechanismen, die dazu dienen, Informationen aus der Umwelt zu gewinnen und diese an die Ontogenie weiterzugeben, werden auf dem Gebiet der Epigenetik erforscht. Epigenese involviert nicht-lineare Entwicklungsabläufe, die Interaktionen innerhalb und zwischen allen Ebenen des Organismus und seiner Umwelt, und inkludiert so Gene oder genetische Programme, ist aber nicht auf diese reduzierbar [Gottlieb, 1998; Jablonka & Lamb, 2002; Maleszka et al., 1998]. Das Ergebnis – oder der Phänotyp – bleibt weiterhin der Selektion unterworfen. Folglich ist der Prozess der individuellen Entwicklung direkt evolutionärem Druck auf die Anpassungsfähigkeit und Fitness der sich ergebenden Phänotypen unterworfen. Epigenetische Prozesse sind somit Produkte der Selektion, wie es auch die Reaktionsnormen (Bandbreite an Phänotypen) sind, die sie produzieren [Brommer, 2000] [Worthman & Kuzara, 2005].

Das evolutionäre Erbe in Verbindung mit einer veränderten Umwelt kann zu einem „evolutionary mismatch“, einer evolutionären Fehlanpassung, und somit zu Krankheiten führen. Ein Beispiel dafür ist Diabetes, welches auch in der Barker Hypothese für Erklärungen herangezogen wird. Aus evolutionärer und anthropologischer Perspektive war das prädiktiv-adaptive Modell über das Nahrungs-Energie-Gleichgewicht bzgl. der Umwelt des Menschen eine geeignete Strategie vor der Entstehung der Agrikultur. Warum ließ die Evolution offensichtlich schädliche Reaktionen weiter bestehen? Diese Reaktionen erwiesen sich erst in einem mittleren Lebensalter als schädlich und nachdem die Reproduktion abgeschlossen war, weshalb sie im Laufe der Evolution des Menschen nicht ausselektiert wurden. Vorausgesetzt, dass der Biologie zufolge die Vorhersage öfter richtig als falsch ist, verleihen prädiktiv-adaptive Reaktionen einer Population einen Vorteil. Die Kapazität für einen „thrifty phenotype“ wäre während 95 % der Zeitspanne der menschlichen Existenz zwischen unserer Evolution als Spezies und der Erfindung der Landwirtschaft von Vorteil gewesen. Aber seit der industriellen Revolution, hat die deutlich veränderte Nahrungsaufnahme, besonders während der letzten 50 Jahre in den Industrieländern und eher kürzlich in den Entwicklungsländern, die Wahrscheinlichkeit eines „developmental mismatch“ dramatisch erhöht. Dies und eine veränderte Lebensdauer spiegeln sich in der sich ändernden Ökologie menschlicher Krankheiten und dem sprunghaften Auftreten von lifestyle-Erkrankungen, wie z. B. Typ 2-Diabetes, in Populationen, die eine rasche Änderung ihrer Ernährungsgewohnheiten durchmachen, wider. Es kann sehr wohl sein, dass ein Fokus auf postnatale Ernährung und Bewegung den aussichtsreichsten Ansatz in den Industrieländern darstellt, ein Fokus auf die Gesundheit von Frauen und ihre Schwangerschaften einen größeren Einfluss in den Entwicklungsländern hätte [Gluckman & Hanson, 2004b] [Gluckman et al., 2005].

8.3.3 Darwin und Life Sciences im 21. Jahrhundert

Seit dem Erscheinen von „On the Origin of Species“, führten im darauf folgenden Jahrhundert Experimente und Feldbeobachtungen zur sukzessiven Verbesserung der Evolutionstheorie, die 1959 zur Hundertjahrfeier Darwins als das Fundament der Biologie verkündet wurde. Dass es durch weitere Forschung zu weiteren Verbesserungen kommen wird, steht außer Zweifel [Hirsch, 2004].

Die Vervollständigung von Genomsequenzen ließ verschiedene Komplexitäten in der Evolution erkennen, die durch die Evolutionstheorie Darwins' nicht vorweggenommen worden waren. Z. B.: die Rolle, die der Gentransfer von einer Spezies zur anderen spielt, im Gegensatz zur Vererbung durch die Vorfahren; die Entdeckung, dass ein Großteil des Genoms, der nicht für Proteine kodiert nicht „junk DNA“ ist, sondern tatsächlich lebenswichtige Funktion hat; und die Beobachtung, dass Genexpression durch Regelkreisläufe, die so kompliziert und so präzise arrangiert sind wie die ausgeklügeltesten technischen Schemata, kontrolliert wird. Das etablierte Vererbungskonzept Darwins geht in eine vertikale Richtung. Die Genomsequenzen zeigten, dass zumindest bei zwei mikrobiellen Domänen (Bacteria und Archaea) ein großer Teil der Vererbung in horizontaler Richtung läuft, was mit „horizontalem Gentransfer“ oder auch „lateralem Gentransfer“ bezeichnet wird. Deshalb gibt es nicht einen „Stammbaum“, sondern vielmehr ein „Netz“ an gegenseitigen Verbindungen, die sowohl vertikal als auch horizontal sind. Es lief so viel Transfer zwischen den drei Domänen ab, dass sie nicht auf Basis von Abstammung sondern auf Basis funktioneller Eigenschaften definiert werden müssen. Wenn im 20. Jahrhundert der Fokus auf der evolutionären Abstammung lag, wird im 21. Jahrhundert der Fokus auf der Funktion (wie die Bestandteile einer Zelle oder eines Organismus arbeiten) liegen [Hirsch, 2004].

Die Variation einer Gensequenz erklärt nicht alle Variationen bzgl. Funktion zwischen den Angehörigen einer Spezies. Epigenetische Änderungen sind verantwortlich dafür, dass die Zellen in einem bestimmten Organ eines vielzelligen Organismus die entsprechenden Eigenschaften dieses Organs aufweisen, obwohl die Zellen das komplette Genom in sich tragen und nicht nur die Komponenten, die benötigt werden, um zu den spezialisierten Zellen dieses Organs zu werden. Es ist auch möglich, dass die Entstehung von Krebs und anderen Krankheiten eher von epigenetischen Modifikationen in der DNA von Zellen als von Mutationen in der Basensequenz selbst abhängig ist [Dennis, 2003; Feinberg, 2001; Goldman, 2003; Shapiro, 2002]. Und es gibt Spekulationen, dass Lamarcks' Konzept der Vererbung von erworbenen Eigenschaften in manchen Fällen richtig sein könnte [Chernoff, 2001] [Hirsch, 2004].

Zwei Ebenen der Komplexität der Zellchemie, die sich der Kontrolle des Gens, das für ein Protein kodiert, entziehen, sind die posttranslationale chemische Modifikation und die Faltung von Proteinen in ihre aktive Form und die Notwendigkeit, dass die meisten Proteine in große Multi-Protein-Komplexe inkorporiert werden müssen, um an einer Zellfunktion teilzunehmen. Beide Phänomene waren 1959 bekannt. Aber deren Signifikanz wurde nicht mithilfe der Evolutionstheorie Darwins' erkannt, wenn man von der Ein-Gen/Ein-Protein-Ansicht ausgeht, die von zufälliger Mutation und natürlicher Selektion unterstützt wurde [Hirsch, 2004].

Die einfachsten Mikroben benötigen mehrere hundert Gene, um zu funktionieren. Diese Komplexität war Darwin unbekannt, der in einer Zeit lebte, als man gerade begann, Mikroben zu beschreiben, und man wusste auch noch wenig darüber zu einer Zeit, die den Gipfel des Einflusses Darwins' auf die Biologie darstellt, in den 50-ern und 60-ern. Die Sequenzierung des menschlichen Genoms hat gezeigt, dass das Leben komplexer ist, als die vormalige dominante

gen-orientierte Evolutionstheorie. Biologen wenden sich jetzt zunehmend dem Konzept eines Systems zu, um Biologie zu studieren [Hirsch, 2004].

Behe [1996, S. 30] behauptet, dass "wenn von allen Wissenschaftlern der Welt abgestimmt würde, würde die überwiegende Mehrheit sagen, dass sie den Darwinismus für wahr hielten. Aber Wissenschaftler, wie jeder andere auch, gründen den Großteil ihrer Meinungen auf das, was andere sagen. Von der großen Mehrheit, die den Darwinismus akzeptiert, tun das die meisten (wenn auch nicht alle) gestützt auf Autorität. Auch und leider wurde Kritik von der scientific community zu oft abgetan – aus Angst, den Kreationisten Munition zu liefern." Dennoch ist es wahr, dass Neo-Darwinismus oder die „new synthesis“ bereits viel Schaden angerichtet hat, indem Interpretationen von Evolutionsprozessen beschränkt wurden [siehe z. B. Bonner, 1993; Romero, 2001], indem Entscheidungen, Forschungsergebnisse, die mit dem anerkannten Glauben in Konflikt standen, nicht zu publizieren, beeinflusst wurden, und indem Forschungsdesigns, die zu besseren Erklärungen von Evolutionsprozessen geführt hätten, verhindert wurden. Die Kontrolle von Stellen, die für die Gewährung von Forschungsmitteln zuständig sind, durch Darwinisten und die Zensur von Publikationen ist eine traurige Konsequenz der Stellung des Darwinismus als Ideologie [z. B. Løvtrup, 1987; Milton, 1997] [Balon, 2001].

Die Bedeutung Darwins' Evolutionstheorie ist unbestritten, was aber nicht dazu führen sollte, ergänzende und Forschungen, die zu einer Weiterentwicklung führen könnten, zu erschweren. Probleme der Vererbung lagen zu Darwins und Mendels Zeit im Trend. Gerade das war die Fortentwicklung zu Lamarck, auf dessen Aussage: "Meine eigene Folgerung: Die Natur hat alle Tierarten nacheinander hervorgebracht. Sie hat ihre Organisation stufenweise entwickelt." Darwin aufbaute [Umstätter, 1990].

8.3.4 Lamarcks' Transformationstheorie und Lamarckismus

Die erste umfassende Evolutionstheorie wurde Anfang des 19. Jahrhunderts von Jean Baptiste Lamarck begründet. Er widersprach damit der Artenkonstanz und anderen religiösen Schöpfungsdogmen [Galli-Magazin, 2004]. 1801 veröffentlichte Lamarck das *Système des animaux sans vertèbres* und führte damit die bis zum heutigen Tag gebrauchte Großgliederung der Tierklassen in solche der "Wirbeltiere" und die der "Wirbellosen" ein. Lamarck war Vitalist⁴. Die scharfe Trennlinie, die er auf diese Weise zwischen lebendiger und unbelebter Natur zog, trug maßgeblich zur Herausbildung der heute geläufigen Unterscheidung zwischen "organisch" und "anorganisch" bei und bildet auch den Hintergrund der Tatsache, dass Lamarck zu denen gehörte, die an der Wende des 18. zum 19. Jahrhundert den Neologismus "Biologie" einführten [Lefèvre, 1997].

Die *Philosophie zoologique*, in der er seine Transformationstheorie umfassend darlegte, erschien 1809. Dieser Theorie zufolge entstehen die einfachsten Organismen im Pflanzen- bzw. Tierreich durch Urzeugung. Diese Urzeugung fand nicht nur zu einer weit zurückliegenden erdgeschichtlichen Zeit statt, sondern geschieht "noch täglich in derselben Weise an günstigen Orten und zu günstigen Zeiten" [Lamarck, 1809, 1809d]. Durch Urzeugung können allerdings "nur die einfachst organisierten" Lebewesen entstehen. Die heutige Vielfalt von Flora und Fauna, die Existenz komplex gestalteter Organismen ist das Resultat ihrer Fähigkeit, Fort-

⁴ Vitalismus ist die philosophische Lehre, dass die Lebensvorgänge anderen Gesetzmäßigkeiten folgen als die kausalmechanisch ablaufenden leblosen Naturvorgänge und dass für sie ein eigenes, immaterielles, zweckursächliches Prinzip angenommen werden müsse (lateinisch vis vitalis, »Lebenskraft«), das sich dem wissenschaftlichen Nachweis entziehe [http://lexikon.meyers.de/meyers/Vitalismus].

schritte in ihrer Organisation zu machen und diese Fortschritte zu vererben. Die Organismen durchlaufen in der langen Folge der Generationen eine Stufenleiter der Organisation mit dem Richtungssinn: vom Einfachen zum Komplexen, vom undifferenzierten zum differenzierten Organismus. Jede Organisationsform stellt also die urgezeugten Organismen auf einem bestimmten Entwicklungsstand dar. Da es keinen Grund für die Annahme gibt, dass die verschiedenen Organismen diese Entwicklungsgeschichte unterschiedlich schnell durchlaufen, lässt sich aus der Entwicklungshöhe der Organisationsformen auf ihr Alter schließen: je höher entwickelt, desto älter [Lefèvre, 1997].

Es handelt sich um eine Transformationstheorie und keine Deszendenztheorie. Die rezenten Arten der verschiedenen Klassen stammen nicht voneinander ab: Sie haben zwar *gleichartige* Vorfahren, aber keine *gemeinsamen*. Wir haben also zu konstatieren: 1.) Zwischen den rezenten Arten der verschiedenen Klassen besteht kein genetischer Zusammenhang. Die verschiedenen Entwicklungskohorten vollziehen ihre Höherentwicklung unabhängig voneinander. Es handelt sich um autarke, parallele Evolutionen. 2.) Bei diesen parallelen Evolutionen handelt es sich qualitativ immer um die gleiche Evolution. Ausgehend von den urgezeugten Organismen durchlaufen die Entwicklungskohorten auf der tierischen bzw. pflanzlichen Entwicklungslinie die gleiche Abfolge der immer höher entwickelten Ausbildung ihrer Organisation. Zwischen den Kohorten gibt es also nur den Unterschied, welchen Entwicklungsgrad sie auf der Linie einer für alle gleichen Evolution jeweils erreicht haben [Lefèvre, 1997].

Während der erste Punkt von Bedeutung ist um zu sehen, dass es sich bei Lamarcks Theorie nicht etwa um eine andere Begründung der gleichen biologischen Evolutionstheorie handelt wie bei Darwin, sondern um eine grundsätzlich andere Theorie, ist der zweite Punkt wichtig hinsichtlich der Nachwirkung Lamarcks. Denn bei diesem zweiten Punkt geht es darum, dass Lamarck sich die Entwicklung der Formenvielfalt, wenigstens was den grundsätzlichen Organisationstypus der einzelnen Klassen angeht, als einen innerorganismisch angelegten und determinierten Prozess denkt, also als eine zwar nicht von einem Ziel her gelenkte, aber doch als eine gerichtete Evolution, und nicht wie Darwin als das Resultat der Wechselwirkung zwischen den Organismen und ihrer Umwelt und vor allem untereinander, bei welcher der Zufall eine konstitutive Rolle spielt. Lamarcks Theorie der Arttransformation stützt sich zum einen auf das Hauptprinzip einer in den Organismen angelegten, gesetzmäßigen Höherentwicklung, das den prinzipiellen, normalen und in den Bauplänen der Klassen auch gesetzmäßig realisierten Weg der Transformation und vor allem ihre Richtung erklärt, und zum anderen auf die Wechselwirkung zwischen den Organismen und ihrer Umwelt als ergänzenden Faktor oder Nebenprinzip, das die Abweichungen von jenem normalen Weg sowie die Formenvielfalt innerhalb der Klassen erklärt [Lefèvre, 1997].

Was lange Zeit allgemein unter Lamarcks Evolutionstheorie verstanden wurde, war eben dieses Nebenprinzip. Nach ihm kann die Umwelt nicht direkt abwandelnd auf die Organisationsformen einwirken, sondern nur vermittelt von Reaktionen der Organismen auf ihre Umwelt. Und zwar denkt sich Lamarck diesen Vorgang prinzipiell so [vgl. Lamarck, 1809d, I Kap. 7]: Veränderte Umweltbedingungen nötigen die betroffenen Lebewesen zu einer Änderung ihrer "Gewohnheiten" (*habitudes*), die einen neuartigen Gebrauch von Organen beinhaltet. Dieser neuartige Gebrauch führt aber zu Modifikationen der betroffenen Organe, Modifikationen, die auf die Nachkommen vererbt werden [Lefèvre, 1997].

Weil diese Theorie oftmals wenig sachkundig angeführt wird, ist es vielleicht nicht überflüssig, dazu wenigstens drei kurze Punkte anzumerken. 1.) Die Vererbung erworbener Eigenschaften war keine originelle Annahme Lamarcks, sondern eine allgemein geteilte Überzeugung, und zwar nicht nur im 18. Jahrhundert, sondern auch noch das ganze 19. Jahrhundert

hindurch; auch Charles Darwin ging noch davon aus. 2.) Die Idee der Evolutionsbedeutsamkeit eines gewandelten Gebrauchs von Organen erwies später im Kontext der – wie gesagt – vollständig andersartigen Evolutionstheorie Darwins ihre Fruchtbarkeit. 3.) Es finden sich bei Lamarck Formulierungen, die sich auf den ersten Blick so lesen, als führe er die Verhaltensänderung der Organismen auf so etwas wie eine Vorstellung oder einen Wunsch der Organismen zurück [vgl. z. B. Lamarck, 1809, I 233 f., 1809d, I 184 f.]. Die Lamarck-Forschung ist sich heute weitgehend einig, dass dies eine Fehlinterpretation wäre [Lefèvre, 1997].

Der Lamarckismus, der seit der Etablierung der Darwinschen Evolutionstheorie periodisch auftrat, hat nichts mit einer Wiederbelebung und Fortführung der den Beteiligten meist unbekannt Transformationstheorie des historischen Lamarck zu tun. Er ist vielmehr ein Sammelname für theoretische Positionen im konzeptuellen Rahmen der von Darwin begründeten Evolutionstheorie. Dieser Name hat nur insofern einige Berechtigung, als und insofern es bei diesen Positionen um Versuche geht, mit Problemen der Evolutionstheorie fertig zu werden, indem die Prozesse der biologische Evolution insgesamt oder einige ihrer Teilprozesse als gerichtet gedacht werden [Lefèvre, 1997].

8.3.5 Die Wichtigkeit der Frage, ob Mutationen per Zufall oder als Folge von Anpassung entstehen

Ob Mutationen zufällig oder gerichtet sind, soll anhand zweier Experimente diskutiert werden. Zunächst anhand des Luria-Delbrück-Experiments aus dem Jahre 1943. Wenn eine trübe Bakterienkultur mit Phagen inkubiert wird, dann wird die Kultur nach einigen Stunden wegen der Zerstörung der infizierten Bakterien wieder durchsichtig. Inkubiert man den Ansatz weiter für einige Stunden oder sogar Tage, dann wird die Kultur oft wieder trübe werden, weil sich Bakterien gebildet haben, die gegen das Virus resistent sind. Diese Resistenz ist über viele Generationen hin stabil – es handelt sich um eine erbliche Veränderung [Reich, 2006].

Zur Erklärung der Resistenz können zwei verschiedene Hypothesen dienen:

1. Die Gegenwart der Viren bewirkt die Resistenz einiger Bakterien (Adaptationshypothese: Vererbung erworbener Eigenschaften) => Lamarck
2. Die erbliche Mutation war schon vor der Inkubation mit Phagen in einigen Bakterien vorhanden (Hypothese der ungerichteten Spontanmutation) => Darwin-Morgan [Reich, 2006].

Nach der Adaptationshypothese wächst in jeder Bakterienkultur aus ganz wenigen, im Idealfall einem einzigen Bakterium, durch ständige Teilung eine Anzahl von Zellen heran, die in die Milliarden und Billionen gehen, wenn der Klon sichtbar wird. Jeder Teilungszyklus, bei dem aus je einer Zelle zwei neue entstehen, dauert unter optimalen Kulturbedingungen etwa eine Viertelstunde. In der dreißigsten Generation beträgt die Zahl der Zelle bereits über eine Milliarde. Die Luria-Delbrück-Versuchsserie besteht nun darin, die Phagenzusätze systematisch zu wiederholen und die Fluktuation der gezählten Resistenzereignisse zu registrieren. In dieser Population bildet sich nach Zugabe der Phagen nach der Adaptionstheorie eine gewisse Anzahl von resistenten Zellen [Reich, 2006].

Unter der Mutationstheorie irgendwann vor der Inkubation mit den Phagen sind in dieser Kultur die resistenten Zellen bereits vorhanden und warten darauf, durch die Auslese sozusagen „geweckt“ zu werden. Und hier gibt es einen entscheidenden Unterschied zur Adaptationshypothese. Eine Mutation kann irgendwann in einer der dreißig Generationen entstanden sein, die Adaptation dagegen nur in der letzten Generation. Ist die Mutation erst in der letzten Generation entstanden, dann wird es bei jeder nur eine resistente Zelle geben, genau wie bei der Adaptation. Ist die Mutation jedoch in der vorletzten Generation entstanden, dann wird es

zwei resistente Zellen geben. Ist sie vor zehn Generationen entstanden, dann gibt es bereits 1000 resistente Zellen in dem Milliardenheer. Je älter eine Mutation ist, desto größer ist ihre Nachkommenschaft [Reich, 2006].

Aus dieser Überlegung folgt, dass in einer Anzahl von Kulturen, die man parallel ansetzt und gleich behandelt, unter dem Adaptationsmodell nach Lamarck die Resistenzen alle aus der letzten Generation stammen, also zwischen den Kulturen nur geringfügig schwanken werden, während es unter dem Mutationsmodell nach Darwin sehr viele Kulturen mit gar keiner oder einer kleinen Anzahl von resistenten Zellen gibt, in seltenen Fällen jedoch Kulturen mit einer alten Mutation, d. h. Millionen von resistenten Zellen. Das Ergebnis der Versuchs zeigte einmal geringfügige Fluktuation, das andere mal große Fluktuation, d. h. Mutationen entstehen spontan und werden unter entsprechenden Umweltbedingungen (hier die tödliche Infektion) ausgelesen und nicht etwa durch den Kontakt mit der Umwelt gezielt als Anpassung entwickelt [Reich, 2006].

Andere Versuche – ebenfalls mit Bakterienkulturen – deuten darauf hin, dass es gerichtete Mutation gibt. Der Mikrogenetiker Campbell und sein Team verwendeten einen mutanten *E. coli*-Stamm, bei dem das Gen, das für β -Galactosidase codiert, aus dem Genom gelöscht worden war, sodass die Bakterien Zucker nicht metabolisieren konnten. Die Bakterien wurden auf einer Petrischale mit hohen Konzentrationen an Laktose und einigen sehr kleinen Mengen an Nährstoffen, die die Bakterien am Leben hielten, ausgestrichen. Als die Nährstoffe aufgebraucht waren, tauchten mutante Kolonien auf, die Laktose metabolisieren konnten. Dafür verantwortlich war ein anderes Enzym, das durch das Gen *ebg* (evolved β -galactosidase) codiert worden war. Dieses Gen hatte Mutationen erworben, die ihm Laktose-metabolisierende Aktivität verlieh [Ho, 2003].

Zwei andere Genetiker, Hall und Hartl, wiederholten später das Experiment und isolierten 34 unabhängige laktose-verwertende mutante Bakterienstämme. Alle diese Mutanten enthielten eine Enzymaktivität, die mit der von *ebg* identisch waren. Darüberhinaus, wurde in 31 der Bakterienstämme die Synthese des neu entstandenen Enzyms durch Laktose reguliert, d. h. es hatte eine Mutation in einem anderen Gen gegeben, das mit Laktose interagiert, um *ebg* zu regulieren. Die Wahrscheinlichkeit, dass zwei zufällige Mutationen in zwei unterschiedlichen Genen in der Art, wie man sie in der orthodoxen neo-Darwinistischen Theorie annimmt, auftreten, ist 10^{-18} . Man müsste ungefähr 100 Millionen Liter an Bakterienkulturen züchten, um eine dieser Doppelmутanten durch Zufall zu erhalten [Ho, 2003].

Diese Ergebnisse ließen John Cairns und seine Kollegen an der Harvard University annehmen, dass „Bakterien in der stationären Phase, irgendeinen Weg haben, nur die am meisten geeigneten Mutationen zu produzieren (oder selektiv zurückzuhalten). Seitdem bezieht man sich auf dieses Phänomen als „gerichtete Mutationen“ oder „adaptive Mutationen“ [Ho, 2003]. Bei einzelligen Lebewesen, Pilzen und Pflanzen gibt es – im Gegensatz zu den Tieren – keine separate Keimbahn [wikipedia, 2008], wie sie von Weismann erkannt worden war, d. h. in der Somazelle induzierte Änderungen der DNA sind vererbbar. Es gibt jedoch Hinweise, dass es „gerichtete Mutation“ als Antwort auf Impulse aus der Umwelt oder physiologischer Art auch bei Tieren gibt [Ho, 2003], was von Vertretern des genetischen Determinismus, begründet auf der sog. Weismann-Barriere (siehe Kap. 8.3.6), abgelehnt wird.

8.3.6 Neodarwinismus

Begründer des Neodarwinismus und der Vater einer Transmissionsgenetik, in der die Vererbung erworbener Eigenschaften undenkbar war, ist August Weismann [Scholl, 2006]. Das

Keimplasma, ein unvorstellbar verwickeltes Molekül im Chromatin des Zellkerns, ist für Weismann der materielle Träger aller erblichen Anlagen. Eine Zelle kann ihr Chromatin nur von ihrer Mutterzelle erhalten, und zwar während der Kern- und Zellteilung in Form von Chromosomen (Weismann nannte sie Idanten). Die Keimzellen in den Keimdrüsen eines Lebewesens können ihre erbliche Ausstattung also nur über eine "chromosomale Ahnenreihe" erhalten haben, die von jener befruchteten Eizelle ausgeht, der das betreffende Lebewesen entsprang. Weismann nannte sie Keimbahn. Ihre Zellen, und nur sie, können als Ei- bzw. Samenzellen zum Ausgangspunkt weiterer Generationen werden. Die Keimbahn kennt keine Unterbrechung aus inneren Ursachen, ist also potentiell unsterblich. Das sterbliche Soma hingegen, der Körper des Individuums, baut sich aus Zellen auf, welche die Keimbahn in jeder Generation abgibt. Da deren Chromatin nicht in die Keimbahn zurückgelangen kann (ihre Tochterzellen werden ja wiederum Somazellen), können Veränderungen am Soma – zum Beispiel der Verlust eines Mäuseschwanzes (Weismanns berühmtes Experiment) – nicht vererbt werden. Darwins provisorische Pangenesis-Hypothese, welche genau diesen Weg der Erbänderung vorschlug, war somit nicht haltbar. Darwin nahm bekanntlich an, dass sich Keimchen (gemmules) in den somatischen Geweben bilden und über den Blutkreislauf zu den Keimzellen gelangen. Dort sollten sie die Vererbung erworbener Eigenschaften bewirken [Cremer]. Indem Weismann die Pangenesis ablehnte, wurde er zum Begründer des Neodarwinismus. Der "deterministische" Grundzug der Keimplasmatheorie – Außenfaktoren wie z. B. Erziehungsmaßnahmen können die erblichen Anlagen nicht verändern – verlieh Weismanns Werk eine weltanschauliche Brisanz, die ihm posthum den Bannstrahl der russischen Marxisten und anderer Weltverbesserer eintrug [Sander, 1999].

Von einem weiteren Vertreter des Neodarwinismus, Francis Crick, stammt das Dogma der Mikrobiologie, welches besagt, dass der Informationsfluss immer nur in einer Richtung verläuft: „DNA makes RNA makes Protein“. Mit der Entdeckung der reverse Transkriptase wurde dies jedoch widerlegt. Reverse Transkriptasen sind Enzyme, die die Umschreibung von RNA in DNA katalysieren [Wikipedia, 2007]. Heute weiss man viel mehr über die kontrollierte Regulierung von DNA-Änderungen. Der Genetiker James Shapiro schrieb dazu: Diese molekularen Einsichten führen zu neuen Konzepten darüber, wie Genome organisiert und reorganisiert werden, und eröffnen eine Reihe von Möglichkeiten, über Evolution nachzudenken. Statt uns darauf zu beschränken, über einen langsamen Prozess, der von zufälliger (d. h. blinder) genetischer Variation und gradueller phänotypischer Veränderung abhängig ist, nachzudenken, sind wir nun frei, in realistischer molekularer Art und Weise über schnelle Genomrestrukturierung, angeleitet durch biologische Netzwerke der Rückkoppelung, nachzudenken [Shapiro, 1999]. Da viele Organismen über zelluläre Systeme verfügen, die DNA während der Entwicklungsphase verändern, müssen wir erkennen, dass DNA sich in Reaktion auf Signale aus der Umwelt verändern kann. Wir müssen deshalb die Systeme nicht-zufälliger DNA-Änderung untersuchen, um herauszufinden, wie viel und welche Art von erblicher genetischer Variation durch sie geformt wird, und ob sie genetische Variation in der nächsten Generation beeinflussen. Wenn sie das tun, müssen wir die Rolle, die die Umwelt in der Evolution einnimmt, neu überdenken [Jablonka & Lamb, 2005].

Der Genotyp prägt den Phänotyp; der Phänotyp hat keinen Einfluss auf den Genotyp – so die Überzeugung der Neodarwinisten. Lamarckismus – im Sinne der Vererbung erworbener Eigenschaften – ist verpönt. Wenn nun aber die Umwelt Einfluss hat auf den Phänotyp und dieser auf den Genotyp rückwirkt, werden Umwelteinflüsse – erworbene Eigenschaften – vererbbar. Darauf wird in der Neo-Lamarck'schen Medizin Bezug genommen.

8.3.7 Neo-Lamarck'sche Medizin

Darwinistische Medizin ist die Behandlung von Krankheiten basierend auf Evolution, wobei angenommen wird, dass Eigenschaften durch Gene kodiert werden. Eigenschaften inkl. Krankheitsanfälligkeiten werden entweder durch Gene oder die Umwelt verursacht, wobei Genotyp-Umwelt-Interaktionen normalerweise für statistische Artefakte gehalten werden. Obwohl selten untersucht, gibt es epigenetische Signale, die durch die Umwelt veränderbar und meiotisch-vererbbar sind, und diese liefern somit einen Mechanismus, der Genotyp-Umwelt-Interaktionen unterliegt. Die Umwelt eines Elternteils kann auf dessen Nachkommen Einfluss haben, indem epigenetische Signale vererbbar abgeändert werden. Neo-Lamarck'sche Medizin ist die Anwendung dieser evolutionären epigenetischen Auffassung von Krankheit und könnte enorme Auswirkungen auf Public Health und Umweltpolitik haben. Wenn industrielle Verschmutzung Organismen beeinträchtigen, indem sie meiotisch-vererbbar ihre epigenetischen Signale ändern, dann wird die Beseitigung dieser Giftstoffe das Problem nicht beheben. Haben Giftstoffe einmal die epigenetischen Signale eines Individuums nachteilig verändert, wird dieser Schaden an zukünftige Generationen weitergegeben, auch wenn diese selbst diesem Giftstoff nicht ausgesetzt sind [Gorelick, 2003].

Als Beispiel für die Rolle meiotisch-vererbbarer epigenetischer Signale können die Vermeidung und die Auslösung von Krebs herangezogen werden. Epigenetische Signale, vor allem Cytosin-Methylierung, regulieren die Genaktivität [Holliday & Pugh, 1975]. Insbesondere die Methylierung von Promotorgenen supprimiert die Transkription ihrer Strukturgene. Für viele Genloci ist die down regulation des Gens direkt proportional zum Ausmaß der Cytosin-Methylierung auf dem Promotor [Boyes & Bird, 1992]. Exposition gegenüber freien Radikalen oder anderen Karzinogenen ändern im Allgemeinen die Cytosin-Methylierungsmuster auf Regulationsgenen. Wenn genug Methylierung entfernt wurde, kann die Genaktivität stark hinaufreguliert werden [Jackson-Grusby et al., 2001]. Da Zelldifferenzierung im Wesentlichen die differentielle Suppression verschiedener Genfunktionen ist, können Zellen mit einer Upregulation von Genen dedifferenziert werden und können damit beginnen, sich rasch zu vermehren. Dies wäre ein potentieller Weg, durch den Krebs ausgelöst werden kann [Paulsen & Ferguson-Smith, 2001]. Eine alternative Hypothese ist, dass Tumorsuppressionsgene durch eine zu starke Methylierung inaktiviert werden können [Paulsen & Ferguson-Smith, 2001; Herman et al., 1994; Agathangelou et al., 2001]. D. h. Methylierung supprimiert (down-reguliert) die Produktion von Substanzen, die Tumorwachstum vorbeugen, wie z. B. Proteine, die freie Radikale vernichten. Diese Alternativ-Hypothese deckt sich mit der Beobachtung, dass die Telomere von Krebszellen stark methyliert sind [Tollefsbol & Andrews, 2001]. Zu viel Methylierung ist auch assoziiert mit spezifischen Genloci bei bestimmten Tumoren und dieser Methylierungsgrad kann durch die Umwelt verändert werden [Esteller et al., 2002]. Allerdings ist nicht bekannt, ob diese spezifischen epigenetischen Signale meiotisch-vererbbar sind [Gorelick, 2003].

Durch die Umwelt veränderbare meiotisch-vererbbare epigenetische Signale könnten auch anderen Krankheiten wie z. B. Diabetes, Prader-Willi-Syndrom und vielen anderen komplexen Krankheiten zugrunde liegen. Wir können nicht wissen, wie häufig oder wichtig diese Phänomene sind, bis Forscher diese erkennen und systematisch nach umweltbedingten meiotisch-vererbbaeren epigenetischen Signalen suchen [Jablonka & Lamb, 1995]. Wenn umweltbedingte meiotisch-vererbbare epigenetische Effekte weit verbreitet sind – was eine wichtige offene empirische Frage darstellt – dann haben sie das Potential, paradigmatische Ansichten evolutionärer Medizin und die vermeintliche Dichotomie von „nature versus nurture“ zu än-

dern. Neo-Lamarck'sche Medizin würde dadurch den Schwerpunkt von der Behandlung auf die Vermeidung von Krankheiten verlagern [Gorelick, 2003].

Soll Krankheiten vorgebeugt werden, muss eine Vielzahl an Faktoren in Betracht gezogen werden, und es gibt viele offene Fragen. Übliche epidemiologische, biologische und medizinische Ansätze fokussieren auf nahe liegende Ursachen und Konsequenzen individueller Variation, aber die weniger gut charakterisierte Rolle des Kontexts (soziale Dynamik, politische Wirtschaft, Geschichte) bei der Moderation und Vermittlung dieser Dynamiken ist zu einem wichtigen Forschungsgebiet geworden. Die heutigen Lebensbedingungen – geänderte Ernährungsgewohnheiten, chronische Überernährung, eine sitzende Lebensweise und eine herabgesetzte Morbidität und Belastung mit Pathogenen/Parasiten – sind in der Geschichte des Menschen einzigartig. Darüberhinaus hat sich die materielle und soziale Ökologie des täglichen Lebens dramatisch verändert, was manche glauben lässt, dass die Bedingungen des Lebens unter Massen, der Stratifikation, der sozialen Spaltung und der Arbeit einen beispiellosen Druck durch psychosozialen Stress erzeugt. Lamarckismus involviert bekannterweise intergenerationelle Weitergabe von Phänotypen mittels Reaktionen, die durch die Umwelt generiert werden, und weniger auf genetischem Wege. Immer mehr Literatur deutet darauf hin, dass eine Transmission solcher Art durch eine Reihe von Mechanismen wirksam ist. Lamarck'sche Analyse würde nicht dazu führen, die Leidtragenden selbst verantwortlich zu machen, sondern soziale Kritik zu üben, indem soziale und materielle Verhältnisse identifiziert werden, die zu differenziellem Wohlbefinden führen [Worthman & Kuzara, 2005].

9 Methodik

9.1 Literatursuche

Für die Internetrecherche betreffend umweltbedingter, genetischer und epigenetischer Interaktionen wurden vorrangig die Suchmaschinen „Google Scholar“ und „Scirus“, die für die Suche nach wissenschaftlicher Literatur zur Verfügung stehen, verwendet. Eine Schlagwortsuche zu „epigenetics“ ergab am 23.9.2007 in der Suchmaschine Scirus.com 37.813 Einträge, eine kombinierte Suche nach „epigenetics“, „ecology“ und „health“ 1.925. Es wurde aber auch Fachliteratur in Buchform – recherchiert über Bibliothekskataloge – und Artikel aus Zeitungen und Magazinen herangezogen.

Im Anschluss an die Recherche wurde das Material geordnet. Meinungen zum Thema wurden zusammengestellt und zueinander in Bezug gesetzt. Das Inhaltsverzeichnis wurde fortlaufend angepasst.

Aufgrund der Fülle an Informationsmaterial stellt die vorliegende Arbeit lediglich den Versuch einer möglichst umfassenden Analyse wissenschaftlicher Publikationen, Zeitungsartikel und vor allem über das Internet recherchierter Artikel dar. Diese Kompilation von Daten, Aussagen etc. kann aufgrund der unüberschaubaren Fülle an Literatur nicht vollständig sein und muss trotz des Bemühens, weitestgehende Objektivität zu wahren, selektiv bleiben.

9.2 Umfrage

Die Recherche wurde ergänzt durch eine schriftliche Umfrage unter StudentInnen und SchülerInnen mit der Intention, die in der Öffentlichkeit vorherrschenden Meinungen zum Thema Umwelt, Gesundheit und Genetik zu erheben. Anhand von 12 Fragen sollte festgestellt wer-

den, ob es Tendenzen gibt, Krankheitsursachen eher im genetischen Erbmateriale oder eher in Umwelteinflüssen zu sehen.

Die Befragung wurde an fünf verschiedenen Schultypen (AHS, BORG, HLW, HTL, HAK) und einer Fachhochschule von Ende Jänner bis Anfang März 2007 durchgeführt. Die Möglichkeit einer Umfrage wurde jeweils mit der Schuldirektion abgesprochen, und die Fragebögen wurden an Lehrer – von denen die meisten Biologie unterrichteten – weitergeleitet, die in ihrer Unterrichtsstunde die Fragebögen an die Schüler austeilten. Insgesamt konnten 538 Fragebögen ausgewertet werden.

9.3 Erstellen des Fragebogens

Bei der Erstellung des Fragebogens wurde auf Anleitungen aus dem Internet zurückgegriffen [Pilshofer, 2001; Stangl, 2006]. Zunächst wurden die Fragestellungen formuliert. Anhand von 12 Fragen sollte erhoben werden, ob nach Meinung der SchülerInnen Krankheitsursachen tendenziell eher im genetischen Erbmateriale oder eher in den Umwelteinflüssen zu suchen sind. Anschließend wurden Fragen gesammelt, die Aspekte zu diesem Thema enthielten, und dann jene ausgesucht, die miteinbezogen werden sollten.

Es wurde die Form der geschlossenen Frage gewählt, die gegenüber der offenen Frage den Vorteil hat, dass sie eindeutig und vergleichbar ist, was bei der Auswertung weniger Probleme macht. Um „Jasage“ bzw. „Neinsage“-Tendenzen weitgehend zu vermeiden, wurden die Fragen unterschiedlich gepolt, d. h. die Fragen wurden abwechselnd positiv und negativ formuliert. So wurde versucht zu vermeiden, dass der Inhalt der Fragen zu einseitig war und man verzerrte Antworten erhielt.

Die Aussagen wurden möglichst einfach und kurz formuliert. Am Anfang des Fragebogens wurde eine knappe Einleitung gegeben. An dieser Stelle wurde auch darauf hingewiesen, dass die Fragebögen anonym behandelt werden und es weder „richtige“ noch „falsche“ Antworten gibt, um Antworthemmungen entgegen zu wirken. Fragen nach soziodemografischen Daten (Alter, Geschlecht, Berufe der Eltern, Schultyp) wurden an das Ende des Fragebogens gestellt.

Bei den Ankreuzmöglichkeiten wurde eine fünfstufige Skala mit einer Mittelkategorie vorgegeben, wobei in Kauf genommen wurde, dass Personen, die sich nicht gern festlegen, auf diese „Mitte“ ausweichen konnten. Der Vorteil lag darin, dass diejenigen, die tatsächlich eine neutrale Meinung hatten, nicht gezwungen waren, eine extremere Position zu wählen. Zusätzlich wurde eine „weiss-nicht-Antwort“ angeboten, um Personen, die zu einer Aussage nicht ausreichend informiert waren, nicht in die Mittelkategorie zu drängen. Dadurch war es auch möglich, eine Antwort zu verweigern.

9.4 Statistische Auswertung

Es wurde ein Codierungsbogen vorbereitet, d. h. auf einem leeren Fragebogen wurden den einzelnen Aussagen und Antwortmöglichkeiten Zahlen zugewiesen. Anhand dieser Codierung wurden die Daten in eine Microsoft Excel-Datei eingegeben – die einzelnen Variablen (Aussagen und Antwortalternativen) in die Spalten der Tabelle, und jede Zeile war für einen Fragebogen (Umfrageteilnehmer) vorgesehen.

Anschließend wurden die Daten im Programm SPSS 15.0 für Windows statistisch ausgewertet. Es wurden Häufigkeitstabellen erstellt, Mittelwerte ausgerechnet und ANOVA, t-Tests und χ^2 -Tests eingesetzt, um Gruppenvergleiche bezüglich der Aussagen mit Umwelt- und genetisch bedingt-Tendenz, jüngeren und älteren SchülerInnen, Schultypen und Schülern und

SchülerInnen durchzuführen. Um zu klären, ob inhaltlich zusammenhängende Aussagen signifikante Korrelationen aufwiesen, wurden Kreuztabellen und eine Korrelationsmatrix gerechnet.

10 Ergebnisse

10.1 Fallstudien erblicher und umweltrelevanter Einflüsse

Der Anteil erblicher und umweltrelevant-sporadischer Einflüsse auf die Entstehung komplexer Erkrankungen ist nach wie vor Gegenstand differierender Einschätzungen und muss je nach Erkrankung unterschieden werden. Abbildung 21 zeigt eine Einschätzung bzgl. Krebserkrankungen.

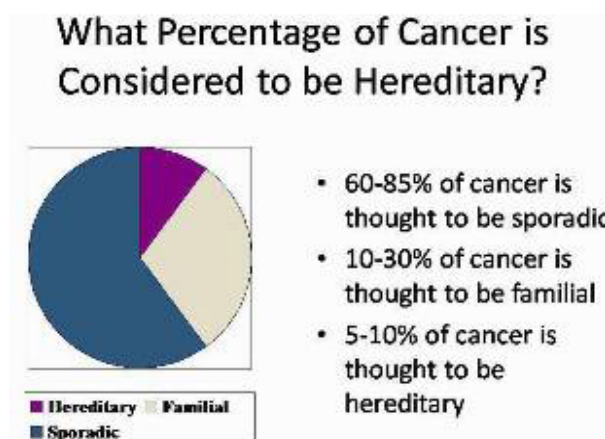


Abb. 21 Prozentmäßiger Anteil an Krebserkrankungen, der dieser Einschätzung zufolge erblich ist [Axilbund, 2005].

10.1.1 Brustkrebs

Jährlich erkranken weltweit rund eine Million Frauen und circa 10.000 Männer an Brustkrebs. Brustkrebs ist auf Mutationen mehrerer Krebs-assoziiertes Gene zurückzuführen. Mutationen kann man entweder von seinen Eltern erben (familiärer Krebs, 5 %) oder sie können, wie bei 95 % der Fälle, nach der Empfängnis eintreten, wobei der exakte Entstehungsmechanismus weitgehend unbekannt ist [Reifarth, 2005].

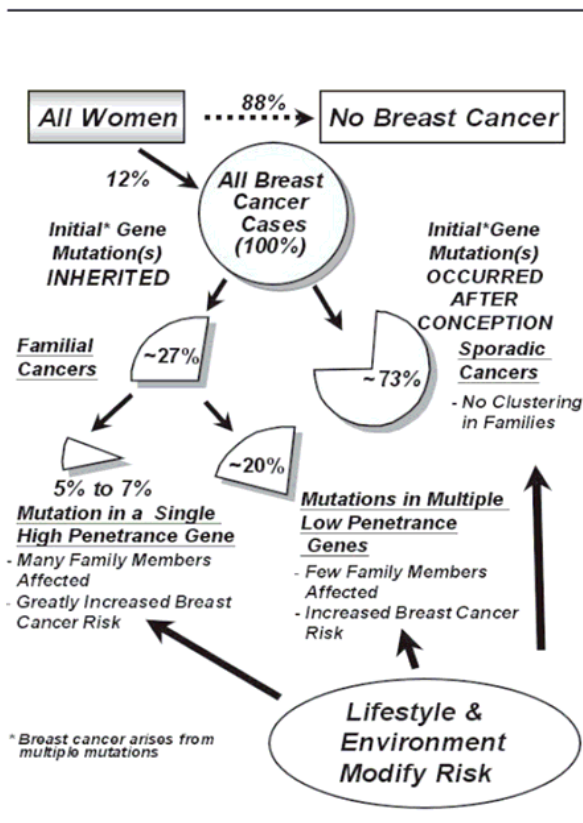


Abb. 22 Der Stellenwert genetischer Mutationen bei der Entstehung von Brustkrebs [Warren & Devine, 2003].

Da man annimmt, dass Gene mit hoher Penetranz größtenteils alleine wirken, werden damit verbundene Krankheiten manchmal als Einzelgen-Störung bezeichnet. Aber die Wirkung dieser Gene kann durch andere Gene und durch die Umgebung in und um den Körper modifiziert werden. Gene mit geringer Penetranz sind viel häufiger. Das Brustkrebsrisiko ist hier im Wesentlichen von den Wechselwirkungen zwischen den Genen mit geringer Penetranz und anderen Genen und der körpereigenen und -externen Umwelt abhängig [Warren & Devine, 2003].

In unzähligen Studien wird versucht, das System der Tumorentstehung bei Brustkrebs aufzuklären. Die Arbeitsgruppe um Dr. Hans-Dieter Royer konnte erstmals zeigen, dass der körpereigene Eiweißstoff YB-1 in Brustkrebszellen verstärkt gebildet wird. Normalerweise spielt YB-1 bei der

Zellteilung und der Abwehr von umweltchemischen Einflüssen eine Rolle. In Brustgewebezellen führen erhöhte Konzentrationen von YB-1 zur Zellteilung. Allerdings ist die von YB-1 aktivierte Zellteilung fehlerhaft und verursacht genetische Schäden, beispielsweise überzählige Chromosomen. Genau dieser Mechanismus bewirkte die Brustkrebsentwicklung im Tierversuch. Bei bösartigen Tumoren des Menschen sind Anzahl und Struktur der Chromosomen, die das Erbgut enthalten, häufig verändert. Es ist unklar, ob diese genetische Instabilität eine Ursache oder eine Konsequenz der Tumorbildung ist. Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass sie zumindest bei Brustkrebs die Tumorbildung verursacht [Bergmann, 2005].

BRCA1 – ein vermeintliches Tumorsuppressionsgen – ist eines der bekanntesten Brustkrebsgene. BRCA1-Keimbahn-Mutationen stehen in Verbindung mit Brust- und Eierstockkrebs in einigen wenigen Familien, in denen diese Krankheiten gehäuft auftreten. Bei Frauen, die Träger dieser mutanten BRCA1-Allele sind, tritt eine signifikante Zunahme an Brust- und Eierstockkrebs auf. Die Suche nach dem Brustkrebsgen wurde von einer übertriebenen Publicity sowohl in den Massenmedien, als auch in der wissenschaftlichen Presse begleitet. Es wurde die Erwartung geschürt, dass, wenn das Gen einmal gefunden sei, neue Anhaltspunkte in Bezug auf Brustkrebs und Krebs allgemein verfügbar wären. Deshalb war es für viele ernüchternd, herauszufinden, dass nicht-familiäre Brust- und Eierstockkrebserkrankungen, die mehr als 95 % der Fälle ausmachen, nichts mit BRCA1-Mutationen zu tun haben. So scheint diese Mutation in häufigen, nicht-erblichen Formen von Brustkrebs, von denen in den USA jährlich ungefähr 173.000 Frauen betroffen sind, keine Rolle zu spielen [Strohman, 2003].

Einem weiteren Tumorsuppressionsgen – CDKN2, welches für das den Zellzyklus regulierende Protein cyclindependent kinase-4 inhibitor (p16) kodiert – wurde große Beachtung geschenkt. Es stellte sich jedoch heraus, dass p16 offensichtlich keinen Anteil an der Bildung primärer Brustkarzinome hat. Weiters wurde entdeckt, dass p16-Mutationen in Zelllinien gefunden werden, die von vielen Tumoren, aber nicht von Primärtumoren der Patienten abstam-

men, was erkennen lässt, dass sogenannte karzinogene Mutationen ein reines Artefakt von Zellkulturen sein könnten. Die Studien über die p16-Mutation stimmen überein mit der Hypothese zu Krebserkrankungen, die besagt, dass frühe neoplastische Änderungen epigenetisch sind, die Mutation als ein Ereignis nach der Initiierung inkludieren [Strohman, 2003].

Gene	Contribution to Hereditary Breast Cancer
<i>BRCA1</i>	20%–40%
<i>BRCA2</i>	10%–30%
<i>TP53</i>	<1%
<i>PTEN</i>	<1%
Undiscovered genes	30%–70%

ASCO

Abb. 23 Der Einfluss von Genmutationen auf Brustkrebs [Axilbund, 2005].

Bei einer Familienstudie wurde die Verbindung zwischen einer „Krebstendenz“ und einem Genort auf Chromosom 17q21 hergestellt [Strohman, 2003]. Die LOD-Score (ein Fachausdruck, der die Kopplung eines Gens mit einem Phänotyp anzeigt) für die Kopplung war 5,98, was auf eine hohe Wahrscheinlichkeit des Zusammenhangs zwischen einer Krebserkrankung und einer genetischen Anomalie hindeutet. Die Technologie dieser Kopplungsstudie entspricht zwar dem neuesten Stand. Es ist jedoch nicht bekannt, mit welcher Häufigkeit diese Mutation in der Durchschnittsbevölkerung zu finden ist, noch weiß man, in welchem Ausmaß andere Mutationen in den mutmaßlichen oder anderen Chromosomen der betroffenen Frauen vorkommen könnten. Die Mutation kann notwendig sein, aber allein nicht ausreichend; es könnten spezifische Umweltbedingungen oder ein spezifisch anderer genetischer Hintergrund notwendig sein [Strohman, 2003].

Änderungen in der Mikroumgebung von Zellen tragen zur Tumorgenese bei, aber die molekularen Grundlagen dieser Änderungen werden nur wenig verstanden. Eine neue Methode der Epigenomanalyse, methylierungsspezifische digitale Karyotypisierung (MSDK), wurde auf Epithel- und Myoepithelzellen, auf Fibroblasten des Bindegewebes von normalem Brustgewebe und in situ und von invasiven Brustkarzinomen angewandt. Diese Analyse zeigte, dass deutliche epigenetische Änderungen in allen drei Zelltypen während der Brusttumorgenese in einer für Tumorstadien und Zelltyp spezifischen Art und Weise stattfinden, was nahe legt, dass bei Brustkrebs epigenetische Änderungen bei der Aufrechterhaltung einer anormalen Mikroumwelt von Zellen eine Rolle spielen und zur Tumorprogression beitragen [Hu et al., 2005].

Die Mikroumwelt könnte sich ändern, bevor die Zellen selbst genetische krebsverursachende Änderungen erfahren, sodass die Detektion epigenetischer Änderungen ein Mittel sein könnte, Krebs früh zu diagnostizieren oder das Krebsrisiko vorherzusagen. Gene in der Mikroumwelt von Brustmilchkanälen waren überaktiv und blieben dies auch, wenn sich ihre Zellen vermehrten. Die DNA blieb unverändert. Es wird vermutet, dass der Methylierungsstatus der Zell-DNA geerbt wurde [Science Daily, 2005c].

Der Anteil des nicht genetisch-bedingten Brustkrebsrisikos wird auf über 60 % geschätzt. Umweltfaktoren wie Adipositas, Ernährung und körperliche Aktivität, sozioökonomischer Status, elektromagnetische Felder und Nikotin sind in vielen Studien mit dem Brustkrebsri-

siko assoziiert; jedoch nur radioaktive Bestrahlung und hormonelle Faktoren, die östrogenimittierend wirken, sind anerkannte Risikofaktoren für Brustkrebs. Für die Substanzen DDT/DDE, HCB, HCH, Pyrethroide, PCP und PCB existieren experimentelle Daten über hormonimittierende, zumeist östrogene Wirkungen, die bei hormonsensitiven Tumoren, wie dem Brustkrebs, an der Karzinogenese beteiligt sind.

Während das Alter ein relativ gut dokumentierter Risikofaktor für Krebs ist, werden andere Risikofaktoren weniger gut verstanden. Krebsraten mit Faktoren wie ethnische Zugehörigkeit, Sozioökonomie oder Fruchtbarkeitsraten abzustimmen, kann Vergleiche komplizieren und zu signifikanten Unsicherheiten führen. Obwohl die Untersuchung bestimmter Muster bei Brustkrebsraten wichtige Hinweise auf die Krankheitsursachen und Risikoquellen aufdecken können, müssen Krebsraten mit Vorsicht verwendet werden. Sehr hohe Brustkrebsinzidenz oder dramatische geographische Unterschiede können eher auf Unterschiede bzgl. der Art und Weise, wie Daten gesammelt oder Raten berechnet wurden, als auf Unterschiede des tatsächlichen Risikos zurückzuführen sein [Ross, 2004].

Auf der Suche nach genetischen Markern stieß man auf genetische Polymorphismen [Nathanson & Weber, 2001]. Diese polymorph exprimierten Gene kodieren für Enzyme, die eine Rolle im Östrogenstoffwechsel oder bei der Detoxifikation von Medikamenten und Karzinogenen aus der Umwelt spielen, und können dafür verantwortlich sein, dass manche Frauen auf Karzinogene wie z. B. Östrogene oder Zigarettenrauch sensibler reagieren als andere. Cytochrome p450-Enzyme gehören zu einer multiplen Gen-Oberfamilie, die eine wichtige Rolle bei der Steroidgenese und Detoxifikation von Xenobiotika wie z. B. polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Benzpyrenen, Arylaminen und heterozyklischen Aminen einnehmen [Strong & Amos, 1996]. Die p450-Cytochrome stellen eine Verteidigungslinie gegenüber Chemikalien aus der Umwelt dar. Karzinogene können durch den p450-Metabolismus aber auch aktiviert werden [National Cancer Institute, 2006b].

Viele Chemikalien müssen im Körper “aktiviert” werden, um karzinogen zu werden. Frauen mit einem hohen Spiegel an Chemikalien aus der Umwelt wie polychlorierten Biphenylen (PCBs) haben normalerweise kein erhöhtes Brustkrebsrisiko. Dennoch war in einer Studie das Brustkrebsrisiko in einer Gruppe von Frauen, die sowohl einen hohen PCB-Spiegel als auch eine Variation eines Aktivierungsgens, dem CYP1A1, aufwiesen, erhöht [Moysich et al., 1999] – ein klassisches Beispiel einer “Gen-Umwelt-Interaktion” [Snedeker, 2002]. In einer weiteren Studie hatten Frauen mit unterschiedlichen CYP1A1-Genpolymorphismen, die auch Raucherinnen waren, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko [Woodard & Snedeker, 2001].

In Forschungslabors viel verwendete Mutations-Screening-Methoden wie z. B. einzelsträngige Konformationspolymorphismen-Analyse (SSCP) und konformationssensitive Gelelektrophorese (CSGE), übersehen fast ein Drittel der Mutationen, die mithilfe der DNA-Sequenzierung entdeckt werden [Eng et al., 2001]. Frauen, die in den USA aufgrund des familiären Risikos auf Mutationen der BRCA1 und BRCA2-Gene getestet werden, können sich auf ein negatives Ergebnis nicht völlig verlassen, da der einzige in den USA kommerziell erhältliche Test, BRCA-Analyse der Firma Myriad Genetic’s, nicht alle Mutationen entdeckt. 1997 wurde Myriad Genetic’s ein Patent erteilt, das diese berechtigte, auf BRCA1- und BRCA2-Mutationen zu testen. Kritiker meinten, dass dieses Patent ein Monopol sei, das die Forschung an alternativen Tests verlangsamen würde und Innovationen hinderlich sei. Pro Jahr werden zehntausende Frauen mit der \$ 3.000,- teuren Untersuchung getestet [Stokstad, 2006].

Mary-Claire King von der University of Washington, Seattle, und ihre Kollegen wollten wissen, wie hoch die exakte Rate solcher “falsch negativer Resultate” ist. Die Forscher

nahmen DNA-Proben von 300 Leuten aus Hochrisiko-Familien, die alle negative Testergebnisse von Myriad erhalten hatten. Die DNA wurde anhand sechs verschiedener Methoden, einschließlich eines MLPA-Tests (multiplex ligation-dependent probe amplification), der sehr häufig in europäischen Labors verwendet wird, durchsucht. 12 % der Patienten waren Träger von Neuankordnungen auf BRCA1 oder BRCA2, die auf Myriad's Array nicht enthalten waren. Der MLPA-Test, der relativ günstig ist und jegliche Neuankordnung anzeigt, wird in den Vereinigten Staaten nicht als klinischer Test eingesetzt, da dadurch wahrscheinlich Myriad's Patent verletzt würde [Stokstad, 2006].

Ein aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit erhöhtes Brustkrebsrisiko wurde in folgender Studie gefunden. Die Forscher hatten sich auf eine spezifische Variation (G10398A) eines ND3 genannten Mitochondrien-Gens konzentriert, das als Vorlage für einen wichtigen Bestandteil des Enzyms NADH-Dehydrogenase dient. Im abgeänderten Zustand wird jedoch ein Adenin durch ein Guanin in der DNA-Struktur ersetzt, was zur Folge hat, dass das Enzym die Aminosäure Threonin statt Alanin enthält. Afroamerikanische Frauen, die dieses mitochondriale DNA-Allel 10398A tragen, haben gegenüber afroamerikanischen Frauen ohne diesen genetischen Marker eine um 60 % erhöhte Wahrscheinlichkeit, einen invasiven Brustkrebs zu entwickeln. Das Allel dürfte keine erkennbaren Auswirkungen auf Brustkrebs bei weißen Frauen haben. Ein weitaus größerer Anteil der weißen weiblichen Bevölkerung, nämlich 80 %, trägt die 10398A-Version des NADH-Dehydrogenase-Gens, während nur 5 % der schwarzen amerikanischen Frauen dieses Allel besitzen [Science Daily, 2005d].

Frauen mit unterschiedlichem ethnischen Hintergrund haben z. T. unterschiedliche Brustkrebs- und Überlebensraten. Allgemein kommt bei Frauen aus niedrigeren sozioökonomischen Gruppen, ungeachtet ihrer ethnischen Zugehörigkeit, Brustkrebs weniger häufig vor, die Überlebensrate ist geringer und die Brustkrebs-Sterberate höher. Dennoch gibt es Ausnahmen abhängig von Alter, ethnischer Zugehörigkeit und Wohnort. Die Unterschiede könnten eher die Folge kultureller und umweltbedingter Auswirkungen als genetischer Abweichungen zwischen ethnischen Gruppen zu sein. Das Risiko aufgrund etablierter Brustkrebs-Risikofaktoren (z. B. früher Eintritt der Menarche, später Beginn der Menopause und höheres Alter bei der Geburt des ersten Kindes) ist dasselbe für Frauen aller Ethnizitäten; es gibt keine biologischen Unterschiede in Bezug auf das Risikoausmaß. Aber die ethnischen Gruppen variieren bzgl. der Proportion ihrer Mitgliederzahl, die in den Kategorien mit niedrigem oder hohem Risiko einiger etablierter Risikofaktoren inkludiert ist. Das heißt, die Prävalenz einiger Risikofaktoren ist anders. Zum Beispiel schiebt ein hoher Prozentsatz der weißen Frauen das Kinderkriegen hinaus und ist älter, wenn sie ihr erstes Kind bekommen – ein Faktor für erhöhtes Brustkrebsrisiko [Warren & Devine, 2003a].

Es gibt sehr wenige Studien, die Ernährung und Brustkrebsrisiko bei nicht weißen Frauen untersucht haben. Alkoholkonsum und Fettleibigkeit spielen möglicherweise eine Rolle, da es hier Unterschiede zwischen ethnischen Gruppen gibt [Warren & Devine, 2003a]. Auch spielt die Sozioökonomie eine große Rolle, da Sondermülldeponien und Entsorgungseinrichtungen oft in Gegenden mit einem niedrigeren Pro-Kopf-Einkommen zu finden sind. Studien über Rückstände an DDT und PCBs bei Frauen unterschiedlicher Ethnizitäten liefern Beispiele für eine mögliche unterschiedliche Exposition von Frauen unterschiedlicher ethnischer Zugehörigkeit. Frauen, die in Gegenden mit höherem oder niedrigerem Brustkrebsrisiko migrieren, nehmen das Brustkrebsrisiko für Frauen, die bereits am neuen Wohnort leben, an. Das legt nahe, dass vielmehr als die Genetik der Lebensstil und die Umwelt einer Frau eine wichtige Rolle beim Brustkrebsrisiko spielen [Warren & Devine, 2003a].

In den meisten Fällen verursachen die Risikofaktoren die Krankheit nicht direkt. Typischerweise agieren sie eher als Indikatoren und stehen in Zusammenhang mit der Wahrscheinlichkeit, mit der die Krankheit in einer Gruppe von Frauen auftritt. Viele Risikofaktoren wirken wahrscheinlich, indem sie die Stärke und Dauer der Exposition gegenüber Östrogen und anderen Fortpflanzungshormonen, die krebsbildende Prozesse in der Brust beeinflussen, ändern.

In den meisten Studien wird das relative Risiko bestimmt, indem eine Gruppe von Frauen, die einem bestimmten Risikofaktor ausgesetzt ist, verglichen wird mit einer Gruppe von Frauen ohne diesen Risikofaktor. Diese Methode hat einige Einschränkungen. Erstens werden die Ergebnisse der Studie im Allgemeinen nur auf Frauen übertragbar sein, die denen ähnlich sind, die an der Studie teilnahmen. Zweitens, wenn bestimmte Risikofaktoren untersucht werden, wie körperliche Aktivität, vergleichen Forscher oft Frauen, die sehr viel trainieren (zwei Stunden täglich) mit Frauen, die nie die Couch verlassen. Dieser Ansatz wird nicht erklären, wie ein mittleres Trainingsausmaß das Risiko beeinflusst, wobei die Mehrheit der Frauen sehr wahrscheinlich irgendwo zwischen die beiden Extreme fällt. Schließlich darf man nicht vergessen, dass Risiko ein Konzept der Wahrscheinlichkeit ist. Wissenschaftler können abschätzen, wieviele Frauen einer Bevölkerungsgruppe Brustkrebs bekommen werden, und die Faktoren identifizieren, die das Erkrankungsrisiko einer Frau erhöhen oder senken – aber sie können nicht mit Sicherheit vorhersagen, welche Frau im Einzelfall die Krankheit bekommen wird. Eine Frau mit vielen Risikofaktoren wird vielleicht nie und eine Frau ohne Risikofaktoren wird vielleicht dennoch Brustkrebs bekommen [Warren & Devine, 2004].

Wenn alle Frauen versuchen würden, sich selbst anhand modifizierbarer Risikofaktoren auf die Seite des geringen Risikos zu bringen, ginge die Zahl der Brustkrebsfälle zurück. Studien schätzen, dass zwischen 20 und 60 % aller Brustkrebsfälle verhindert werden könnten, wenn die Hauptrisikofaktoren vermieden würden. Der Streuungsbereich dieser Schätzung ist groß und spiegelt die Schwierigkeit dieser theoretischen Frage wider. Der Effekt ist auf persönlicher Basis unsicher, da nicht vorhergesagt werden kann, welche Frauen daraus konkret einen Nutzen ziehen werden. Dessen ungeachtet wurden statistische Modelle entwickelt, die sich relativer Risikowerte einiger etablierter Risikofaktoren bedienen [Warren & Devine, 2004].

Die Evaluierung von Risikofaktoren sollte sich auf drei Charakteristika konzentrieren: die Evidenzstärke, das Ausmaß des damit verbundenen Risikos und wie sehr diese modifizierbar sind. Da die Mehrheit der Risikofaktoren für Brustkrebs nicht der persönlichen Kontrolle unterliegt, wird die Fähigkeit der Modifikation in vielen Fällen der limitierende Faktor sein. Eine Reihe von Risikofaktoren steht in Zusammenhang mit sehr individuellen Entscheidungen bzgl. des Kinderkriegens (ob man Kinder bekommt und in welchem Alter). Einige der evidenten Risikofaktoren, die geändert werden können, sind regelmäßiger Alkoholkonsum, der Einsatz postmenopausaler Hormontherapie und ein gesundes Körpergewicht [Warren & Devine, 2004].

Das Gail-Modell ist derzeit von der U.S. Food and Drug Administration als statistisches Modell dafür zugelassen zu bestimmen, ob das Brustkrebsrisiko einer Frau so hoch ist, dass ein Eingriff oder der präventive Einsatz von Tamoxifen, einem Anti-Östrogen-Medikament, zu rechtfertigen ist. Mithilfe einer Kohortenstudie von 82.109 weißen Frauen im Alter zwischen 42 und 71 Jahren wurde dieses statistische Modell evaluiert. Man fand heraus, dass das Modell für die gesamte Frauengruppe Brustkrebsraten gut vorhersagte, aber nicht für einzelne Frauen. Die meisten der Frauen, die in der Studie Brustkrebs entwickelten, hatten nach dem Gail-Modell ein geringes Risiko. Dieses Ergebnis war nicht überraschend. Es wurde oft gezeigt, dass die meisten Krankheiten bei Menschen mit einem wahrscheinlich geringen Risiko auftreten [Warren & Devine, 2004]. Effekte wie diese werden als „Präventionsparadoxon“ be-

zeichnet. Unlogischerweise nutzen präventive Maßnahmen, die der Gesellschaft insgesamt Vorteile bringen, den einzelnen Menschen in dieser Gesellschaft wenig. Sie darin zu bestärken, präventive Gewohnheiten anzunehmen, ist eine der Herausforderungen des Public Health, da der potentielle Lohn für die Gesellschaft in ihrer Gesamtheit hoch ist [Warren & Devine, 2004].

10.1.2 Fallbeispiel komplexe Erkrankungen des neurologischen Formenkreises

Morbus Parkinson und Alzheimer sollen hier als Vertreter neurologischer Erkrankungen behandelt werden. Hirnerkrankungen entwickeln sich immer mehr zu einer Volkskrankheit [European Neurological Society]. In Europa wurde bei fünf Millionen Menschen Demenz diagnostiziert und 1,2 Millionen Personen leiden an Parkinson. Weltweit leiden etwa 24 Millionen Menschen an Alzheimer, der häufigsten Form der Demenz [science.ORF.at/APA/AFP, 2006].

Alzheimer

Circa 5 % der Menschen über 65 Jahre sind von diesem Leiden betroffen. Aus bislang noch ungeklärten Gründen kommt es zu einem fortschreitenden Abbau von Nervenzellen im Gehirn. Bei dieser Krankheit gibt es eine sehr seltene familiäre Form mit frühem Beginn, die dominant vererbt und auf Mutationen in drei Genen zurückgeführt wird. Die häufige Form der sporadischen Alzheimer-Krankheit konnte mit dem Gen für das Apolipoprotein E (ApoE) in Verbindung gebracht werden, einem Transportmolekül für Fett im Blut. Die ApoE4-Variante dieses Gens ist ein Risikofaktor, wobei die Effektschätzungen inkonsistent sind: Früheren Studien zufolge ist das Risiko bei einer Kopie des E4-Allels moderat erhöht (OR 2.2-4.4), während zwei Kopien das Risiko stärker erhöhen [OR 5.1-17.9, National Institute on Aging/Alzheimer's Association Working Group, 1996]. Eine neuere Längsschnitt-Studie fand dagegen ein geringeres relatives Risiko (E4/E4 oder E4/E3 vs. E3/E3: 2.3). Dem E4-Allel konnte den Autoren zufolge nur ein geringer Teil der Inzidenz der Alzheimer-Krankheit zugeschrieben werden: Wenn das E4-Allel nicht existierte oder keine Wirkung hätte, gäbe es 14 % weniger Alzheimer-Fälle in der Studienpopulation [Evans et al., 1997].

Mit Hilfe des Swedish Twin Registry (392 Zwillingspaare über 65 Jahre) wurde untersucht, wie häufig Alzheimer bei eineiigen Zwillingen bei beiden oder nur bei einem der beiden auftrat. Zusätzlich wurde diese Verteilung bei zweieiigen Zwillingen hinzugezogen. Es zeigte sich, dass bei eineiigen Zwillingen eher beide an Alzheimer erkrankten als bei zweieiigen. Die Erbllichkeit bei Alzheimer lag zwischen 58 und 79 %. Waren beide Zwillinge erkrankt, betrug der Altersunterschied bei 25 eineiigen Zwillingspaaren bei Krankheitseintritt 3,66 Jahre. Bei 20 zweieiigen Zwillingspaaren lag der Unterschied bei 8,12 Jahren. Damit war es nahe liegend, dass die Gene beim Erkrankungszeitpunkt eine Rolle spielten. Die Wissenschaftler gehen davon aus, dass mit der bisher größten Studie dieser Art nachgewiesen ist, dass die Erbllichkeit von Alzheimer hoch ist und die gleichen genetischen Faktoren bei Frauen und Männern eine Rolle spielen. Jedoch spielen auch nicht-genetische Risikofaktoren eine wichtige Rolle und könnten der Fokus von Interventionen zur Verringerung des Erkrankungsrisikos oder zur Verzögerung des Einsetzens der Krankheit sein [Monschein, 2006].

Die Ursachen für Parkinson und Alzheimer sind komplex. In einer geringen Anzahl der Fälle, besonders bei frühem Ausbruch von Alzheimer und Parkinson, scheint die Ätiologie primär genetisch bedingt zu sein [Tanner et al., 1999]. Aber in den meisten Fällen, scheint die Ursache auch Wechselwirkungen zwischen multiplen genetischen Faktoren und Umweltfaktoren zu betreffen [Foster 2002; Kennedy et al., 2003]. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass die

Gefährdung des sich in Entwicklung befindlichen Gehirns durch noch unbekannte toxische Wirkstoffe aus der Umwelt während eines „Empfänglichkeits-Fensters“ früh im Leben – in utero und postnatal – ein wichtiger Beitrag zur Ursachenforschung neurodegenerativer Erkrankungen sein kann [Landrigan et al., 2005].

Die als erstes für Parkinson gefundene Umweltursache, MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine), wurde anhand epidemiologischer Studien an Drogenabhängigen entdeckt [Langston et al., 1999]. Chemikalien, die experimentell mit Parkinson in Verbindung gebracht wurden, inkludieren das Insektizid Rotenone und die Herbizide Paraquat und Maneb. Auch Wechselwirkungen zwischen Paraquat und Maneb wurden beobachtet. Weiters wurde Mangan mit Parkinsonismus und chronische Bleiexposition mit Demenz in Verbindung gebracht.

Waren Kinder früh in ihrem Leben Blei, polychlorierten Biphenylen und Methylquecksilber ausgesetzt, so folgte daraus eine persistente Abnahme der Intelligenz, was eine Demenz anzeigen könnte. Um unbekannte umweltbedingte Ursachen und relevante Gen-Umwelt-Interaktionen zu charakterisieren sind groß angelegte, prospektive, genetische und epidemiologische Studien erforderlich. Tausende von Kindern müssten von der Empfängnis (oder vorher) bis ins hohe Alter begleitet werden. Es müssten Inzidenzregister für Alzheimer und Parkinson, gezielte Untersuchungen von Risikogruppen in der Bevölkerung und eine Verbesserung der Tests von Chemikalien auf potentielle neurologische Toxizität [Slotkin, 2004; Landrigan et al., 2004] inkludiert werden.

Es scheint biologisch plausibel, dass die sogenannte Barker-Hypothese (Parameter fetalen, Säuglings- und Kindheitswachstums können Prädiktoren späterer Erkrankungen sein) [Osmond & Barker, 2000] auf die Gehirnentwicklung ausgeweitet werden kann. Frühe Exposition gegenüber toxischen Chemikalien könnte sich später auf das Gehirn auswirken [De la Fuente-Fernandez & Calne, 2002]. Diese allgemeine Übereinstimmung basiert auf experimentellen Studien über den Zusammenhang von Pestizid-Exposition früh im Leben und Parkinson [Thiruchelvam et al. 2000a, 2000b] und auf epidemiologischen Studien über toxische und offensichtlich irreversible Auswirkungen, die in-utero-Expositionen von Blei, Methylquecksilber und polychlorierten Biphenylen auf das sich entwickelnde Hirn haben [Grandjean et al., 1997; Jacobson et al., 1990; Needleman et al., 1990]. Einer mechanistischen Hypothese nach [Langston et al., 1999] wird bei früher Exposition gegenüber neurotoxischen Chemikalien die Neuronenzahl in kritischen Arealen des Gehirns wie z. B. der Substantia nigra auf ein Niveau reduziert, das zu niedrig ist, um die Funktion angesichts der neuronalen Abnutzung mit fortschreitendem Alter aufrechtzuerhalten.

Parkinson und Umwelt

Eine groß angelegte Zwillingsstudie, die entworfen wurde, um genetische Faktoren und Faktoren aus der Umwelt bzgl. der Ätiologie von Parkinson gegeneinander abzuwägen, ergab einen hohen Grad der Übereinstimmung bei Zwillingspaaren, wenn Parkinson früh ausbrach (vor dem 50. Lebensjahr), aber eine viel geringere Übereinstimmung bei spät einsetzender Krankheit [Tanner et al., 1999]. Dieses Ergebnis legt nahe, dass ein früher Krankheitsausbruch in den meisten Fällen genetischen Ursprungs ist (obwohl die ätiologische Rolle einer gemeinsamen Umwelt, die von beiden Zwillingen geteilt wurde, nie völlig ausgeschlossen werden kann), wohingegen bei einem Krankheitsausbruch über 50 Jahren die Umweltfaktoren an Bedeutung gewinnen [Tanner et al., 1999].

Epidemiologische Daten lassen auf eine eindeutige Beziehung zwischen lebenslanger kumulativer Exposition mit dem Herbizid Paraquat und einem Risiko für Parkinson schließen [Liou

et al., 1997]. Das Insektizid Rotenon induziert klinische und pathologische Merkmale bei Ratten, die den von Parkinson induzierten ähneln, inklusive selektiver Degeneration des nigrostriatalen dopaminergen Systems und Bewegungsstörungen [Liu et al., 2003; Sherer et al., 2003]. Der Kontakt mit Pestiziden und anderen organischen Verbindungen ist in der amerikanischen Bevölkerung weit verbreitet [CDC, 2003b]. Es wurde festgestellt, dass die Menge an organischen Chlorverbindungen im Gehirn von Parkinsonkranken erhöht war [Fleming et al., 1994]. Eine Studie an älteren Personen in Frankreich ergab einen Zusammenhang zwischen vergangener beruflicher Exposition gegenüber Pestiziden, geringer kognitiver Leistung und einem erhöhten Risiko, Alzheimer oder Parkinson zu entwickeln [Baldi et al., 2003]. Weiters wurde von Zusammenhängen zwischen Umweltfaktoren und Parkinson berichtet, die erhöhte Risiken durch das Trinken von Brunnenwasser, Landleben, Landwirtschaft und Kontakt mit landwirtschaftlichen Chemikalien inkludieren [Liou et al., 1997; Priyadarshi et al., 2001].

10.1.3 Fallbeispiel Stoffwechselerkrankungen: Adipositas, Diabetes

Adipositas wird als krankhaftes Übergewicht bezeichnet, da es das Risiko für viele Krankheiten erhöht, insbesondere Diabetes mellitus Typ 2 [Hauner, 2004]. Laut WHO sind mindestens 171 Millionen Menschen weltweit von Diabetes betroffen und diese Zahl wird sich bis 2030 verdoppeln. Der Anstieg ist vor allem auf Bevölkerungswachstum, das Altern, ungesunde Ernährung, Fettleibigkeit und sitzende Lebensweise zurückzuführen [WHO, 2005; WHO, 2005a].

Adipositas ist neben der Unterernährung das weltweit größte Ernährungsproblem. Legt man die aktuelle BMI Einteilung der WHO zur Klassifizierung von Übergewicht zugrunde, machen die etwa 300 Mio. Adipositas-erkrankten bereits 8,2 % der Weltbevölkerung aus. Mittlerweile verdoppelt sich der Anteil übergewichtiger Menschen in vielen Staaten Nordamerikas und Europas etwa alle 5-10 Jahre. Das Anwachsen ernährungsmitbedingter Erkrankungen hat dramatische medizinische und gesundheitspolitische Konsequenzen. In Deutschland kann die Hälfte aller Todesfälle auf Adipositas und direkte Adipositas-Folgeerkrankungen zurückgeführt werden. Das sind jährlich etwa 400.000 Tote. An lebensmittelbedingten Salmonellen-Infektionen sterben in Deutschland nur etwa 100 Personen [Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel]. Adipositas führt zu einer beträchtlichen ökonomischen Belastung durch Produktivitätsausfälle und Einkommensverluste und ist für 2 – 8 % der gesamten Gesundheitsausgaben verantwortlich [WHO, 2005a].

Nahe dem INSIG2 Gen wurde nun eine Genvariante entdeckt: Menschen mit diesem Gen seien zu 30 Prozent häufiger übergewichtig als solche ohne diesem Gen. Etwa zehn Prozent der Bevölkerung besitzen diese Genvariante [Ärzte Zeitung, 2006].

Mit ENPP1 wurde ein Gen entdeckt, das mit Diabetes und Übergewicht in Zusammenhang steht. Fehlerhafte Versionen von ENPP1 beeinträchtigen die Art und Weise wie der Körper Energie speichert und wie er – durch die Blockierung von Insulin – Zucker verarbeitet. Mangelnde körperliche Bewegung und eine schlechte Ernährung tragen stark zu Fettleibigkeit und den Stoffwechselproblemen bei, die zu einer Diabeteserkrankung führen können. Das Team um Philippe Froguel untersuchte französische Familien mit einer langen Krankheitsgeschichte an Diabetes und Fettleibigkeit und verglich die Daten mit einer nicht belasteten Kontrollgruppe. Beim Vergleich der Gene von 1.225 Kindern, die im Alter von fünf und elf Jahren entweder stark übergewichtig waren oder an Diabetes litten, mit 1.205 normalgewichtigen Kindern verfügten viele der übergewichtigen Kinder über entsprechende Versionen von ENPP1. Bei den Erwachsenen dieser Familien konnte ein ähnlicher Zusammenhang zwischen ENPP1 Varianten und Übergewicht hergestellt werden, ebenso wie zwischen den Genvarianten und

ersten warnenden Anzeichen von Diabetes. ENPP1 stand bei Erwachsenen auch mit einer voll ausgebildeten Typ 2 Diabetes in Zusammenhang. Die betroffenen Kinder wurden sehr früh stark übergewichtig, Diabetes trat jedoch erst in den mittleren Lebensjahren auf. Obwohl es technisch möglich ist, Menschen auf ENPP1 Varianten zu untersuchen, scheint das nicht die optimale Lösung des Problems zu sein. Leider wurde nicht untersucht, wie sehr die Gene für die Gewichtszunahmen und die Stoffwechselprobleme verantwortlich sind und welche Rolle andere Ursachen spielen [Monschein, 2005].

Bei übergewichtigen Mäusen entdeckten Wissenschaftler der University of Wisconsin-Madison ein Gen, das bei der Entstehung der Typ 2 Diabetes eine wichtige Rolle zu spielen scheint. Übergewichtige Menschen tendieren zu einer Insulinresistenz, d. h. der Körper benötigt mehr Insulin, um normal zu reagieren. Typ 2 Diabetes tritt ein, wenn der Pankreas nicht genug Insulin produzieren kann, um den erhöhten Bedarf des Körpers an diesem Hormon zu kompensieren, was er durch ein verstärktes Wachstum insulin-produzierender Beta-Zellen oder durch eine gesteigerte Insulin-Sekretion erreicht. Das neu entdeckte Gen beeinflusst wahrscheinlich die Fähigkeit des Pankreas, einen Zelltyp zu rekrutieren, der für den Bau der Blutgefäßwände notwendig ist. Die Beta-Zellen des Pankreas – die entscheidenden insulin-produzierenden Zellen des Organs – wachsen in inselartigen Strukturen und werden durch ein Netzwerk kleiner Blutgefäße ernährt. Es wird vermutet, dass sich die Blutgefäße innerhalb dieser Inseln durch dieses veränderte Gen nicht richtig bilden. Die Konsequenz davon wäre, dass nicht alle Beta-Zellen die für sie überlebenswichtige Nahrung erhielten, dass sie vielleicht nicht die geeigneten Signale für die Insulin-Sekretion erhielten oder dass nicht genug Blutgefäße vorhanden wären, um all das Insulin aufzunehmen, das sie sekretieren [Attie, 2006].

Bei der Entwicklung von Fettsucht zur Volksseuche müssen auch soziale Faktoren beachtet werden, belegen doch zunehmend Studienergebnisse die Verbindung von sozialem Stress – z. B. aufgrund von Arbeitsmarktproblemen oder Arbeitsdruck – und der Entstehung depressiver Symptome und ernährungsbedingter Fettsucht [Tamashiro et al., 2006]. Gerade bei Kindern und Jugendlichen ist Fettsucht auch oft mit Depression verbunden [Lawson, 2004]. Soziale Faktoren aber auch neuroendokrine Störungen können ursächlich dafür sein. Liegt das Problem Fettsucht vor, sollte man nicht nur die Gene dafür verantwortlich machen, sondern immer auch die Lebensumstände mit einbeziehen.

Die WHO fasst zusammen, dass das individuelle Körpergewicht wie auch die Prädisposition für die Entwicklung von Übergewicht grundsätzlich durch die Interaktion genetischer und exogener Faktoren beeinflusst wird. Zu den wichtigsten exogenen Einflussgrößen gehören das Ernährungsverhalten, das Nahrungsangebot, Sport bzw. Bewegung sowie das kulturelle und sozioökonomische Umfeld. Auf Grundlage zahlreicher Zwillingsstudien wird der genetisch determinierte Anteil bei der Regulation des Körpergewichtes auf etwa 40 % geschätzt. Im Zuge der Auswertung von Sequenzdaten des Humanen Genomprojektes sind bis dato zahlreiche Gene identifiziert worden, die im Zusammenhang mit der individuellen Entwicklung des Körpergewichtes stehen [Obesity Gene Map Database, 2005]. Umfangreiche chromosomale „Gen-Scans“ haben Gen-Loci mit einer Korrelation zum Körpergewicht und generell zur Energiehomöostase in den Chromosomen 2, 5, 7, 10, 11 und 20 lokalisiert. Funktionell aktive Polymorphismen in diesen Genen können als Risikogene in Form genetischer „Sollbruchstellen“ unter dem Einfluss entsprechender Umweltfaktoren die Entstehung von Adipositas begünstigen [Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel].

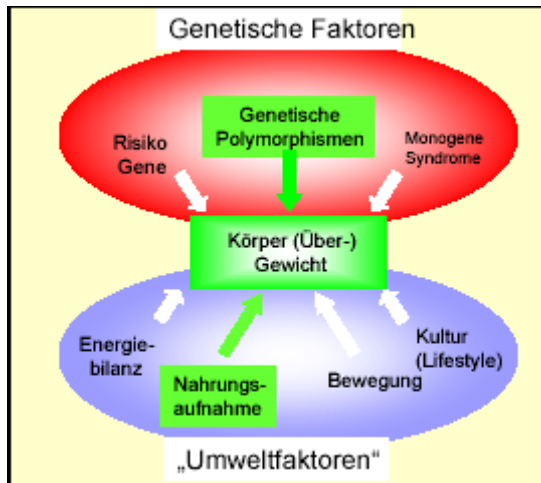


Abb. 24 Die Entwicklung des Körpergewichtes sowie die Entstehung von Übergewicht werden durch die Wechselwirkung exogener Umweltfaktoren mit genetischen Faktoren beeinflusst [Institut für Ernährungsphysiologie, 2003].

10.1.4 Fallbeispiel Verhalten und Persönlichkeit

In der Diskussion darüber, wie weit Verhalten und Persönlichkeit von unseren erblichen Anlagen bestimmt werden, prallen die Meinungen von Geistes- und Naturwissenschaftlern aufeinander.

Ein Wissenschaftlerteam der französischen Biotech-Firma IntegraGen hat ein Gen auf Chromosom 16 (PRKCB1) entdeckt, das mit Autismus in Zusammenhang steht. PRKCB1 wird in den Körnerzellen des Zerebellums exprimiert. Das damit in Zusammenhang stehende Protein spielt eine Rolle bei der Signalübertragung von den Körnerzellen zu den Purkinje-Zellen. Beide Zellen helfen Botschaften in und aus dem Gehirn weiterzugeben. Forscher haben nun nachgewiesen, dass in den Gehirnen von autistischen Menschen eine geringere Anzahl an Körner- und Purkinje-Zellen vorhanden ist. Die Wissenschaftler planen bis Ende 2006 einen entsprechenden Test auf den Markt zu bringen, der bereits im Alter von 18 Monaten ein erhöhtes Risiko feststellen und so frühe Interventionen ermöglichen könnte [Monschein, 2005a].

Seit längerem ist bekannt, dass psychiatrische Erkrankungen wie Schizophrenie, bipolare Erkrankung, Depression und Angststörungen eine starke erbliche Grundlage haben. Allerdings erkranken nicht nur Personen mit einer familiären Belastung. Diese Krankheiten können jeden treffen, da sie durch ein Zusammenspiel verschiedener Gene und Umweltfaktoren entstehen [Martini, 2005].

Schizophrene Psychosen sind zu ungefähr 50 % genetisch bedingt. Die Beteiligung genetischer Faktoren konnte durch Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien nachgewiesen werden. Da sich diese genetische Komponente nicht durch den Beitrag eines einzelnen, kausalen Gens erklären lässt, werden schizophrene Psychosen den komplexen genetischen Erkrankungen mit oligo- oder polygener Vererbung und einer gleichzeitigen Beteiligung von Umweltfaktoren zugeordnet. Fortschritte der molekulargenetischen Forschung konnten erheblich zur Entschlüsselung der Ursachen schizophrener Psychosen beitragen. Mittlerweile wurden mehrere Regionen des menschlichen Genoms identifiziert, in denen Dispositionsgene für die Erkrankung liegen [Hoefgen, 2004].

Forscher aus Mannheim und Bonn konzentrierten sich bei ihren Untersuchungen auf das Gen G72/G30, das sie als Risikogen sowohl bei schizophrenen als auch bipolar Erkrankten gefunden hatten. Die genetische Assoziation zwischen bestimmten Varianten des Gens G72/G30 und der bipolaren Erkrankung ist fast ausschließlich auf ein Symptom, den Verfolgungswahn, zurückzuführen. Verfolgungswahn, landläufig auch als Paranoia bezeichnet, ist eines der Kern-

symptome der Schizophrenie. Dass dieses Symptom nun für die genetische Assoziation mit der bipolaren Erkrankung verantwortlich ist, sei ein starker Hinweis auf die genetische Überlappung beider Erkrankungen. Die genaue Funktionsweise dieses Gens gibt allerdings noch viele Rätsel auf [Martini, 2005].

In der folgenden Studie spielen die Umwelteinflüsse eine wesentliche Rolle. Obwohl eineiige Zwillinge dieselben Gene besitzen, stimmen sie in Bezug auf psychiatrische Krankheiten, von denen man annimmt, dass sie stark genetisch bedingt sind (z. B. Schizophrenie, Autismus, bipolare Erkrankung und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHD)) nicht 100 %-ig überein. Es wurden der Umfang und das Muster von DNA-Methylierung und Histon-Acetylierung der Blutlymphozyten 40 monozygotischer Zwillingspaare (siehe auch Kap. 2.4) untersucht. 35 % der Zwillinge zeigten epigenetische Unterschiede, die mit einem höheren Alter in Zusammenhang standen. Epigenetische Unterschiede waren auch zu finden, wenn sie weniger Zeit zusammen in einer ähnlichen Umwelt verbracht hatten (z. B. Zwillinge, die getrennt lebten) und von einander abweichende Krankengeschichten aufwiesen [Roy-Byrne, 2005].

Diese Studie hat grundlegende Auswirkungen auf die Psychiatrie. Wie interagieren unsere Erfahrungen mit unserer genetischen Veranlagung, um entweder eine psychiatrische Krankheit oder Erholung aus einer Notsituation zu bewirken? Diese epigenetischen Änderungen bestimmen ohne Zweifel, warum manche Zwillinge und Geschwister nicht dieselben Krankheiten haben und warum manche Zwillinge zwar dieselbe Krankheit aber in unterschiedlichem Alter bekommen. Externe Faktoren, interne Faktoren oder beides beeinflussen Phänotypen, indem sie die Muster der epigenetischen Modifikationen ändern und dadurch die genetische Information eines Individuums abwandeln. Korrelationen zwischen den unterschiedlichen Erfahrungen und dem Grad epigenetischer Unterschiede können auch altersbedingt oder einfach zufällige Ereignisse sein, die im Laufe der Zeit eintreten, ohne Bezug zu außergewöhnlichen Umweltbelastungen. Es müssen auch verschiedene Zelltypen untersucht werden, da sich epigenetische Unterschiede je nach Zelltyp und besonders im Laufe der Zeit verändern [Roy-Byrne, 2005].

Ein Risikogenom allein ist nicht ausreichend, um eine Störung oder Krankheit hervorzurufen. Erfahrung und Zeit prägen unsere DNA, indem sie manche Gene abschalten, die Expression anderer fördern und dadurch kognitive, emotionale und Verhaltensänderungen erleichtern [Roy-Byrne, 2005].

Formen unsozialen Verhaltens finden sich oft in den Schlagzeilen. Bei manchen Kindern könnte es auf die genetische Veranlagung zurückzuführen sein. Zu diesem Ergebnis ist eine Studie des Institute of Psychiatry am King's College gekommen. Forschungen mit Zwillingen legen nahe, dass Kinder mit frühen psychopathischen Tendenzen wie mangelnder Reue diese Eigenschaften von ihren Eltern geerbt haben. Die Wissenschaftler betonen jedoch, dass Umweltfaktoren ebenfalls eine wichtige Rolle spielen und als Puffer dienen können. Unsoziales Verhalten bei Kindern ohne psychopathische Tendenzen sei wahrscheinlich hauptsächlich auf Umweltfaktoren zurückzuführen [Monschein, 2005b].

Für eine aktuelle Studie begleitete das Team um Terrie Moffitt 3.687 Paare sieben Jahre alter Zwillinge. Die Analyse zeigte, dass das unsoziale Verhalten nur bei den psychopathischen Kindern deutlich auf eine Vererbung zurückzuführen war. Die leitende Wissenschaftlerin Essi Viding erklärte, dass diese Ergebnisse nahe legen, dass diese Kinder bereits frühzeitig Hilfe benötigten. „Jedes Verhalten wird durch eine Vielzahl von Genen beeinflusst. Eine ungünstige Kombination von Genen kann daher auch die Anfälligkeit für eine Funktionsstörung erhö-

hen.“ Eine starke Vererbung bedeute jedoch nicht, dass man nichts tun könne. Kinder sind bereits früh für positive Einflüsse offen und diese können die Auswirkungen einer genetischen Anfälligkeit mildern [Monschein, 2005b].

Eine Geburtskohorte von 1.037 Kindern (52 % männlich) wurde im Alter von 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 18 und 21 Jahren einer Bewertung unterzogen und war im Alter von 26 Jahren praktisch noch vollständig (96 %). Zwischen einem Alter von 3 und 11 Jahren hatten 8 % der Kinder „schwere“ Misshandlung erfahren, 28 % hatten „wahrscheinlich“ Misshandlung erfahren und 64 % hatten keine Misshandlung erfahren. Die Kinder wurden von der Geburt bis zum Erwachsenenalter untersucht, um herauszufinden, warum manche Kinder, die misshandelt worden waren, antisoziales Verhalten entwickelten, andere hingegen nicht. Man entdeckte, dass ein funktioneller Polymorphismus des Gens, das das Neurotransmitter-metabolisierende Enzym Monoamin-Oxidase A (MAOA) kodiert, die Auswirkungen von Misshandlungen mildert. Misshandelte Kinder mit einem Genotyp, der einen hohen Grad einer MAOA Expression bewirkt, entwickelten weniger wahrscheinlich antisoziale Probleme [Caspi et al., 2002].

Jungen, die Misshandlungen erfahren – und generell jene, die einer regellosen, zwingenden und strafenden Erziehung ausgesetzt sind – haben das Risiko, Verhaltensstörungen und Symptome einer antisozialen Persönlichkeit zu entwickeln und Gewaltverbrecher zu werden. Aber es gibt große Unterschiede darin, wie Kinder auf Misshandlung reagieren. Obwohl Misshandlung das Risiko späterer Kriminalität um etwa 50 % erhöht, werden die meisten der misshandelten Kinder keine kriminellen Erwachsenen [Caspi et al., 2002].

Das MAOA-Gen liegt auf dem X-Chromosome. Es kodiert das MAOA-Enzym, das Neurotransmitter wie z. B. Norepinephrin (NE), Serotonin (5-HT) und Dopamin (DA) verstoffwechselt und sie dabei inaktiviert. Erhöhte Aggression und erhöhte Mengen an NE, 5-HT und DA im Gehirn wurden bei transgenen Mausezüchtungen, bei denen das MAOA kodierende Gen herausgenommen wurde, beobachtet, und die Aggression wurde durch die Wiederherstellung der MAOA-Expression normalisiert. Beim Menschen wurde in einer niederländischen Familie ein Null-Allel in Zusammenhang gebracht mit antisozialem Verhalten. Da MAOA auf dem X-Chromosom liegt, produzierten die betroffenen männlichen Familienmitglieder mit einer Einzelkopie keine MAOA-Enzyme – tatsächlich ein menschlicher Knockout. Wie auch immer, ist diese Mutation extrem selten. Beweise für eine Verbindung zwischen MAOA und aggressivem Verhalten in der Durchschnittsbevölkerung sind weiterhin nicht überzeugend [Caspi et al., 2002].

Misshandlung hat eine bleibende neurochemische Entsprechung bei Kindern, und obwohl keine Studie festgestellt hat, ob MAOA eine Rolle spielt, hat es Auswirkungen auf alle zuvor erwähnten Neurotransmittersysteme. Unzureichende MAOA-Aktivität kann den Organismus zu einer neuronalen Überreaktion veranlassen. Eine geringe MAOA-Aktivität kann besonders problematisch früh im Leben sein, da nicht ausreichend MAOB (ein MAOA-Homolog mit einer breiten Spezifität für Neurotransmitter-Amine) verfügbar ist, um den MAOA-Mangel zu kompensieren [Caspi et al., 2002].

Zahlreiche biologische und psychologische Prozesse wurden zur Debatte gestellt, um zu erklären, warum und wie Misshandlungserfahrungen in antisoziales Verhalten umgewandelt werden. Manche Kinder durchmachen diese Weiterentwicklung, andere aber nicht. Man nimmt an, dass Gene Anfälligkeiten für bestimmte Krankheiten verursachen, aber aus einer evolutionären Perspektive gewähren sie wahrscheinlich auch Schutz vor Verletzungen aus der Umwelt [Caspi et al., 2002].

Bevor die Ergebnisse dieser Studie nicht repliziert wurden, sind Spekulationen über klinische Auswirkungen noch verfrüht. Aber obwohl Personen, die eine Kombination eines Genotyps mit geringer MAOA-Aktivität und Misshandlung aufwiesen nur 12 % der männlichen Geburtskohorte ausmachten, waren sie für 44 % der Verurteilungen wegen Gewaltanwendung verantwortlich, und erreichten dadurch einen Risikoanteil (11 %), der vergleichbar ist mit den Hauptrisikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Darüber hinaus entwickelten 85 % der männlichen Personen der Kohorte, die einen Genotyp mit einer geringen MAOA-Aktivität hatten und schwer misshandelt worden waren, irgendeine Form von antisozialem Verhalten. Diese Ergebnisse könnten auf zukünftige pharmakologische Behandlungsmethoden Einfluss haben [Caspi et al., 2002].

Ein weiteres Beispiel ist der Alkoholmissbrauch. Schätzungen zufolge [Uhl, 1994] sind rund 5 % der Österreicher ab dem 16. Geburtstag als „chronische Alkoholiker“ zu klassifizieren [Uhl, 2002]. Die Suche nach dem Gen für Alkoholismus blieb jedoch erfolglos. Sie basiert auf der irrigen Annahme, dass Alkoholabhängigkeit eine Krankheit mit einer einzigen Ursache und deshalb so simpel ist, dass ein Gen alles erklären kann. Gene spielen bei Alkoholismus eine wichtige Rolle, aber es sind viele und sie arbeiten nicht immer so, wie man sich vorstellt.

Bei australischen Zwillingen hat die Forschung ergeben, dass es eine genetische Komponente für schweres Trinken gibt. Das ist wichtig, da schweres Trinken normalerweise zu Abhängigkeit führt und in weiterer Folge zu ernststen Schäden der Leber, des Gehirns und anderer Organe. Beim Vergleich von eineiigen und nicht eineiigen Zwillingen fanden die Forscher heraus, dass beständiges schweres Trinken einen bis zu 70 %-igen genetischen Anteil hat.

Die Gene, die zu Alkoholismus beitragen, inkludieren auch jene, die für alkoholabbauende Enzyme kodieren. Es sind auch Gene involviert, die manche Menschen mehr oder weniger tolerant gegenüber Alkohol machen, und die Auswirkungen sind mehr oder weniger angenehm. Wahrscheinlich sind Gene involviert, die auch das Gehirn beeinträchtigen. Das heißt nicht, dass man sich den Genen überlassen muss, aber es bedeutet, dass manche Menschen ihre Anfälligkeit verstehen und vielleicht schon früh im Leben dem Trinken Einhalt gebieten könnten [Whitfield, 2004].

Aus einer dänischen Studie an über 21.000 Zwillingen geht hervor, dass Zwillinge eine geringere Selbstmordrate haben. Legt man die durchschnittliche Selbstmordrate der Bevölkerung an, so hätte es bei den untersuchten Zwillingen rund 293 Suizid-Fälle geben müssen. Tatsächlich waren es aber nur 211. Darüberhinaus war die Selbstmordrate bei eineiigen Zwillingen ungefähr gleich hoch wie bei zweieiigen. Der größte Risikofaktor für Selbstmord sind Geisteserkrankungen, worin Zwillinge eine leicht höhere Rate aufweisen. Dies sollte zu einer etwas höheren Selbstmordrate unter Zwillingen führen. Die Ergebnisse waren jedoch genau entgegengesetzt. Es wird vermutet, dass die starke familiäre Bindung zwischen Zwillingen alle anderen Einflüsse überwiegt [Christensen et al., 2003].

Wenn die Umwelt eine Rolle bei der Veränderung unseres Genoms spielt, dann haben wir eine Brücke zwischen biologischen und sozialen Prozessen geschlagen [Szyf, 2007]. Epigenetik hätte dann Folgen für die Sozialpolitik. Die frühe Eltern-Kind-Bindung etwa wird durch Armut, ein Leben in zerrütteten Verhältnissen oder Dauerstreit beeinträchtigt. Das wiederum hemmt die kognitive Entwicklung der betroffenen Kinder, und es stellt sich die Frage, ob sich die negativen Faktoren über epigenetische Prozesse auch auf künftige Generationen auswirken könnten. Wir beginnen damit, Ursache-Wirkungs-Pfeile zwischen sozialen und ökonomischen Makrovariablen und kindlicher Hirnentwicklung zu ziehen [Meaney, 2007].

10.2 Umfrage zu Umwelt, Gesundheit und Genetik

Im Rahmen dieser Arbeit und als Ergänzung zu der Studie „Gesundheit – Erbliche Faktoren und Umwelteinflüsse“ wurde eine Umfrage zum Thema „Umwelt, Gesundheit und Genetik“ durchgeführt. Um festzustellen, ob es Tendenzen gibt, besonders das genetische Erbmateriale oder vor allem Umwelteinflüsse als ursächlich für Krankheiten anzusehen, wurden 12 Aussagen von insgesamt 538 SchülerInnen im Alter von 14 bis 19 Jahren bewertet. Von den Aussagen verteilten sich sechs auf den Schwerpunkt genetische Disposition, fünf auf den Schwerpunkt Umwelteinflüsse und mithilfe einer Frage sollte eruiert werden, ob der Unterschied zwischen „erblich“ und „genetisch bedingt“ bekannt ist.

Bzgl. der Aussagen, die genetische Ursachen hervorhoben, meinten 30 % der Schüler, dass die meisten Krankheiten genetischen Ursprungs sind, 23 % hielten dies für falsch und ein relativ hoher Anteil von 47 % war unentschieden. Eine vorwiegend genetische Veranlagung für Krebs hielten mit 53 % mehr als die Hälfte für richtig, 18 % für falsch und ein Drittel (28 %) war unentschieden, was die Erfahrung widerspiegelt, dass allgemeine Schätzungen den Anteil der genetischen Veranlagung für Krebsarten wie Brustkrebs zwischen 50 – 70 % ansetzen. Der tatsächliche Anteil bei Brustkrebs liegt für BRCA1 und BRCA2 bei ca. 5 % (siehe auch Kap. 9.1.1, Fallstudie Brustkrebs) [Haslberger, 2007]. 42 % meinten, dass es zurzeit schon sinnvoll ist, sich einem Gentest zu unterziehen. Der Anteil derjenigen, die „unentschieden“ oder „weiss nicht“ ankreuzten (53,11 %), war hoch, was erkennen lässt, dass die Komplexität des Themas Gentest die Menschen in ihrer Fähigkeit zur Meinungsbildung überfordert bzw. nach wie vor Informationsbedarf besteht. Bei dieser Aussage wurde nicht konkretisiert, für welche Krankheiten oder unter welchen Umständen ein Gentest eingesetzt werden sollte, was evtl. die Beantwortung dieser Frage erleichtert hätte.

Unter den Aussagen, die den Umwelteinflüssen einen höheren Stellenwert einräumten, waren der positive Einfluss einer gesunden Lebensweise (97 % „richtig“-Antworten) und von Bewegung (90 % „richtig“-Antworten) fest im Bewusstsein der Schüler verankert. Dass Schadstoffe die Gesundheit mehr gefährden als genetische Anlagen, hielten über 60 % für richtig, was auch dem Ergebnis einer im Oktober 2005 erhobenen Eurobarometerumfrage entspricht. Aus dieser geht hervor, dass die EU-Bürger von den Risiken für die menschliche Gesundheit an erster Stelle die Umweltverschmutzung (61 %) nennen [Eurobarometer, 2006]. Der Unsicherheitsfaktor von 48,80 % („unentschieden“- und „weiss nicht“-Antworten) könnte zum Teil darauf zurückzuführen sein, dass in dieser Aussage das Wort „krankheitsdisponierend“ – wie aus einem SchülerInnenkommentar hervorging – nicht verstanden worden war. Mehr als die Hälfte der SchülerInnen trauen es der Umwelt- und Sozialpolitik allerdings nicht zu, die meisten unserer gesundheitlichen Probleme in Zukunft zu lösen. Dies könnte am sehr hohen Anspruch dieser Aussage liegen oder daran, dass davon ausgegangen wird, dass das Interesse der Politik an diesem Problemkreis geringer ist, oder die Politik in diesem Bereich zu wenig Durchsetzungsvermögen hat. Genauso könnte dem ein nüchterner Realismus zugrunde liegen, wie der Kommentar einer SchülerIn vermuten lässt: „Bezüglich der Fragen 11 (Umwelt- und Sozialpolitik) und 12 (gen. Forschung), glaube ich, dass gewisse Krankheiten verschwinden, allerdings neue auftreten werden. Fazit: es wird immer gesundheitliche Probleme und Krankheiten geben, solange es Lebewesen gibt.“ Depression, aggressives Verhalten und Alkoholismus, die man landläufig Persönlichkeitsmerkmalen zurechnet, werden eher als abhängig vom sozialen Umfeld als von der genetischen Disposition wahrgenommen. Vermutlich werden medizinisch-genetische Forschungsergebnisse in Bezug auf psychische Erkrankungen nicht so bereitwillig übernommen. Es könnte sein, dass die SchülerInnen hier ein Festgelegt-

sein durch genetische Veranlagung ablehnen und Selbstbestimmung und den freien Willen als wichtiger erachten.

Dass eine Krankheit zwar nicht erblich, aber dennoch genetisch bedingt sein kann, bestätigten 63 %, womit der überwiegende Teil der SchülerInnen richtig differenzierte. Mehr als die Hälfte der SchülerInnen weiß, dass Krankheiten auch ohne erbliche Ursache durch Änderungen in der DNA hervorgerufen werden können. Dieser fundamentale Unterschied legt klar, dass Krankheiten, die durch eine genetische Veränderung entstehen, nicht erblich sein müssen und auch durch Einflüsse aus der Umwelt, die gleichermaßen in die DNA eingreifen, verursacht werden können. Denn Faktoren aus der Umwelt verfügen genauso über molekulare Mechanismen wie erbliche Faktoren. 20 % antworteten mit „unentschieden“, 18 % mit „falsch“ und 15 % mit „weiss nicht“.

Das Vertrauen in die Umwelt- und Sozialpolitik in Bezug auf die Lösung gesundheitlicher Probleme ist mit 54,23 % „falsch“-Antworten, 17,39 % „richtig“-Antworten und 42,18 % „unentschieden“ bzw. „weiss nicht“ eher gering. Im Vergleich dazu hielten nur 22 % die Aussage, dass es in Zukunft der genetischen Forschung gelingen wird, die meisten unserer gesundheitlichen Probleme zu lösen, für falsch, 41 % stimmten zu, 37 % antworteten mit „unentschieden“ und 12 % mit „weiss nicht“. Bei beiden Aussagen ist der Prozentsatz an „unentschieden“- und „weiss nicht“-Antworten relativ hoch. Vergleicht man jedoch die „falsch“- und die „richtig“-Antworten, so tendieren die SchülerInnen hinsichtlich der Lösung gesundheitlicher Probleme eher dazu, der genetischen Forschung im Vergleich zur Umwelt- und Sozialpolitik mehr Bedeutung beizumessen.

Genetische Forschung und Umwelt- und Sozialpolitik korrelierten positiv – wurde genetische Forschung positiv bzw. negativ bewertet, dann auch Umweltpolitik. Jene SchülerInnen, die Gentests positiv beurteilten, taten dies auch bei Umweltpolitik und genetischer Forschung. Die positive Korrelation Gentest-genetische Forschung ist durchaus nachvollziehbar. Die positive Korrelation mit Umweltpolitik könnte eventuell auf eine allgemein größere Aufgeschlossenheit jener SchülerInnen gegenüber zukünftigen Entwicklungen oder auf eine „Jasage-Tendenz“ am Ende des Fragebogens zurückzuführen sein. Der Zusammenhang dieser drei Aussagen könnte auch in der Annahme bestehen, dass Organismen sowohl aufgrund einer genetischen Veranlagung als auch aufgrund von Umwelteinflüssen krank werden, und dass deshalb Lösungen für gesundheitliche Probleme sowohl im Bereich der genetischen Forschung als auch in der Umwelt- und Sozialpolitik zu erwarten sind.

Weiters korrelieren die Kategorien genetische Veranlagung und erblich/genetisch bedingt negativ. Dies scheint darauf hinzuweisen, dass denjenigen SchülerInnen, die es für richtig hielten, dass die meisten Krankheiten auf genetische Veranlagung zurückzuführen sind, der Unterschied zwischen erblich und genetisch bedingt nicht bekannt war, bzw. diejenigen SchülerInnen, die die Aussage genetische Veranlagung für falsch hielten, den Unterschied kannten. Dies würde bedeuten, dass die SchülerInnen, die über ein besseres Wissen in Bezug auf Genetik verfügten, eher infrage stellten, dass sich die meisten Krankheiten auf genetische Veranlagung zurückführen lassen. Diejenigen, die die genetische Veranlagung für entscheidend hielten, meinten auch, dass Alkoholismus erblich ist, was deren Meinung zu genetischer Veranlagung bestätigen würde. Sie waren auch der Meinung, dass sowohl die Umwelt- und Sozialpolitik, als auch die genetische Forschung in Zukunft die meisten unserer gesundheitlichen Probleme lösen werden.

Beurteilten die SchülerInnen eine gesunde Lebensweise als wichtig, so lehnten sie die Aussage, dass Alkoholismus erblich sei, ab und stimmten wiederum der Aussage, dass Schad-

stoffe die Gesundheit mehr gefährden als krankheitsdisponierende, genetische Anlagen, zu. Dadurch würde sich die Annahme bestätigen, dass gesundheitsbewusste Menschen Lifestyle-Faktoren stärkeren Einfluss auf die Gesundheit des Einzelnen zuschreiben als einer erbten Veranlagung. Diejenigen SchülerInnen, denen der Unterschied zwischen erblich und genetisch bedingt bekannt war, distanzieren sich eher von der Aussage, Alkoholismus sei erblich. Waren hingegen die SchülerInnen der Ansicht, dass Alkoholismus erblich sei, waren sie nicht der Meinung, dass Depression einen wenig erblichen, aber starken Bezug zur Umwelt und dem sozialen Umfeld hatte, und umgekehrt. Sie waren weiters der Meinung, dass Gentests für das Austesten von Krankheitsanfälligkeiten derzeit schon sinnvoll sind. Diese SchülerInnen scheinen tendenziell der Meinung zu sein, dass Krankheiten vor allem genetisch bedingt sind. Im Gegensatz dazu meinten sie aber auch, dass die Umwelt- und Sozialpolitik in Zukunft die meisten unserer gesundheitlichen Probleme lösen wird.

Andere SchülerInnen tendierten dazu, dass die Umwelt wesentlichen Einfluss auf die Gesundheit hat. Wer Schadstoffe aus der Umwelt für gesundheitsschädlich hielt und der Depression einen starken Umweltbezug zuschrieb, hielt Bewegung für wichtig.

Die Gesamtauswertung mit Tabellen findet sich im Kapitel „Umfrage: Auswertung der Antworten“.

10.2.1 Mögliche Schlussfolgerungen

Mutationen krebsassoziiierter Gene kann man entweder von seinen Eltern erben (familiärer Krebs, 5 %) oder sie können, wie bei 95 % der Fälle, nach der Empfängnis eintreten [Reifarth, 2005]. In der Umfrage meinten 30 % der SchülerInnen, dass die meisten Krankheiten genetischen Ursprungs sind, und 53 % hielten eine vorwiegend genetische Veranlagung für Krebsarten wie Brust- und Prostatakrebs für richtig. Dieses Umfrageergebnis zeigt, dass die Bedeutung der genetischen Konstitution eines Menschen für die Entstehung von Krankheiten wie Krebs oftmals überschätzt wird und dem aktuellen Wissensstand entsprechend relativiert werden sollte.

42 % sind der Meinung, dass es zurzeit schon sinnvoll ist, sich einem Gentest zu unterziehen, um zu wissen, für welche Krankheiten man anfällig ist. Der Anteil derjenigen, die „unentschieden“ oder „weiss nicht“ ankreuzten, war mit 53,11 % hoch, was erkennen lässt, dass die Komplexität des Themas Gentest die Meinungsbildung erheblich erschwert und ein Bedarf an weiteren Orientierungshilfen besteht. Dem kann in Form einer individuellen genetischen Beratung, bei der für den Einzelfall konkrete Entscheidungshilfen geboten werden, entsprochen werden, aber auch mithilfe der Medien, die die Möglichkeiten von Gentests von verschiedenen Seiten beleuchten können. Bei dieser Frage wurde nicht unterschieden zwischen prädiktiv-deterministischen Gentests, die eine im späteren Leben mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit eintretende Erkrankung vorhersagen, und prädiktiv-probabilistischen Tests, wie z. B. für eine BRCA1-Mutation, die im Einzelfall jedoch keinen sicheren Hinweis auf die spätere Entstehung, den Zeitpunkt des Auftretens oder die Verlaufsform dieser Krankheit zulassen [Feuerstein & Kollek, 2000]. Es wäre wichtig, auf die Bedeutung dieser Unterscheidung aufmerksam zu machen. Auch aufgrund der Tatsache, dass Schätzungen der Penetranz für BRCA1- und BRCA2-Mutationen im Alter von 70 Jahren eine Bandbreite von 14 – 87 % für Brustkrebs und 10 – 68 % für Ovarialkrebs zeigen [Easton et al., 1993; Risch et al., 2001; Struwing et al., 1997; Ford et al., 1994; Easton et al., 1995; Levy-Lahad, 1997; Ford et al., 1998; Thorlacius, 1998; Cancer Research Campaign (CRC) Genetic Epidemiology Unit, 1999; Hopper et al., 1999; Warner et al., 1999; Anglian Breast Cancer Study Group, 2000; Antoniou et al., 2000; Moslehi et al., 2000; Satagopan et al., 2001; Thompson et al., 2001;

Satagopan et al., 2002; Antoniou et al., 2003; King et al., 2003; Scott et al., 2003]. Ärzte haben im allgemeinen eine kritischere Haltung gegenüber Gentests, da sie in einem höheren Maße mit den genetischen Grundlagen der Erkrankung und der limitierten Aussagekraft prädiktiver Testung vertraut sind. Durch genetische Beratung ließe sich das Wissen bei der Bevölkerung verbessern und eine kritischere Haltung gegenüber der genetischen Forschung erreichen. Studien zufolge nimmt nach einer genetischen Beratung das Interesse an einer genetischen Testung ab, die Einschätzung von Erkrankungsrisiken wird verbessert, der Umgang mit probabilistischen Angaben bleibt jedoch weiterhin problematisch [Rietschel, 2007].

Dies scheint sich auch in der Korrelation genetische Veranlagung und erblich/genetisch bedingt widerzuspiegeln. Die Kenntnis des Unterschieds zwischen erblich und genetisch bedingt lässt auf ein fundierteres Wissen bzgl. Genetik schließen, was dann gleichzeitig die Anzahl derjenigen, die zu der Annahme tendieren, dass die meisten Krankheiten auf genetische Veranlagung zurückzuführen sind, verringert. Es sollten Bemühungen dahingehend erfolgen, dass sich der Prozentsatz derjenigen, die über ein besseres Wissen bzgl. der genetischen Grundlagen von Krankheiten verfügen, weiter erhöht.

Über 60 % der SchülerInnen hielten es für richtig, dass Schadstoffe die Gesundheit mehr gefährden als genetische Anlagen. 61 % der EU-Bürger nannten 2005 unter den Gesundheitsrisiken an erster Stelle die Umweltverschmutzung [Eurobarometer, 2006]. Infolgedessen besteht in der Bevölkerung ein starkes Interesse, die Schadstoffbelastung, die von mehr als der Hälfte der Befragten als Bedrohung für die Gesundheit wahrgenommen wird, zu verringern. Dies würde insbesondere zu den Aufgaben der Umwelt- und Sozialpolitik zählen, der gegenüber sich jedoch mehr als die Hälfte der SchülerInnen skeptisch verhält. Eine Stärkung der Umwelt- und Sozialpolitik und eine damit verbesserte Durchsetzbarkeit o. g. Forderung würde dem entgegenwirken. Die Kooperation vonseiten der Industrie ist dabei unentbehrlich.

Dieser Sachverhalt lässt sich auch übertragen auf die Aussagen zu Depression, aggressives Verhalten und Alkoholismus, von denen die SchülerInnen glauben, dass sie eher vom sozialen Umfeld als von der genetischen Veranlagung bestimmt werden. Die erbliche Komponente psychiatrischer Erkrankungen wird eher ausgeklammert, und es wird den Umweltfaktoren eine größere Bedeutung beigemessen. Das gleiche gilt für aggressives Verhalten und Alkoholismus. Es ist anzunehmen, dass bereits dagewesene Nachrichten von einem neu entdeckten Kriminalitäts-Gen eher mit Skepsis aufgenommen werden. Dem Umfrageergebnis entsprechend besteht ein Auftrag an Gesellschaft und Sozialpolitik, sich sozialer Missstände wie Armut und Kindesmisshandlung, die sich bleibend auf die Gesundheits- und Persönlichkeitsentwicklung auswirken können, anzunehmen.

Wie bereits erwähnt fehlt es an Vertrauen in die Umwelt- und Sozialpolitik, in Zukunft die meisten unserer gesundheitlichen Probleme zu lösen. Nur 17 % der SchülerInnen stimmten hier zu. Im Vergleich dazu erhielt die Aussage, dass die genetische Forschung in Zukunft die meisten unserer gesundheitlichen Probleme lösen wird, 41 % „richtig“-Antworten. Dieser Unterschied könnte dadurch begründet sein, dass in Bezug auf gesundheitliche Probleme zunächst ein Konnex zu weit verbreiteten Erkrankungen wie Krebs, dem in der Umfrage ein hoher genetischer Anteil zugesprochen wird, hergestellt wird. Sehr wahrscheinlich ist es so, dass den Fortschritten auf dem Gebiet der genetischen und medizinischen Forschung, stärkere und direktere Einflussmöglichkeiten auf die Entstehung und Behandlung von Krankheiten zugeschrieben werden – evtl. auch aufgrund der medialen Berichterstattung – als der Umwelt- und Sozialpolitik. Die Anteile von 49 % „unentschieden“ und „weiss nicht“-Antworten bzgl. der genetischen Forschung und von 42 % bzgl. der Umwelt- und Sozialpolitik zeigen, dass die SchülerInnen Probleme hatten, einen Standpunkt zu beziehen. Diese Fragen müssten weiter

diskutiert und zueinander in Bezug gesetzt werden. Bei der medialen Berichterstattung zu genetischer Forschung sollte immer auch auf den Zusammenhang mit Umwelteinflüssen hingewiesen werden.

Die Option „weiss nicht“ wurde am häufigsten bzgl. der Aussage „Aggression“ (31 %) gewählt. Der Anteil war auch relativ hoch bei den Kategorien Gentest (20 %), Schadstoffe (18 %), erblich/gen.bedingt (15 %), Umweltpolitik (15 %), Krebs (14 %) und gen. Forschung (12 %). Eine/r der SchülerInnen hinterließ zu diesem Fragebogen folgenden Kommentar: „Eine Aufklärung zu solchen Themen fände ich sinnvoller, da kaum jemand auch nur irgendetwas zu diesem Thema wirklich weiß!!!“ Diese sehr deutliche Aussage zeigt, dass – wenn auch nicht bei allen SchülerInnen – ein Informationsdefizit besteht. Es ist davon auszugehen, dass Aufklärung Orientierungshilfen bieten und dazu führen würde, dass die SchülerInnen die Fragen mit größerer Sicherheit beantworten könnten und sich die Anzahl der „weiß nicht“-Antworten reduzieren würde. Aufgabe der Wissenschaft ist es, Fragestellungen zu finden und zu beantworten. Es darf nicht vergessen werden, dass es viele offene Fragen gibt, die sehr kontroversiell diskutiert werden, und dass sich auch das Wissen in Bezug auf Genetik und Umwelt ständig in Weiterentwicklung befindet.

11 Diskussion

Die Sammlung an Allelen, die wir von unseren Eltern geerbt haben, macht durch Neukombinationen zwischen den Chromosomen und ihrer Verteilung in den Keimzellen aus jedem von uns ein einzigartiges Wesen [Jordan, 2000]. Genetische Polymorphismen sind Ursache unterschiedlicher Krankheitsanfälligkeiten, dienen der Entwicklung besserer Diagnostiktests und Behandlungsmethoden. Sie eignen sich auch für die Suche nach Krankheitsgenen, wobei jedoch die Gefahr besteht, voreilige Schlüsse zu ziehen. Exakte statistische Standards und Studien sind nötig, um eine Flut an falsch positiven Ergebnissen zu verhindern [Science Daily, 2005b]. Polymorphismen-Tests werden bereits für Volkskrankheiten, die meist polygenetischen Ursprungs sind, angeboten. Dabei muss sorgfältig abgewogen werden, wie aussagekräftig diese Tests sind. Nicht-kodierende Sequenzen und epigenetische Modifikationen infolge von Umwelteinflüssen können – mit oder ohne genetische Disposition – ursächlich an der Entstehung von Krankheiten beteiligt sein, und eine genetische Veranlagung muss nicht zwangsläufig zur Manifestation eines Krankheitsbildes führen.

Der Umgang mit Gentests ist problematisch. Die meisten Menschen wissen nicht, wie die Wahrscheinlichkeitsaussagen von Gentests zu verstehen sind. Gentests stellen eine psychische Belastung dar – können abhängig vom Testergebnis aber auch zu einer Entlastung führen –, und sie bergen die Gefahr sozialer Diskriminierung. Ein besonders heikler Punkt ist, dass manche Polymorphismen-Tests nur eine trügerische Sicherheit bieten. Wie sich in einer Untersuchung herausstellte, waren 12 % der bei den getesteten Frauen gefundenen BRCA1- und BRCA2-Mutationen nicht auf dem in den USA alleinig erhältlichen Test-Array enthalten. Andere Tests, die günstiger sind und alle Mutationen anzeigen, können in den USA nicht als klinische Tests eingesetzt werden, da dadurch Patentrechte verletzt würden.

Das zunehmende Wissen über Polymorphismen könnte andererseits Auswirkungen auf die Beurteilung von Toxinen haben, indem auch altersspezifische und individuelle Empfindlichkeiten mitberücksichtigt werden. Die Ursachen individuell unterschiedlicher Reaktionen auf Umweltgifte zu erforschen, ist das Ziel des „Environmental Genome Project (EGP)“ des US-amerikanischen National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS), das auf diesem Gebiet eine Vorreiterrolle einnimmt und weltweit Nachahmung finden sollte.

Eine Genetisierung des Krankheitsverständnisses könnte dazu führen, dass das Risiko einer Erkrankung der Verantwortung des Individuums zugeschrieben wird, während Gesellschaft und Politik entlastet werden [Labisch, 2001; Kühn, 2001]. Dabei darf nicht übersehen werden: Genetische Ungerechtigkeit gibt es. Häufig herrscht eine idealisierte und falsche Auffassung von der Natur. Die genetische Ungerechtigkeit ist lediglich ein Aspekt der natürlichen Ungerechtigkeit überhaupt. Die Begriffe von Gut und Böse, von Gerechtigkeit und Gleichheit stammen aus unserer Gesellschaft und sind in diesem Sinne künstlich. Die Natur ist nicht gerecht, schon die Frage ist absurd. Die unter dem Zwang der Selektion entwickelten Strategien, mit denen sich jede Spezies ihre Nachkommen sichert, sind oft von einer unerhörten Grausamkeit ... und besitzen ihre Logik im Rahmen der Weitergabe von Genen, in der erbarmungslosen Perspektive des Wettkampfes um das Überleben der Art. Aber jeder ethische Begriff ist ihnen vollkommen fremd: Die Natur ist zutiefst amoralisch [Jordan, 2000]. Die Spezies Mensch ist von der Evolution mit dem Bewusstsein begabt worden und hat sich eine Reihe von Regeln geschaffen, mit deren Hilfe wir versuchen, unsere Gesellschaft zu organisieren. Artikel 1 der Erklärung der Menschenrechte legt fest, dass alle Menschen frei und gleich an Würde und Rechten geboren sind. Nun ist jeder Mensch genetischer Träger von Erbkrankheiten oder genetisch bedingter Anfälligkeiten und trägt ein bestimmtes Erkrankungsrisiko. Angesichts unterschiedlicher genetischer Dispositionen gilt es eine grundlegende Solidarität aufrecht zu erhalten. Dies ist möglich durch ein Gesundheitssystem, das die finanzielle Belastung derer, die die Veranlagung für eine Krankheit geerbt haben, auf die Gesamtheit der Bevölkerung verteilt [Jordan, 2000].

Krankheiten entstehen meist aus einem Wechselspiel von endogenen und exogenen Faktoren. Doch verleitet die Art ihrer Arbeit Forscher dazu, die Rolle der Gene zu überschätzen. Angesichts der entmutigenden Komplexität der Wirklichkeit tendiert alle Forschung dazu, zu vereinfachen, abzukürzen, um die wesentlichen Mechanismen herauszuarbeiten – oder wenigstens die, die man erkennen kann, weil man über die notwendigen Werkzeuge dafür verfügt. Der Wissenschaftler wird also versuchen, die genetischen Fakten vom störenden Einfluss variierender Lebensformen, persönlicher Lebensgeschichten, gesellschaftlicher Bedingungen usw. abzukoppeln, damit er die kausalen Verhältnisse nur auf der Ebene der Gene auseinander nehmen muss. So kann er unterwegs leicht vergessen, dass der Einfluss der Umwelt (der sich natürlich weniger gut experimentell erforschen lässt) manchmal entscheidend ist [Jordan, 2000].

Es geht dabei um Umwelteinflüsse chemischer, physikalischer, biologischer, aber auch sozialer und kultureller Natur. In der sozialen Epidemiologie von Theorie zu sprechen heißt, gleichzeitig von Gesellschaft und Biologie zu sprechen. Zur Debatte steht, wie wir die Welt um uns herum buchstäblich – biologisch – inkorporieren, eine Welt, in der wir gleichzeitig nur eine biologische Spezies unter vielen sind. Die ökosoziale Theorie analysiert gegenwärtige und sich verändernde Populationsmuster bzgl. Gesundheit, Krankheit und Wohlbefinden im Verhältnis zu jeder Stufe biologischer, ökologischer und sozialer Organisation (z. B. Zelle, Organ, Organismus/Individuum, Familie, Gemeinschaft, Population, Gesellschaft, Ökosystem) wie sie sich in allen Größenordnungen, ob relativ klein und schnell (z. B. Enzymkatalyse) oder relativ groß und langsam (z. B. Infektion und die Erneuerung des Pools von Menschen, die für eine bestimmte Infektionskrankheit anfällig sind) manifestieren. Dabei besteht, damals wie heute, eine fundamentale Spannung zwischen Theorien, die die Ursachen sozialer Ungleichheiten in Bezug auf Gesundheit in angeborenen versus aufgezwungenen, oder individuellen versus gesellschaftlichen Charakteristika suchen [Krieger, 2001].

Die „Nature/Nurture“-Diskussion hat nicht an Aktualität verloren. Die Epigenetik könnte hier als Schnittstelle zwischen „Nature“ und „Nurture“ fungieren. Konsequenz epigenetischer Forschungsergebnisse müsste ein verstärktes Verantwortungsbewusstsein für unsere Umwelt und

unseren Lebensstil sein. Wir leben in einer zunehmend verschmutzten und verarmten Welt, und viele der Probleme, die wir erfahren, obwohl sie die Armen am schmerzlichsten zu spüren bekommen, gehen quer durch ethnische und wirtschaftliche Gruppen. Krebs, mit seiner epigenetischen Komponente, ist ein klares Beispiel dafür. Auch das ökologische Bewusstsein ist heute stärker als vor 30 Jahren und daraus folgt ein gewisses Maß politischer Macht. Daher werden die finanziellen Mittel für die Erforschung epigenetischer Vererbungssysteme und anderer nicht-genetischer erblicher Folgen verschiedener Wirkstoffe aus der Umwelt und verschiedener Umweltbedingungen gefunden werden [Jablonka & Lamb, 2005].

Wenn die Umwelt krank machen kann, so bedeutet der Schutz der Umwelt auch den Schutz des Menschen selbst. Um Verantwortungsbewusstsein für die Umwelt und damit sich selbst zu schaffen, muss man den Menschen in die Lage versetzen, sich ein Bild von der Situation anhand von Fakten, Wahrscheinlichkeiten und Zusammenhängen zu machen. Das Gleiche gilt für den Einsatz von Gentechnik. Oftmals herrscht jedoch eine verzerrte Interpretation der realen wissenschaftlichen Fortschritte vor, die dazu beiträgt, Überzeugungen zu bestätigen, die sich für viele Akteure auszahlen. Es kann sich um unvorsichtige, naive oder sogar unredliche Wissenschaftler handeln. Doch auch noch ganz andere Akteure sind beteiligt: die Medien, die vor allem Sensationen wollen, die Politiker, die es vermeiden, schwierige Fragen anzusprechen, wie den Widerspruch zwischen dem Recht auf angemessene medizinische Versorgung und dem freien Markt; schließlich die Bürger, die ihre Verantwortung nicht wahrnehmen und sich mit simplen, leicht verständlichen Ideen begnügen, die mit der Faszination des Schicksalsgedankens spekulieren. Diese Fehlinformationen sind systematischer Natur [Jordan, 2000].

Es ist wichtig, ein Verständnis dafür zu schaffen, in welcher Hinsicht die Überschätzung genetischer Daten, die gegenwärtig in bestimmten Kreisen herrscht, eine irrierte Ansicht ist, weil sie auf einer extremen Vereinfachung und Verzerrung dessen basiert, was wir seit kurzem über die Gene wissen. Allerdings beschreiten diejenigen, die umgekehrt die Genetik verteufeln und ihre Fortschritte insgesamt ablehnen, einen ebenso falschen Weg: Die Rolle der Vererbung zu leugnen ist genauso absurd wie die Behauptung, sie spiele immer eine vorherrschende Rolle. Entscheidend ist allein die genaue Kenntnis der Wirklichkeit in ihrer ganzen Komplexität und Vielfalt, wobei weder die offenen Fragen der Forschung noch die gesellschaftlichen Widersprüche ausgeblendet werden dürfen, die ihre Fortschritte bedingen [Jordan, 2000].

Einem Darwinismus im Sinne eines genetischen Determinismus muss man die entsprechende Bedeutung für Wissenschaft und neue Entwicklungen auf den Gebieten der Biologie und Medizin zuerkennen. Lamarckismus im Sinne von meiotisch-vererbaren epigenetischen Signalen sollte nicht als Antithese sondern als eine substanzielle Ergänzung verstanden werden. Erkrankungsursachen sind oft nicht eindeutig feststellbar. Gene, Lebensstil und Umwelteinflüsse sind die Faktoren, die zueinander in Bezug gesetzt werden müssen. Es handelt sich dabei um einen iterativen Annäherungsprozess, der gleich einem Puzzle Stück für Stück hinzufügt und uns so der Wirklichkeit näher bringt. Sowohl die Genetik als auch die Epigenetik spielen eine wesentliche Rolle auf diesem Entwicklungsweg.

12 Literatur und Quellenangaben

Abdollahi M., Ranjbar A., Shadnia S., Nikfar S., Rezale A., 2004. Pesticides and oxidative stress: A review. *Med Sci Monit* 10: RA141–147. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>

Adewole T. A. et al., 1999. Application of polymerase chain reaction to the prenatal diagnosis of sickle cell anaemia in Nigeria. *West African Journal of Medicine* 18: 160–165. Nach WHO, 2005b. Genetics, genomics and the patenting of DNA.
<http://www.who.int/genomics/FullReport.pdf>

Agathangelou A., Honorio S., Macartney D. P., et al., 2001. Methylation associated inactivation of RASSF1A from region 3p21.3 in lung, breast and ovarian tumours. *Oncogene* 20: 1509–1518. Nach Gorelick R., 2003. Neo-Lamarckian medicine. *Medical Hypotheses* (2004) 62: 299–303. [http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877\(03\)00329-3/abstract](http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877(03)00329-3/abstract)

Akhgari M., Abdollahi M., Kebryaezadeh A., et al., 2003. Biochemical evidence for free radical-induced lipid peroxidation as a mechanism for subchronic toxicity of malathion in blood and liver of rats. *Hum Exp Toxicol* 22: 205–211. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>

Albrecht H., 2003. Großvaters Erblast. *DIE ZEIT*.
<http://hermes.zeit.de/pdf/archiv/2003/37/Evolution.pdf>

Ali S. F., LeBel C. P., Bondy S. C., 1992. Reactive oxygen species formation as a biomarker of methylmercury and trimethyltin neurotoxicity. *Neurotoxicology* 13: 637–648. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>

American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer Disease, 1997. Statement on the use of apolipoprotein E testing for Alzheimer disease. *JAMA* 274: 1627-1629. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. *Neue Genetik und Public Health*.
<http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>

Anderson L. M., Diwan B. A., Fear N. T., Roman E., 2000. Critical windows of exposure for children's health: cancer in human epidemiological studies and neoplasms in experimental animal models. *Environ Health Perspect*. 108: 573–594.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1637809&blobtype=pdf>. Nach Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133-1140; DOI: 10.1542/peds.113.4.S1.1133. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>

- Anglian Breast Cancer Study Group, 2000. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. *Br J Cancer* 83 (10): 1301-1308.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11044354&dopt=Abstract. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes.
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>
- Anonymous, 1999. Freely associating. *Nat Genet* 22: 1-2. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. *Neue Genetik und Public Health*. <http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>
- Antoniou A. C., Gayther S. A., Stratton J. F., et al., 2000. Risk models for familial ovarian and breast cancer. *Genet Epidemiol* 18 (2): 173-90.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10642429&dopt=Abstract. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes.
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>
- Antoniou A., Pharoah P. D., Narod S., et al., 2003. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 72 (5): 1117-30.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1180265&blobtype=pdf>. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes.
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>
- Anway M. D., Cupp A. S., Uzumcu M., Skinner M. K., 2005. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 308: 1466-1469.
<http://www.sciencemag.org/cgi/reprint/308/5727/1466.pdf>
- Arason A., Jonasdottir A., Barkardottir R. B., et al., 1998. A population study of mutations and LOH at breast cancer gene loci in tumours from sister pairs: two recurrent mutations seem to account for all BRCA1/BRCA2 linked breast cancer in Iceland. *J Med Genet* 35 (6): 446-9.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1051336&blobtype=pdf>. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes.
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>
- Arber W., 2002. Roots, strategies and prospects of functional genomics. *Current Science* 83: 826-828. <http://www.ias.ac.in/currsci/oct102002/826.pdf>
- Arend M., 1998. Sozialfall Lärm. Vom Lärm sind wir alle betroffen, aber nicht alle gleich. In *Cerclebruit: Lärm*. Luzern/ Basel. Verfügbar unter <http://www.cerclebruit.ch> [Zugriff: 12.06.05]. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. *Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006*. <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- Armstrong U., 2008. Forscher zeichnen düstere Szenarien durch Klimaerwärmung. <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/infektionskrankheiten/aids/default.aspx?sid=483283>

Ärzte Zeitung, 2006. Übergewicht bei Genvariante?

<http://www.aerztezeitung.de/docs/2006/04/20/072a1106.asp?cat=/medizin/adipositas>

Attie A., 2006. Scientists Find Gene In Obese Mice That Increases Type 2 Diabetes.

<http://www.sciencedaily.com/releases/2006/05/060510091923.htm>

Au W. W., 2002. Susceptibility of children to environmental toxic substances. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 205: 501–503. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. *Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006*.

<http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>

Auyang S. Y. Cancer causes and cancer research on many levels of complexity.

<http://www.creatingtechnology.org/biomed/cancer.pdf>

Avol E. L., Gauderman W. J., Tan S. M., London S. J., Peters J. M., 2001. Respiratory effects of relocating to areas of differing air pollution levels. *Am J Respir Crit Care Med*. 164: 2067–2072. <http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/reprint/164/11/2067>. Nach Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133-1140; DOI: 10.1542/peds.113.4.S1.1133.

<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>

Axelrod D., Burns K., Davis D., Von Larebeke N., 2004. "Hormesis" – An Inappropriate Extrapolation from the Specific to the Universal. *INT J OCCUP ENVIRON HEALTH* 10: 335-339. www.healthandenvironment.org/?module=uploads&func=download&fileId=29

Axlbund J. E., 2005. Genetic Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Potential Ethical Issues. <http://www.dartmouth.edu/~ethics/2005/ppt/AXILBUND.ppt#3>

Bachmann A. & Probst-Hensch N. M., 2004. Chancen und Risiken von Biobanken – Überlegungen aus ethischer Sicht. *Schweizerische Ärztezeitung* 42.

<http://www.ethikdiskurs.ch/medizinethik/publikationen/biobanken.pdf>

Bakir F., Rustam H., Tikriti S., Al-Damluji S. F., Shihristani H., 1980. Clinical and epidemiological aspects of methylmercury poisoning. *Postgrad Med J*. 56: 1–10.

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=2426005&blobtype=pdf>. Nach Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133-1140; DOI:

10.1542/peds.113.4.S1.1133. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>

Baldi I., Lebailly P., Mohammed-Brahim B., Letenneur L., Dartigues J.-F., Brochard P., 2003. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol* 157: 409–414. <http://aje.oxfordjournals.org/cgi/reprint/157/5/409>. Nach Landrigan P. J., Sonawane B., Butler R. N., Trasande L., Callan R., Droller D., 2005. Early Environmental Origins of Neurodegenerative Disease in Later Life. *Environ Health Perspect*. 113: 1230-1233.

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1280407&blobtype=pdf>

Balling R. & Hrabé de Angelis M., 1999. Stand und Perspektiven der Humangenomforschung. GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH, Institut für Säugetiergenetik, Neuherberg. Nach Deutscher Bundestag, 2000. Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung: Monitoring "Stand und Perspektiven der genetischen Diagnostik". Drucksache 14/4656.

<http://dip.bundestag.de/btd/14/046/1404656.pdf>

- Balon E. K., 2001. Epigenetic processes, when *natura non facit saltum* becomes a myth, and alternative ontogenies a mechanism of evolution. *Environmental Biology of Fishes* 65: 1-35.
- Banerjee B. D., Seth V., Bhattacharya A., Pasha S. T., Chakraborty A. K., 1999. Biochemical effects of some pesticides on lipid peroxidation and freeradical scavengers. *Toxicol Lett* 107: 33–47. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>
- Barash C. I., 2001. Ethical Issues in Pharmacogenetics, <http://www.actionbioscience.org/genomic/barash.html>
- Bargfrede A., Pauli A., Hornberg C., 2004. Gesundheit: Zur gesundheitlichen Situation von Frauen. In R. Becker & B. Kortendiek (Hrsg.), *Handbuch Frauen- und Geschlechterforschung*: 519–528. Frankfurt: VS Verlag. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. *Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006*. <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- Barker D. J. P., 1998. *Mothers, babies, and health in later life*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill-Livingston. 217 p. Nach Krieger N., Chen J. T., Coull B. A., Selby J. V., 2005. Lifetime Socioeconomic Position and Twins' Health: An Analysis of 308 Pairs of United States Women Twins. *PLoS Med* 2: 645-653. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1181870&blobtype=pdf>
- Bateson T. F. & Schwartz J., 2004. Who is sensitive to the effects of particulate air pollution on mortality? A case-crossover analysis of effect modifiers. *Epidemiology* 15: 143–149. Nach Geller A. M. & Zenick H., 2005. U.S. Environmental Protection Agency. *Aging and the Environment: A Research Framework*. <http://ehp.niehs.nih.gov/members/2005/7569/7569.pdf>
- Baumgartner D. & Fux B., 2004. Und sie bewegen sich doch nicht: die Männer. Zur geschlechtsspezifischen Verteilung der Erwerbsarbeit in Familien. In E. Zimmermann & R. Tillmann (Hrsg.), *Leben in der Schweiz 1999–2000. Ein Jahr im Leben der Schweizer Familien und Haushalte* (S. 109–130). Frankfurt am Main: Peter Lang. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. *Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006*. <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- Baylin S. B., Hoppener J. W., de Bustros A., Steenbergh P. H., Lips C. J., Nelkin B. D., 1986. DNA methylation patterns of the calcitonin gene in human lung cancers and lymphomas. *Cancer Res* 46: 2917-2922. <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/reprint/46/6/2917>. Nach Horsthemke B., 2005. Epimutationen bei menschlichen Erkrankungen. *medizinische genetik* 3: 286-291.
- Beck S. T., Olek A., Walter J., 1999. From Genomics to Epigenomics: A Loftier View of Life. *Nature Biotechnology* 17(12): 1144. Nach Deutscher Bundestag, 2000. Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung: Monitoring "Stand und Perspektiven der genetischen Diagnostik". Drucksache 14/4656. <http://dip.bundestag.de/btd/14/046/1404656.pdf>
- Behe M. J., 1996. *Darwin's black box*. Touchstone of Simon & Schuster, New York. 307 pp. Nach Balon E. K., 2001. Epigenetic processes, when *natura non facit saltum* becomes a myth, and alternative ontogenies a mechanism of evolution. *Environmental Biology of Fishes* 65: 1-35.

- Bellinger D. C., Leviton A., Waternaux C., Needleman H., Rabinowitz M., 1987. Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. *N Engl J Med.* 316: 1037–1043.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3561456. Nach Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133-1140; DOI: 10.1542/peds.113.4.S1.1133.
<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>
- Bennett-Baker P. E., Wilkowski J. & Burke D. T., 2003. *Genetics* 165: 2055–2062. Nach Fraga M.F., Ballestar E., Paz M. F., Ropero S., Setien F., Ballestar M. L., Heine-Suñer D., Cigudosa J. C., Urioste M., Benitez J., Boix-Chornet M., Sanchez-Aguilera A., Ling C., Carlsson E., Poulsen P., Vaag A., Stephan Z., Spector T. D., WuY.-Z., Plass C., and Esteller M., 2005. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *PNAS* 102: 10604-10609. <http://www.pnas.org/cgi/reprint/102/30/10604>
- Benzer S., 1957. *The Elementary Units of Heredity*. In *A Symposium on the Chemical Basis of Heredity*, ed. William D. McElroy and Bentley Glass. Baltimore: Johns Hopkins Press.
Nach Pinker S., 2004. *Why nature & nurture won't go away*.
http://pinker.wjh.harvard.edu/articles/papers/nature_nurture.pdf
- Bergmann S., Royer-Pokora B., Fietze E., Jürchott K., Hildebrandt B., Trost D., Leenders F., Claude J.-C., Theuring F., Bargou R., Diemel M., Royer H.-D., 2005. YB-1 Provokes Breast Cancer through the Induction of Chromosomal Instability That Emerges from Mitotic Failure and Centrosome Amplification. *Cancer Research* 65: 4078-4087.
<http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/reprint/65/10/4078>
- BFS – Bundesamt für Statistik, 1997. *Berufsspezifische Mortalitätsrisiken der Männer in der Schweiz*. Bern: Bundesamt für Statistik. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. *Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006*.
<http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- BFS – Bundesamt für Statistik & ARE – Bundesamt für Raumentwicklung, 2001. *Mobilität in der Schweiz. Ergebnisse des Mikrozensus 2000 zum Verkehrsverhalten*. Bern und Neuenburg. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. *Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006*.
<http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- Bjornsson H. T., Fallin M. D. & Feinberg A. P., 2004. An integrated epigenetic and genetic approach to common human disease. *Trends Genet.* 20: 350–358.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15262407. Nach Fraga M. F., Ballestar E., Paz M. F., Ropero S., Setien F., Ballestar M. L., Heine-Suñer D., Cigudosa J. C., Urioste M., Benitez J., Boix-Chornet M., Sanchez-Aguilera A., Ling C., Carlsson E., Poulsen P., Vaag A., Stephan Z., Spector T. D., WuY.-Z., Plass C., and Esteller M., 2005. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *PNAS* 102: 10604-10609. <http://www.pnas.org/cgi/reprint/102/30/10604>
- Bjornsson H. T., Fallin M. D. & Feinberg A. P., 2005. *Poster Abstract: Could Epigenome Degeneration be a Cause for the Late Onset of Complex Disease Phenotypes? Environmental Epigenomics, Imprinting and Disease Susceptibility*. Durham, NC, USA, 2005.
<http://www.geneimprint.com/meetings/2005durham/abstracts.php?id=95>

- Blask D. E. et al., 2005. *Cancer Res* 65, 11174. Nach Nesse R. M., Stearns S. C., Omenn G. S., 2006. *Medicine Needs Evolution*. *Science* 311: 1071-1073. <http://www-personal.umich.edu/~nesse/Articles/NesseOmennStearns-MedNeedsEvolAnnot-Science-2006.pdf>
- Boguski M. S., 1999. *Biosequence Exegesis*. *Science* 286: 453–455. Nach Deutscher Bundestag, 2000. Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung: Monitoring "Stand und Perspektiven der genetischen Diagnostik". Drucksache 14/4656. <http://dip.bundestag.de/btd/14/046/1404656.pdf>. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. *Neue Genetik und Public Health*. <http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>
- Bolte G. & Mielck A. (Hrsg.), 2004. *Umweltgerechtigkeit. Die soziale Verteilung von Umweltbelastungen*. Weinheim: Juventa. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. *Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006*. <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- Bondy M. L., Lustbader E. D., Halabi S., et al., 1994. Validation of a breast cancer risk assessment model in women with a positive family history. *J Natl Cancer Inst* 86 (8): 620-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8003106&dopt=Abstract. Nach National Cancer Institute, 2006. Introduction. http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/healthprofessional#Section_6
- Bondy M. L., Newman L. A., 2003. Breast cancer risk assessment models: applicability to African-American women. *Cancer* 97 (1 Suppl): 230-5. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/102019975/PDFSTART>. Nach National Cancer Institute, 2006. Introduction. http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/healthprofessional#Section_6.
- Bonner J. T., 1993. *Life cycles. Reflections of an evolutionary biologist*. Princeton University Press, Princeton. 209 pp. Nach Balon E. K., 2001. Epigenetic processes, when *natura non facit saltum* becomes a myth, and alternative ontogenies a mechanism of evolution. *Environmental Biology of Fishes* 65: 1-35.
- Boomsma D., Busjahn A., Peltonen L., 2002. Classical twin studies and beyond. *Nat Rev Genet* 3: 872–882. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12415317. Nach Krieger N., Chen J. T., Coull B. A., Selby J. V., 2005. Lifetime Socioeconomic Position and Twins' Health: An Analysis of 308 Pairs of United States Women Twins. *PLoS Med* 2: 645-653. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1181870&blobtype=pdf>
- Botstein et al., 1980. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. *Neue Genetik und Public Health*. <http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>
- Boyes J. & Bird A., 1992. Repression of genes by DNA methylation depends on CpG density and promoter strength: evidence for involvement of a methyl-CpG binding protein. *EMBO J* 11: 327–333. Nach Gorelick R., 2003. Neo-Lamarckian medicine. *Medical Hypotheses* (2004) 62: 299–303. [http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877\(03\)00329-3/abstract](http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877(03)00329-3/abstract)

- Boyo A. et al., 1972. Geneva WHO Scientific Group on Treatment of Haemoglobinopathies and Allied Disorders. Tech. Report No. 509 (WHO). Nach Nesse R. M., Stearns S. C., Omenn G. S., 2006. Medicine Needs Evolution. *Science* 311: 1071-1073. <http://www-personal.umich.edu/~nesse/Articles/NesseOmennStearns-MedNeedsEvolAnnot-Science-2006.pdf>
- Brenner S., Dove W., Herskowitz I. & Thomas R., 1990. Genes and development: Molecular and logical themes. *Genetics* 126, 479-486. Nach Strohmman R. C., 2003. Genetic Determinism as a Failing Paradigm in Biology and Medicine: Implications for Health and Wellness. http://home.eckerd.edu/~meylanpa/BiologySeminar/pdfs_of_papers_to_read/genetic_determinism.htm
- Briggs D., Corvalán C. & Nurminen M. eds., 1996. WHO (unpublished document WHO/EHG/95.26). Linkage methods for environment and health analysis: general guidelines.
- Brommer J. E., 2000. The evolution of fitness in life-history theory. *Biol Rev* 75: 377-404. Nach Worthman C. M. & Kuzara J., 2005. Life History and the Early Origins of Health Differentials. *American Journal of Human Biology* 17: 95-112. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/109859441/PDFSTART>
- Buchholz K., 2004. Chemikalienpolitik und -sicherheit und Gender. Thematische Übersicht erstellt im Auftrag des ISOE im Rahmen des vom BMU geförderten Projekts „Wissenschaftliche Begleitung zur Einführung des Gender Mainstreaming in die Regelpraxis des BMU“. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006. <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- Buhr R., 1999. Neue Nutzungskontexte – Zur Bedeutung des Autos im Alltag von Frauen. In R. Buhr, W. Canzler, A. Knie, & S. Rammler (Hrsg.), *Bewegende Moderne. Fahrzeugverkehr als soziale Praxis.* (S. 105-131). Berlin: edition sigma. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. Gender Gesundheitsbericht Schweiz 2006. http://www.asfg.unibremen.de/doc/Gender_Gesundheitsbericht_06.pdf
- Buiting K., 2005. Epigenetische Vererbung. *medizinische genetik* 3: 292-295.
- Bumol T. F., Watanabe A. M., 2001. Genetic information, genomic technologies, and the future of drug discovery. *JAMA* 285: 551-555. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. <http://skylia.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>
- Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel, 2003. <http://www.food-monitor.de/docs/jahresber/bfel/2003/Jahresbericht-2003-BFEL-Teil6.pdf>
- Byerley W. F., 1989. Genetic Linkage Revisited. *Nature* 340: 340-341. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. <http://skylia.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>
- Cai Q., Shu X. O., Wen W., Cheng J. R., Dai Q., Gao Y. T., Zheng W., 2004. Genetic polymorphism in the manganese superoxide dismutase gene, antioxidant intake, and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res* 6: R647-655. <http://breast-cancerresearch.com/content/pdf/bcr929.pdf>. Nach Joost H.-G., 2005. Genotyp-basierte Ernährungsempfehlungen: Noch im experimentellen Stadium. *Deutsches Ärzteblatt* 102: A-2608/B-2204/C-2081. <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=heft&id=48493>

- Calabrese E. J., 1995. Expanding the RfD concept to incorporate and optimize beneficial effects while preventing toxic responses from non-essential toxicants. *BELLE Newsletter* 4.
- Nach Axelrod D., Burns K., Davis D., Von Larebeke N., 2004. "Hormesis" – An Inappropriate Extrapolation from the Specific to the Universal. *INT J OCCUP ENVIRON HEALTH* 10: 335-339.
www.healthandenvironment.org/?module=uploads&func=download&fileId=29
- Calabrese E. J., 2004. Hormesis: a revolution in toxicology, risk assessment and medicine. *EMBO reports* 5: S37-S40. <http://www.nature.com/embor/journal/v5/n1s/pdf/7400222.pdf>
- Calabrese E. J. & Baldwin L. A., 2002. Defining hormesis. *Hum Exp Toxicol.* 21: 91-97.
- Nach Axelrod D., Burns K., Davis D., Von Larebeke N., 2004. "Hormesis" – An Inappropriate Extrapolation from the Specific to the Universal. *INT J OCCUP ENVIRON HEALTH* 10: 335-339.
www.healthandenvironment.org/?module=uploads&func=download&fileId=29
- Calabrese E. J. & Baldwin L. A., 2003. Toxicology rethinks its central belief. *Nature* 421: 691-692.
- Nach Axelrod D., Burns K., Davis D., Von Larebeke N., 2004. "Hormesis" – An Inappropriate Extrapolation from the Specific to the Universal. *INT J OCCUP ENVIRON HEALTH* 10: 335-339.
www.healthandenvironment.org/?module=uploads&func=download&fileId=29
- Calabrese E. J. & Baldwin L. A., 2003a. Hormesis: the dose–response revolution. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 43: 175-197.
- Nach Axelrod D., Burns K., Davis D., Von Larebeke N., 2004. "Hormesis" – An Inappropriate Extrapolation from the Specific to the Universal. *INT J OCCUP ENVIRON HEALTH* 10: 335-339.
www.healthandenvironment.org/?module=uploads&func=download&fileId=29
- Calderon J., Navarro M. E., Jimenez-Capdeville M. E., Santos-Diaz M. A., Golden A., Rodriguez-Leyva I., Borja-Aburto V., Diaz-Barriga F., 2001. Exposure to arsenic and lead and neuropsychological development in Mexican children. *Environ Res.* 85: 69–76.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11161656.
- Nach Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133-1140; DOI: 10.1542/peds.113.4.S1.1133.
<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>
- Cameron P. & Smolka S., 2005. Endstation Mensch. Über 300 Schadstoffe in der Muttermilch: Zeit für eine neue Chemikalienpolitik. Studie des BUND (Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland e.V.) (Hrsg.). Köln. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006.
<http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- Campbell N. A., 1997. *Biologie*. Spektrum Akademischer Verlag GmbH
- Cancer Research Campaign (CRC) Genetic Epidemiology Unit, 1999. Strangeways Research Laboratory, Cambridge, U.K. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst* 91 (15): 1310-6.
<http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/reprint/91/15/1310>.
- Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>

Cardno A. G., Rijdsdijk F. V., Sham P. C., Murray R. M. & McGuffin P., 2002. *Am. J. Psychiatry* 159, 539–545. Nach Fraga M. F., Ballestar E., Paz M. F., Ropero S., Setien F., Ballestar M. L., Heine-Suñer D., Cigudosa J. C., Urioste M., Benitez J., Boix-Chornet M., Sanchez-Aguilera A., Ling C., Carlsson E., Poulsen P., Vaag A., Stephan Z., Spector T. D., WuY.-Z., Plass C., and Esteller M., 2005. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *PNAS* 102: 10604-10609. <http://www.pnas.org/cgi/reprint/102/30/10604>

Cargill M., Altshuler D., Ireland J. et al., 1999. Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nature Genetics* 22: 231-238. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. <http://skylia.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>

Caspi A., McClay J., Moffitt T. E., Mill J., Martin J., Craig I. W., Taylor A., Poulton R., 2002. Role of Genotype in the Cycle of Violence in Maltreated Children. <http://www.sciencemag.org/cgi/reprint/297/5582/851.pdf>

CDC, 2003b. Second National Report on Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention.

Cerdan S., Rodrigues T. B., Sierra A., Benito M., Fonseca L. L., et al., 2006. The redox switch/redox coupling hypothesis. *Neurochem Int* 48: 523–530. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>

Chen J., Kumar M., Chan W., Berkowitz G., Wetmur J. G., 2003. Increased influence of genetic variation on PON1 activity in neonates. *Environ Health Perspect.* 111: 1403-1409. Nach Axelrod D., Burns K., Davis D., Von Larebeke N., 2004. “Hormesis” – An Inappropriate Extrapolation from the Specific to the Universal. *INT J OCCUP ENVIRON HEALTH* 10: 335-339. www.healthandenvironment.org/?module=uploads&func=download&fileId=29

Chernoff Y. O., 2001. Mutation processes at the protein level: is Lamarck back? *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 488: 39–64. Nach Hirsch R. F., 2004. Darwinian Evolutionary Theory and the Life Sciences in the 21st Century. <http://www.discovery.org/scripts/viewDB/filesDB-download.php?id=496>

Christensen K., Tomassini C., Juel K., Holm N. V., Skytthe A., 2003. Risk of suicide in twins: 51 year follow up study. *BMJ* 327: 373-374. doi:10.1136/bmj.327.7411.373. <http://bmj.com/cgi/content/full/327/7411/373>

Clark W. H. Jr., 1994. What is inherited in neoplastic systems? Animal models of cutaneous malignant melanoma. *Lab Invest.* 71: 1-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8041110

Cole P., 1971. Coffee-drinking and cancer of the lower urinary tract. *Lancet* 1:1335-7. Nach Wigle D. T., 2005. Canadian Cancer Society. Insight On Cancer – environmental exposures and cancer. <http://www.cancercare.on.ca/documents/InsightOnCancer-Environmental05.pdf#search=%22%20%22InsightOnCancer%22%22>

- Collins F. S., Guyer M. S., Chakravarti A., 1997. Variations on the Theme: Cataloging Human DNA Sequence Variation. *Science* 278: 1580-1581. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. <http://skylia.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>
- Collins F. S., Patrinos A., Jordan E. et al., 1998. New Goals for the U.S. Human Genome Project: 1998-2003. *Science* 282: 682-689. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. <http://skylia.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>
- Collins F. S. & McKusick V. A., 2001. Implications of the Human Genome Project for medical science. *JAMA* 285: 540-544. <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/285/5/540>. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. <http://skylia.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>
- Committee on Environmental Epidemiology, 1991. Environmental epidemiology. Public health and hazardous wastes. National Research Council. Washington, DC: National Academy Press. Nach Miller A. B., 2005. Canadian Cancer Society. Insight On Cancer – environmental exposures and cancer. <http://www.cancercare.on.ca/documents/InsightOnCancer-Environmental05.pdf#search=%22%20%22InsightOnCancer%22%22>
- Conrad P. & Gabe J., 1999. Introduction: Sociological perspectives on the new genetics: an overview. *Sociology of Health & Illness* 21: 505-516. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. <http://skylia.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>
- Consortium IHGS, 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409: 860–892. Nach Worthman C. M. & Kuzara J., 2005. Life History and the Early Origins of Health Differentials. *American Journal of Human Biology* 17: 95-112. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/109859441/PDFSTART>
- Cook N. R., Cohen J., Hebert P. R., Taylor J. O., Hennekens C. H., 1995. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med* 155: 701–709. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7695458. Nach Krieger N., Chen J. T., Coull B. A., Selby J. V., 2005. Lifetime Socioeconomic Position and Twins' Health: An Analysis of 308 Pairs of United States Women Twins. *PLoS Med* 2: 645-653. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1181870&blobtype=pdf>
- Cooney C. A., 1993. Growth. *Dev. Aging* 57: 261–273. Nach Fraga M.F., Ballestar E., Paz M. F., Ropero S., Setien F., Ballestar M. L., Heine-Suñer D., Cigudosa J. C., Urioste M., Benitez J., Boix-Chornet M., Sanchez-Aguilera A., Ling C., Carlsson E., Poulsen P., Vaag A., Stephan Z., Spector T. D., WuY.-Z., Plass C., and Esteller M., 2005. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *PNAS* 102: 10604-10609. <http://www.pnas.org/cgi/reprint/102/30/10604>
- Corvalán C., Briggs D. J., Kjellstrom T., 1996. Development of environmental health indicators. In: Linkage methods for environment and health analysis. General guidelines. (D.J. Briggs, C. Corvalán and M. Nurminen, eds.). Geneva: UNEP, USEPA and WHO: 19-53.

COST Meeting Wien, 2007.

Costantino J. P., Gail M. H., Pee D., et al., 1999. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 91 (18): 1541-8. <http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/reprint/91/18/1541>. Nach National Cancer Institute, 2006. Introduction. http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/healthprofessional#Section_6.

Cox G. F., Bürger J., Lip V., Mau U. A., Sperling K., Wu B. L., Horsthemke B., 2002. Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am J Hum Genet.* 71: 162–164. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=384973&blobtype=pdf>. Nach Gilbert S. F., 2005. Mechanisms for the environmental regulation of gene expression: Ecological aspects of animal development. *J. Biosci.* 30: 65–74. <http://www.ias.ac.in/jbiosci/feb2005/65.pdf>

Cremer T. http://www.biologie.uni-muenchen.de/ou/humbio/main_de/cremer/personen/Buch_T_Cremer_PDF/Buch_Thomas_Cremer_full.pdf

Crump K. S., Kjellstrom T., Shipp A. M., Silvers A., Stewart A., 1998. Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological test performance: benchmark analysis of a New Zealand cohort. *Risk Anal.* 18: 701–713. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9972579. Nach Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133-1140; DOI: 10.1542/peds.113.4.S1.1133. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>

Cui H., Cruz-Correa M., Giardiello F. M., Hutcheon D. F., Kafonek D. R., Brandenburg S., Wu Y., He X., Powe N. R., Feinberg A. P., 2003. Loss of IGF2 imprinting: a potential marker of colorectal cancer risk. *Science* 299: 1753-1755. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12637750. Nach Prawitt D. & Zabel B., 2005. *Krebsepigenetik. medizinische genetik* 3: 296-302.

Czepel R., 2005. Klonschaf Dolly hat Arthritis. <http://science.orf.at/science/news/38025>

Czepel R., 2005a. Zwillings-Genetik: Gleich und doch verschieden. <http://science.orf.at/science/news/137659>

Daniels J. L., Olshan A. F., Savitz D. A., 1997. Pesticides and childhood cancers. *Environ Health Perspect* 105: 1068-77. Nach Wigle D. T., 2005. Canadian Cancer Society. *Insight On Cancer – environmental exposures and cancer.* <http://www.cancercare.on.ca/documents/InsightOnCancer-Environmental05.pdf#search=%22%20%22InsightOnCancer%22%22>

Daniels J. L., Olshan A. F., Teschke K., Hertz-Picciotto I., Savitz D. A., Blatt J., et al., 2001. Residential pesticide exposure and neuroblastoma. *Epidemiology* 12: 20-7. Nach Wigle D. T., 2005. Canadian Cancer Society. *Insight On Cancer – environmental exposures and cancer.* <http://www.cancercare.on.ca/documents/InsightOnCancer-Environmental05.pdf#search=%22%20%22InsightOnCancer%22%22>

Dauvergne P., 2005. Cancer and Global Environmental Politics: Proposing a New Research Agenda. *Global Environmental Politics* 5: 6-13.

http://www.politics.ubc.ca/fileadmin/template/main/images/departments/poli_sci/Faculty/dauvergne/DauvergneCancerResearch.pdf

Davey Smith G., 2003. *Health inequalities: Lifecourse approaches*. Bristol, United Kingdom: Policy Press. 548 p. Nach Krieger N., Chen J. T., Coull B. A., Selby J. V., 2005. Lifetime Socioeconomic Position and Twins' Health: An Analysis of 308 Pairs of United States Women Twins. *PLoS Med* 2: 645-653.

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1181870&blobtype=pdf>

Davies J. L., Kawaguchi Y., Bennett S. T. et al., 1994. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 371: 130-136. Nach Wolf N., 2002.

Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. *Neue Genetik und Public Health*. <http://skylia.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>

Davies W., Isles A., Smith R., Karunadasa D., Burrmann D., Humby T., Ojarikre O., Biggin C., Skuse D., Burgoyne P., Wilkinson L., 2005. Xlr3b is a new imprinted candidate for X-linked parent-of-origin effects on cognitive function in mice. *Nat Genet* 37: 625-629. Nach Walter J. & Paulsen M., 2005. Genomic Imprinting – Evolution eines neuen Konzeptes der Genregulation bei Säugetieren. *medizinische genetik* 3: 270-274.

Davis F. A., 1989. *Tabler's cyclopedic medical dictionary*. Philadelphia, PA, FA Davis Company. Nach Prüss-Üstün A. & Corvalán C., 2006. WHO. Preventing Disease Through Healthy Environments.

http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/preventingdisease.pdf

Dawkins R., 1982. *The Extended Phenotype: The Gene as the Unit of Selection*. San Francisco: W. H. Freeman & Company. Nach Pinker S., 2004. Why nature & nurture won't go away. http://pinker.wjh.harvard.edu/articles/papers/nature_nurture.pdf

DeBaun M. R., Niemitz E. L., Feinberg A. P., 2003. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet*. 72: 156–160. <http://www.dceg.cancer.gov/pdfs/debaun721562003.pdf>. Nach Gilbert S. F., 2005. Mechanisms for the environmental regulation of gene expression: Ecological aspects of animal development. *J. Biosci.* 30: 65–74. <http://www.ias.ac.in/jbiosci/feb2005/65.pdf>

De la Fuente-Fernandez R. & Calne D. B., 2002. Evidence for environmental causation of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 8: 235–241.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12039417. Nach Landrigan P. J., Sonawane B., Butler R. N., Trasande L., Callan R., Droller D., 2005. Early Environmental Origins of Neurodegenerative Disease in Later Life. *Environ Health Perspect*. 113: 1230-1233.

<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=1280407&blobtype=pdf>

Dennis C., 2003. *Altered States*. *Nature* 421: 686–688. Nach Hirsch R. F., 2004. Darwinian Evolutionary Theory and the Life Sciences in the 21st Century.

<http://www.discovery.org/scripts/viewDB/filesDB-download.php?id=496>

- Der Spiegel, 2003. Vererbung geht durch den Magen. DER SPIEGEL 33: 113.
<http://wissen.spiegel.de/wissen/dokument/02/10/dokument.html?titel=Vererbung+geht+durch+den+Magen&id=28210120&top=SPIEGEL&suchbegriff=vererbung+geht+durch+den+mag en&quellen=&qcrubrik=artikel>
- Deutscher Bundestag, 2000. Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung: Monitoring "Stand und Perspektiven der genetischen Diagnostik". Drucksache 14/4656. <http://dip.bundestag.de/btd/14/046/1404656.pdf>. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. <http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>
- Dickson D., 1999a. Gene Estimate Rises As US and UK Discuss Freedom of Access. Nature 401: 311. Nach Deutscher Bundestag, 2000. Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung: Monitoring "Stand und Perspektiven der genetischen Diagnostik". Drucksache 14/4656. <http://dip.bundestag.de/btd/14/046/1404656.pdf>.
- Ding Y., Gonick H. C., Vaziri N. D., 2000. Lead promotes hydroxyl radical generation and lipid peroxidation in cultured aortic endothelial cells. Am J Hypertens 13: 552–555. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. PLoS Biology 5: 0212-0231. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>
- Doerfler W., 1982. In search of more complex genetic codes – can linguistics be a guide? Med Hypotheses 9: 563-579.
- Doerfler W., 2005. DNA-Methylierung – ein wichtiges genetisches Signal in Biologie und Pathogenese. medizinische genetik 3: 260-264.
- Doherty A. S., Mann M. R., Tremblay K. D., Bartolomei M. S., Schultz R. M., 2000. Differential effects of culture on imprinted H19 expression in the preimplantation mouse embryo. Biol Reprod. 62: 1526–1535. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10819752. Nach Gilbert S. F., 2005. Mechanisms for the environmental regulation of gene expression: Ecological aspects of animal development. J. Biosci. 30: 65–74. <http://www.ias.ac.in/jbiosci/feb2005/65.pdf>
- Droge W., 2006. Redox regulation in anabolic and catabolic processes. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 9: 190–195. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. PLoS Biology 5: 0212-0231. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>
- Easton D. F., Bishop D. T., Ford D., et al., 1993. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 52 (4): 678-701. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1682082&blobtype=pdf>. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>

- Easton D. F., Ford D., Bishop D. T., 1995. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 56 (1): 265-71. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1801337&blobtype=pdf>. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>
- Eaton S. et al., 1994. *Quarterly Review of Biology* 69, 353. Nach Nesse R. M., Stearns S. C., Omenn G. S., 2006. Medicine Needs Evolution. *Science* 311: 1071-1073. <http://www-personal.umich.edu/~nesse/Articles/NesseOmennStearns-MedNeedsEvolAnnot-Science-2006.pdf>
- Ecobichon D. J., Stephens D. S., 1973. Perinatal development of human blood esterases. *Clin Pharmacol Ther.* 14: 41-47. Nach Axelrod D., Burns K., Davis D., Von Larebeke N., 2004. "Hormesis" – An Inappropriate Extrapolation from the Specific to the Universal. *INT J OCCUP ENVIRON HEALTH* 10: 335-339. www.healthandenvironment.org/?module=uploads&func=download&fileId=29
- Eddy S. R., 2001. Non-coding RNA genes and the modern RNA world. *Nat. Rev. Genet.* 2: 919-929. <http://www.nature.com/nrg/journal/v2/n12/pdf/nrg1201-919a.pdf>
- Egger G., Liang G., Aparicio A., Jones P. A., 2004. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 429: 457-463. <http://www.nature.com/nature/journal/v429/n6990/pdf/nature02625.pdf>
- Eichhorn M., 2000. Langenscheidt Fachwörterbuch Kompakt Biologie, Englisch. Langenscheidt Fachverlag GmbH München.
- Eikmann T., Herr C., Seitz H., 2005. Ist es in Deutschland viel zu laut? Zum aktuellen Stand von Lärmforschung und Lärmschutz. *Umweltmedizin in Forschung und Praxis* 10: 65–66. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006. <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- Einbeigi Z., Bergman A., Kindblom L. G., et al., 2001. A founder mutation of the BRCA1 gene in Western Sweden associated with a high incidence of breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer* 37 (15): 1904-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11576847&dopt=Abstract. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>
- Enattah N. S., Sahi T., Savilahti E., Terwilliger J. D., Peltonen L., Jarvela I., 2002. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 30: 233–237. DOI: 10.1038/ng826. <http://www.nature.com/ng/journal/v30/n2/pdf/ng826.pdf>. Nach Joost H.-G., 2005. Genotyp-basierte Ernährungsempfehlungen: Noch im experimentellen Stadium. *Deutsches Ärzteblatt* 102: A-2608/B-2204/C-2081. <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=heft&id=48493>

Eng C., Brody L. C., Wagner T. M., Devilee P., Vijg J., Szabo C., Tavtigian S. V., Nathanson K. L., Ostrander E., Frank T. S., 2001. Interpreting epidemiological research: blinded comparison of methods used to estimate the prevalence of inherited mutations in BRCA1. *J Med Genet* 38: 824-833.

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1734796&blobtype=pdf>. Nach National Cancer Institute, 2006a. Major Genes.

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>

Environmental Genome Project online, 2001. www.niehs.nih.gov/envgenom/concept.htm.

Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. <http://skylia.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>

EPA – U.S. Environmental Protection Agency. Children’s Environmental Health: 2006 Report.

[http://yosemite.epa.gov/oceph/ochpweb.nsf/content/CEH06_Final.htm/\\$file/CEH06_Final.pdf](http://yosemite.epa.gov/oceph/ochpweb.nsf/content/CEH06_Final.htm/$file/CEH06_Final.pdf)

Epigenetics Society, <http://www.dnamethsoc.com/>

Ercal N., Treratphan P., Hammond T. C., Mathews R. H., Grannemann N. H., et al., 1996. In vivo indices of oxidative stress in lead exposed C57BL/6 mice are reduced by treatment with meso-2,3-dimercaptosuccinic acid or N-acetyl cysteine. *Free Radic Biol Med* 21: 157–161.

Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231.

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>

Eriksson P., Jakobsson E., Fredriksson A., 2001. Brominated flame retardants: a novel class of developmental neurotoxicants in our environment? *Environ Health Perspect*. 109: 903–908.

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1240439&blobtype=pdf>. Nach

Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133-1140; DOI:

10.1542/peds.113.4.S1.1133. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>

Eskenazi B., Bradman A., Castorina R., 1999. Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects. *Environ Health Perspect*. 107: 409–419.

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1566222&blobtype=pdf>. Nach

Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133-1140; DOI:

10.1542/peds.113.4.S1.1133. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>

Esteller M., Guo M. Z., Moreno V., et al., 2002. Hypermethylation associated inactivation of the cellular retinol-binding protein 1 gene in human cancer. *Cancer Res* 62: 5902–5905. Nach

Gorelick R., 2003. Neo-Lamarckian medicine. *Medical Hypotheses* (2004) 62: 299–303.

[http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877\(03\)00329-3/abstract](http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877(03)00329-3/abstract)

Eurobarometer, 2006. Risk Issues. European Commission.

http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_238_en.pdf

Europäische Kommission, 2003. Jagd auf endokrine Disruptoren.

<http://ec.europa.eu/comm/research/news-centre/de/med/03-02-med02.html>

Europäische Kommission, 2008. REACH steht wieder im Rampenlicht.

http://ec.europa.eu/environment/news/efe/18/article_1919_de.htm

Evans D. A., Beckett L. A., Field T. S. et al., 1997. Apolipoprotein E epsilon4 and incidence of Alzheimer disease in a community population of older persons. *JAMA* 277: 822-824. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. <http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>

Evans W. E. & Relling M. V., 1999. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapies. *Science* 286: 487-491. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. <http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>

Farber E. & Rubin H., 1991. Cellular adaptation in the development of cancer. *Cancer Research* 51: 2751-2761.

Feinberg A. P., 2001. Cancer epigenetics takes center stage. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)* 98: 392-394. Nach Hirsch R. F., 2004. Darwinian Evolutionary Theory and the Life Sciences in the 21st Century. <http://www.discovery.org/scripts/viewDB/filesDB-download.php?id=496>

Feinberg A. P., 2005. Speaker Abstract: Epigenetics: Tying it All Together. Environmental Epigenomics, Imprinting and Disease Susceptibility. Durham, NC, USA, 2005. <http://www.geneimprint.com/site/meetings/2005-durham>

Feinberg A. P. & Vogelstein B., 1983. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature* 301: 89-92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=6185846. Nach Horsthemke B., 2005. Epimutationen bei menschlichen Erkrankungen. *medizinische genetik* 3: 286-291.

Feuerstein G. & Kollek R., 2000. Risikofaktor Prädiktion. Unsicherheitsdimensionen diagnostischer Humanexperimente. *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik* 5: 91-115. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. <http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>

Finch C. E. & Kirkwood T. B. L., 2000. Chance, development, and aging. New York: Oxford University Press. Nach Worthman C. M. & Kuzara J., 2005. Life History and the Early Origins of Health Differentials. *American Journal of Human Biology* 17: 95-112. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/109859441/PDFSTART>

Findeisen R., 2004. A Glossary for Systems Biology. <http://sysbio.ist.uni-stuttgart.de/projects/glossary/>

Fleming L., Mann J. B., Bean J., Briggles T., Sanchez-Ramos J. R., 1994. Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. *Ann Neurol*. 36: 100-103. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7517654. Nach Landrigan P. J., Sonawane B., Butler R. N., Trasande L., Callan R., Droller D., 2005. Early Environmental Origins of Neurodegenerative Disease in Later Life. *Environ Health Perspect*. 113: 1230-1233. <http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=1280407&blobtype=pdf>

Flynn J., MacGregor D., 2002. Commentary on Hormesis and public risk communication: Is there a basis for public discussions? *BELLE Newsletter* 11: 28-30. <http://www.belleonline.com/newsletters/volume11/vol11-1.pdf>

- Ford D., Easton D. F., Bishop D. T. et al., 1994. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 343 (8899): 692-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7907678&dopt=Abstract. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes.
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>
- Ford D., Easton D. F., Stratton M., et al., 1998. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 62 (3): 676-89.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1376944&blobtype=pdf>. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes.
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>
- Foster H. D., 2002. Why the preeminent risk factor in sporadic Alzheimer's disease cannot be genetic. *Med Hypotheses* 59: 57-61.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12160681. Nach Landrigan P. J., Sonawane B., Butler R. N., Trasande L., Callan R., Droller D., 2005. Early Environmental Origins of Neurodegenerative Disease in Later Life. *Environ Health Perspect.* 113: 1230-1233.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1280407&blobtype=pdf>
- Fowler B. A., Whittaker M. H., Lipsky M., Wang G., Chen X. Q., 2004. Oxidative stress induced by lead, cadmium and arsenic mixtures: 30-day, 90-day, and 180-day drinking water studies in rats: an overview. *Biometals* 17: 567-568. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>
- Fraga M. F., Ballestar E., Paz M. F., Ropero S., Setien F., Ballestar M. L., Heine-Suñer D., Cigudosa J. C., Urioste M., Benitez J., Boix-Chornet M., Sanchez-Aguilera A., Ling C., Carlsson E., Poulsen P., Vaag A., Stephan Z., Spector T. D., WuY.-Z., Plass C., Esteller M., 2005. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *PNAS* 102: 10604-10609. <http://www.pnas.org/cgi/reprint/102/30/10604>
- Frank T. S., Deffenbaugh A. M., Reid J. E., et al., 2002. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 20 (6): 1480-90.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11896095&dopt=Abstract. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes.
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>
- Fugelli P., 1993. In search of a global social medicine. *Forum for Development Studies* (1): 101-8. Nach Mysterud I., 1998. The history, status and teaching of Darwinian medicine in Norway. *Norsk Epidemiologi* 8 (1): 101-108. [http://www.ub.ntnu.no/journals/norepid/1998-1/1998\(1\)Mysterud.pdf](http://www.ub.ntnu.no/journals/norepid/1998-1/1998(1)Mysterud.pdf)

- Gaasterland T., 1998. Structural Genomics: Bioinformatics in the Driver's Seat. *Nature Biotechnology* 16(7): 625–627. Nach Deutscher Bundestag, 2000. Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung: Monitoring "Stand und Perspektiven der genetischen Diagnostik". Drucksache 14/4656. <http://dip.bundestag.de/btd/14/046/1404656.pdf>
- Galli-Magazin, 2004. Gesellschaft für Allgemeinbildung und Information e. V. Version 52.1. http://www.galli.cboth.de/galli_magazin_52_1.pdf
- Gaskell G., Allansdottir A., Allum N., Corchero C., Fischler C., Hampel J., Jackson J., Kronberger N., Mejlgard N., Revuelta G., Schreiner C., Stares S., Torgersen H., Wagner W., 2006. Europeans and Biotechnology in 2005: Patterns and Trends. <http://www.transgen.de/pdf/dokumente/eurobarometer2006.pdf>
- Gauderman W. J., Gilliland G. F., Vora H., Avol E., Stram D., McConnell R., Thomas D., Lurmann F., Margolis H. G., Rappaport E. B., Berhane K., Peters J. M., 2002. Association between air pollution and lung function growth in southern California children: results from a second cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 166: 76–84. <http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/reprint/166/1/76>. Nach Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133-1140; DOI: 10.1542/peds.113.4.S1.1133. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>
- Gedda L., 1961. *Twins in history and science*. Springfield (Illinois): CC Thomas. 240 p. Nach Krieger N., Chen J. T., Coull B. A., Selby J. V., 2005. Lifetime Socioeconomic Position and Twins' Health: An Analysis of 308 Pairs of United States Women Twins. *PLoS Med* 2: 645-653. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1181870&blobtype=pdf>
- Geller A. M. & Zenick H., 2005. U.S. Environmental Protection Agency. Aging and the Environment: A Research Framework. <http://ehp.niehs.nih.gov/members/2005/7569/7569.pdf>
- geneimprint. Assisted Reproductive Technology: Cautionary Signs. <http://www.geneimprint.com/site/features/14991528>
- geneimprint(a). Imprinting Evolved Over 125 Million Years Ago. <http://www.geneimprint.com/site/features/14671295>
- Gfrörer D., 1972/73. *Medizinisches Wörterbuch*, 9.-10. Auflage, Medica Verlag.
- Gibbard S., Caldeira K., Bala G., Phillips T. J. & Wickett M., 2005. *Geophys. Res. Lett.* 32, L23705. <http://www.agu.org/pubs/crossref/2005/2005GL024550.shtml>
- Gilbert S. F., 2002. The genome in its ecological context: Philosophical perspectives on interspecies epigenesis; *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 981 202–218. Nach Gilbert S. F., 2005. Mechanisms for the environmental regulation of gene expression: Ecological aspects of animal development. *J. Biosci.* 30: 65–74. <http://www.ias.ac.in/jbiosci/feb2005/65.pdf>
- Gilbert S. F., 2005. Mechanisms for the environmental regulation of gene expression: Ecological aspects of animal development. *J. Biosci.* 30: 65–74. <http://www.ias.ac.in/jbiosci/feb2005/65.pdf>

Giray B., 2001. Cypermethrin-induced oxidative stress in rat brain and liver is prevented by vitamin E or allopurinol. *Toxicol Lett* 118: 139–146. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231.

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>

Gluckman P. D. & Hanson M. A., 2004b. Living with the past: evolution, development and patterns of disease. *Science* 305: 1773-1776. Nach Gluckman P. D., Hanson M. A., Pinal C., 2005. The developmental origins of adult disease. *Maternal and Child Nutrition* 1: 130-141.

Gluckman P. D., Hanson M. A., Pinal C., 2005. The developmental origins of adult disease. *Maternal and Child Nutrition* 1: 130-141.

Goldman M. A., 2003. The Epigenetics of the Cell. *Genome Biology* 4: 309. Nach Hirsch R. F., 2004. Darwinian Evolutionary Theory and the Life Sciences in the 21st Century.

<http://www.discovery.org/scripts/viewDB/filesDB-download.php?id=496>

Goldman L. R., 1998. Chemicals and children's environment: what we don't know about risks. *Environ Health Perspect*; 106 Suppl. Nach Wigle D. T., 2005. Canadian Cancer Society. *Insight On Cancer – environmental exposures and cancer.*

[http://www.cancercare.on.ca/documents/InsightOnCancer-](http://www.cancercare.on.ca/documents/InsightOnCancer-Environmental05.pdf#search=%22%20%22InsightOnCancer%22%22)

[Environmental05.pdf#search=%22%20%22InsightOnCancer%22%22](http://www.cancercare.on.ca/documents/InsightOnCancer-Environmental05.pdf#search=%22%20%22InsightOnCancer%22%22)

Gorelick R., 2003. Neo-Lamarckian medicine. *Medical Hypotheses* (2004) 62: 299–303.

[http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877\(03\)00329-3/abstract](http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877(03)00329-3/abstract)

Gosden R., Trasler J., Lucifero D., Faddy M., 2003. Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology. *Lancet*. 361: 1975-1977.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&list_uids=12801753&itool=pubmed_docsum&dopt=abstract&dr=abstract. Nach geneimprint. Assisted

Reproductive Technology: Cautionary Signs.

<http://www.geneimprint.com/site/features/14991528>

Gottlieb G., 1998. Normally occurring environmental and behavioral influences on gene activity: from central dogma to probabilistic epigenesis. *Psychol Rev* 105: 792–902. Nach

Worthman C. M. & Kuzara J., 2005. Life History and the Early Origins of Health

Differentials. *American Journal of Human Biology* 17: 95-112.

<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/109859441/PDFSTART>

Gouedard C., Koum-Besson N., Barouki R., Morel Y., 2003. Opposite regulation of the human paraoxonase-1 gene PON-1 by fenofibrate and statins. *Mol Pharmacol*. 63: 945-956.

Nach Axelrod D., Burns K., Davis D., Von Larebeke N., 2004. “Hormesis” – An Inappropriate Extrapolation from the Specific to the Universal. *INT J OCCUP ENVIRON HEALTH* 10: 335-339.

www.healthandenvironment.org/?module=uploads&func=download&fileId=29

- Grandjean P., Weihe P., White R. F., Debes F., Araki S., Yokoyama K., Murata K., Sorensen N., Dahl R., Jorgensen P. J., 1997. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 19: 417–428.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9392777. Nach Landrigan P. J., Sonawane B., Butler R. N., Trasande L., Callan R., Droller D., 2005. Early Environmental Origins of Neurodegenerative Disease in Later Life. *Environ Health Perspect.* 113: 1230-1233.
<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=1280407&blobtype=pdf>
- Greenland S., 1984. Bias in methods for deriving standardized morbidity ratio in and attributable fraction estimates. *Statistics in Medicine* 3: 131-141. Nach Prüss-Üstün A. & Corvalán C., 2006. WHO. Preventing Disease Through Healthy Environments.
http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/preventingdisease.pdf
- Greger V., Passarge E., Hopping W., Messmer E., Horsthemke B., 1989. Epigenetic changes may contribute to the formation and spontaneous regression of retinoblastoma. *Hum Genet* 83: 155-158.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2550354. Nach Horsthemke B., 2005. Epimutationen bei menschlichen Erkrankungen. *medizinische genetik* 3: 286-291.
- Gross L., 2007. Diverse Toxic Chemicals Disrupt Cell Function through a Common Path. *PLoS Biology* 5: 0001-0002
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790949&blobtype=pdf>
- Gruber R., 2003. Lamarck vor dem Comeback.
<http://www.wienweb.at/content.aspx?menu=1&cid=55180>
- Guerrero-Bosagna C., Sabat P., Valladares L., 2005. Environmental signaling and evolutionary change: can exposure of pregnant mammals to environmental estrogens lead to epigenetically induced evolutionary changes in embryos? *Evol Dev.* 7: 341-350.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15982371
- Gultekin F., 2000. The effect of organophosphate insecticide chlorpyrifos-ethyl on lipid peroxidation and antioxidant enzymes (in vitro). *Arch Toxicol* 74: 533–538. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>
- Gupta A., 1999. Effect of pyrethroid-based liquid mosquito repellent inhalation on the blood-brain barrier function and oxidative damage in selected organs of developing rats. *J Appl Toxicol* 19: 67–72. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>
- Gupta R. C., 2001. Depletion of energy metabolites following acetylcholinesterase inhibitor-induced status epilepticus: Protection by antioxidants. *Neurotoxicology* 22: 271–282. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>

Hafen M., 2004. Was unterscheidet Prävention von Gesundheitsförderung?
http://www.fen.ch/texte/mh_gesundheitsfoerderung.pdf

Hahmann A., Professor für Experimentelle Rheumatologie an der Charité in Berlin, 2000. Persönliche Auskunft. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. <http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>

Hall B. K., 2003. Evo-Devo: evolutionary developmental mechanisms. *Int J Dev Biol* 47: 491–495. <http://www.ijdb.ehu.es/fullaccess/fulltext.03078/ft491.pdf>. Nach Haslberger A., Varga F., Karlic H., 2006. Recursive causality in evolution: A model for epigenetic mechanisms in cancer development. *Med Hypotheses*. 67: 1448-1454. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=16844314

Harada M., Akagi H., Tsuda T., Kizaki T., Ohno H., 1999. Methylmercury level in umbilical cords from patients with congenital Minamata disease. *Sci Total Environ*. 234: 59–62. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10507148. Nach Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133-1140; DOI: 10.1542/peds.113.4.S1.1133. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>

Haslberger A., 2006. Nach Millennium Ecosystem Assessment, 2005. <http://www.millenniumassessment.org/en/index.aspx>

Haslberger A., 2007. Pers. comm.

Haslberger A., Varga F., Karlic H., 2006. Recursive causality in evolution: A model for epigenetic mechanisms in cancer development. *Med Hypotheses*. 67: 1448-1454. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=16844314

Hauner H., 2004. Diabetes und Übergewicht. <http://www.diabsite.de/infos/experten/interviews/14hauner.html>

Hei T. K., Filipic M., 2004. Role of oxidative damage in the genotoxicity of arsenic. *Free Radic Biol Med* 37: 574–581. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>

Herman J. G., Latif F., Weng Y. K., et al., 1994. Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 9700–9704. Nach Gorelick R., 2003. Neo-Lamarckian medicine. *Medical Hypotheses* (2004) 62: 299–303. [http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877\(03\)00329-3/abstract](http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877(03)00329-3/abstract)

Higginson J., 1969. Present trends in cancer epidemiology. In: Morgan J. F., ed. *Proceedings of the Eighth Canadian Cancer Research Conference*. New York: Pergamon; pp. 40-75. Nach Miller A. B., 2005. Canadian Cancer Society. *Insight On Cancer – environmental exposures and cancer*. <http://www.cancercare.on.ca/documents/InsightOnCancer-Environmental05.pdf#search=%22%20%22InsightOnCancer%22%22>

- Hirsch N. D., 1930. *Twins: Heredity and environment*. Cambridge (Massachusetts): Harvard University Press. 158 p. Nach Krieger N., Chen J. T., Coull B. A., Selby J. V., 2005. Lifetime Socioeconomic Position and Twins' Health: An Analysis of 308 Pairs of United States Women Twins. *PLoS Med* 2: 645-653.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1181870&blobtype=pdf>
- Hirsch R. F., 2004. Darwinian Evolutionary Theory and the Life Sciences in the 21st Century. <http://www.discovery.org/scripts/viewDB/filesDB-download.php?id=496>
- Ho M.-W., 2003. *Living with the Fluid Genome*. Institute of Science in Society.
- Ho S. M., Tang W. Y., Belmonte de Frausto J., Prins G. S., 2006. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res*. 66: 5624-32.
<http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/full/66/11/5624>
- Hoe M-W., 1984. Environment and heredity in development and evolution. In: Hoe M-W, Saunders PT, editors. *Beyond neo-Darwinism: an introduction to the new evolutionary paradigm*. London: Academic Press. p 267–290. Nach Worthman C. M. & Kuzara J., 2005. Life History and the Early Origins of Health Differentials. *American Journal of Human Biology* 17: 95-112. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/109859441/PDFSTART>
- Hoefgen B., Rietschel M., Ackenheil M., Maier W., 2004. Genetische Grundlagen der Schizophrenie. *Psychoneuro* 30: 603-605. <http://www.thieme-connect.com/ejournals/pdf/psychoneuro/doi/10.1055/s-2004-837065.pdf>
- Holick M. F., 2004. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 79: 362–371.
<http://www.ajcn.org/cgi/reprint/79/3/362>
- Holliday R. & Pugh J. E., 1975. DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science* 187: 226–232. Nach Gorelick R., 2003. Neo-Lamarckian medicine. *Medical Hypotheses* (2004) 62: 299–303. [http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877\(03\)00329-3/abstract](http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877(03)00329-3/abstract)
- Hopper J. L., Southey M. C., Dite G. S., et al., 1999. Population-based estimate of the average agespecific cumulative risk of breast cancer for a defined set of protein-truncating mutations in BRCA1 and BRCA2. Australian Breast Cancer Family Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8 (9): 741-7. <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/reprint/8/9/741>. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>
- Hornberg C., Malsch A. K. F., Pauli A., Weissbach W. & Wiesmüller G.A., 2005. Situationsbericht klinische Umweltmedizin Beispiel Nordrhein-Westfalen (NRW). *Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin* 40: 12–26. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006. <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- Horsthemke B., 2005. Epimutationen bei menschlichen Erkrankungen. *medizinische genetik* 3: 286-291.

Horsthemke B., 2005a. Was ist Epigenetik? *medizinische genetik* 3: 251-253.

Horwitz A. V., Videon T. M., Schmitz M. F., Davis D., 2003. Rethinking twins and environments: Possible social sources for assumed genetic influences in twin research. *J Health Soc Behav* 44: 111–129.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12866384. Nach Krieger N., Chen J. T., Coull B. A., Selby J. V., 2005. Lifetime Socioeconomic Position and Twins' Health: An Analysis of 308 Pairs of United States Women Twins. *PLoS Med* 2: 645-653.

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1181870&blobtype=pdf>

Howard V., 2008. in *Umwelt für Europäer: REACH für eine sicherere Umwelt*.

http://ec.europa.eu/environment/news/efe/15/print_article_443_de.htm

Hsu P., Liu M., Hsu C., Chen L., Guo Y., 1997. Lead exposure causes generation of reactive oxygen species and functional impairment in rat sperm. *Toxicology* 122: 133–143. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231.

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>

Hu M., Yao J., Cai L., Bachman K. E., van den Brule F., Velculescu V., Polyak K., 2005. Distinct epigenetic changes in the stromal cells of breast cancers. *Nat Genet.* 37: 899-905.

<http://www.nature.com/ng/journal/v37/n8/pdf/ng1596.pdf>

Huber K., 2005. *Techniken der molekularen Genetik*.

Hulla J. E., Miller M. S., Taylor J. A., et al., 1999. Symposium overview: the role of genetic polymorphism and repair deficiencies in environmental disease. *Toxicol Sci.* 47: 135-43.

Nach Axelrod D., Burns K., Davis D., Von Larebeke N., 2004. "Hormesis" – An Inappropriate Extrapolation from the Specific to the Universal. *INT J OCCUP ENVIRON HEALTH* 10: 335-339.

www.healthandenvironment.org/?module=uploads&func=download&fileId=29

Huss A., Küchenhoff J., Bircher A., Heller P., Kuster H., Niederer M., Scartazzini G., Schwarzenbacher S., Waeber R., Wegmann L., Braun-Fahrländer C., 2004a. Symptoms attributed to the environment – a systematic, interdisciplinary assessment. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 207: 245–254. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. *Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006*.

<http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>

Huss, A., Küchenhoff, J., Bircher, Niederer, M., Tresp, J., Waeber, R. & Braun-Fahrländer, C. (2004b). Are environmental problems relevant in Switzerland? *Swiss Medical Weekly*, 134, 500–507. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. *Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006*.

<http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>

Huss A. & Braun-Fahrländer C., 2005. *Elektromagnetische Felder und Gesundheitsbelastungen: Bericht der Fallabklärungen im Rahmen des umweltmedizinischen Beratungsprojektes Basel*. Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Basel (Hrsg.) Bern. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. *Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006*. <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>

- IARC, 2001. Nutrition and Cancer: First Results of the EPIC Study. <http://www.iarc.fr/en/Media-Centre/IARC-Press-Releases/Archives-2003-1998/2001/Nutrition-and-cancer-first-results-of-the-epic-study>
- IARC, 2002. Overweight and lack of exercise linked to increased cancer risk – a growing problem. <http://www.iarc.fr/en/Media-Centre/IARC-Press-Releases/Archives-2003-1998/2002/Overweight-and-lack-of-exercise-linked-to-increased-cancer-risk-a-growing-problem>
- IARC, 2003. High fiber diet reduces colorectal cancer risk. <http://www.iarc.fr/en/Media-Centre/IARC-Press-Releases/Archives-2003-1998/2003/High-fiber-diet-reduces-colorectal-Cancer-risk>
- IARC, 2005. Vegetables and fruits do not protect against breast cancer. <http://www.iarc.fr/en/Media-Centre/IARC-Press-Releases/Archives-2006-2004/2005/Vegetables-and-fruits-do-not-protect-against-breast-cancer>
- IARC, 2006. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Preamble. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/CurrentPreamble.pdf>
- IARC, 2006a. IARC's Mission: Cancer research for cancer control. <http://www.iarc.fr/en/About-IARC/IARC-Mission>
- Ideker T., Galitski T., Hood L., 2001. A new approach to decoding life: Systems biology. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2: 343-372. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11701654. Nach Findeisen R., 2004. A Glossary for Systems Biology. <http://sysbio.ist.uni-stuttgart.de/projects/glossary/>
- Infante-Rivard C., Labuda D., Krajinovic M., Sinnett D., 1999. Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms. *Epidemiology* 10: 481-7. Nach Wigle D. T., 2005. Canadian Cancer Society. Insight On Cancer – environmental exposures and cancer. <http://www.cancercare.on.ca/documents/InsightOnCancer-Environmental05.pdf#search=%22%20%22InsightOnCancer%22%22>
- International HapMap Project, 2008. <http://www.hapmap.org/thehapmap.html.en>
- ISPM – Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Basel, 2000a. Evaluation des Aktionsplans Umwelt und Gesundheit: Ausgangslage im Teilbereich „Mobilität und Wohlbefinden“. Umwelt- und gesundheitsgerechte Mobilität. Basel: Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Basel. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006. <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- Jablonka E. & Lamb M. J., 1995. *Epigenetic Inheritance and Evolution*. New York: Oxford University Press
- Jablonka E. & Lamb M. J., 2002. The changing concept of epigenetics. *Ann NY Acad Sci* 98: 82–96. Nach Worthman C. M. & Kuzara J., 2005. Life History and the Early Origins of Health Differentials. *American Journal of Human Biology* 17: 95-112. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/109859441/PDFSTART>
- Jablonka E. & Lamb M. J., 2005. *Evolution in Four Dimensions*. MIT Press.

Jackson-Grusby L., Beard C., Possemato R., et al., 2001. Loss of genomic methylation causes p53-dependent apoptosis and epigenetic deregulation. *Nature Genet* 27: 31–39. Nach Gorelick R., 2003. Neo-Lamarckian medicine. *Medical Hypotheses* (2004) 62: 299–303. [http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877\(03\)00329-3/abstract](http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877(03)00329-3/abstract)

Jacobson J. L., Jacobson S. W., Humphrey H. E., 1990. Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J Pediatr*. 116: 38–45. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2104928. Nach Landrigan P. J., Sonawane B., Butler R. N., Trasande L., Callan R., Droller D., 2005. Early Environmental Origins of Neurodegenerative Disease in Later Life. *Environ Health Perspect*. 113: 1230-1233. <http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=1280407&blobtype=pdf>

Jaenisch R. & Bird A., 2003. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat. Genet. Suppl.* 33: 245–254. <http://www.nature.com/ng/journal/v33/n3s/pdf/ng1089.pdf>. Nach Fraga M.F., Ballestar E., Paz M. F., Ropero S., Setien F., Ballestar M. L., Heine-Suñer D., Cigudosa J. C., Urioste M., Benitez J., Boix-Chornet M., Sanchez-Aguilera A., Ling C., Carlsson E., Poulsen P., Vaag A., Stephan Z., Spector T. D., WuY.-Z., Plass C., and Esteller M., 2005. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *PNAS* 102: 10604-10609. <http://www.pnas.org/cgi/reprint/102/30/10604>

Jiang Y., Bressler J., Beaudet A. L., 2004. Epigenetics and Human Disease. *Annu. Rev. Genom. Human. Genet.* 5: 479-510. <http://research.dfci.harvard.edu/attractin/HMS/Epigenetics-AnnRevGenomHumGen%202004.pdf>

Jirtle R., 2003. Common Nutrients Fed To Pregnant Mice Altered Their Offspring's Coat Color And Disease Susceptibility. <http://www.dukehealth.org/HealthLibrary/News/6804>

Joost H.-G., 2005. Genotyp-basierte Ernährungsempfehlungen: Noch im experimentellen Stadium. *Deutsches Ärzteblatt* 102: A-2608/B-2204/C-2081. <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=heft&id=48493>

Jordan B., 2000. Alles genetisch? Europäische Verlagsanstalt/Rotbuch Verlag.

Judson H. F., 1999. A history of the science and technology behind gene mapping and sequencing. In: Kevles DJ, Hood L (Eds.) *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Harvard University Press, 6. Ausgabe (1. Ausgabe: 1993). Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. *Neue Genetik und Public Health*. <http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>

Kaati G., Bygren L. O., Edvinsson S., 2002. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet* 10: 682-688. <http://www.nature.com/ejhg/journal/v10/n11/pdf/5200859a.pdf>. Nach Buiting K., 2005. Epigenetische Vererbung. *medizinische genetik* 3: 292-295.

- Kale M., Rathore N., John S., Bhathagar D., 1999. Lipid peroxidative damage on pyrethroid exposure and alteration in antioxidant status in rat erythrocytes. A possible involvement of reactive oxygen species. *Toxicol Lett* 105: 197–205. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>
- Kälble K. Genetik und molekulare Medizin – (K)ein Thema für Public Health?
http://www.unibielefeld.de/ZIF/KG/2003PHG/Zusammenfassung_Kaelble.pdf
- Kaye H. L., 2001. The making of a Darwinian left. *Public Underst Sci.* 10: 435-440.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11774891
- Keller D., 2004. Geschlechterspezifische Betrachtung von Patienten der ehemaligen Umweltmedizinischen Beratungsstelle (UMEB) des Medizinischen Institutes für Umwelthygiene der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin. Aachen: Wissenschaftsverlag. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006.
<http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- Keller D., Hornberg C., Niggemann H., Neuhann H.F., Ranft U., Dott W. & Wiesmüller G.A., 2004. Geschlechterspezifische Aspekte in der Umweltmedizin. *Journal Netzwerk Frauenforschung NRW*, 17, 25–38. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006.
<http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- Keller D., Hornberg C., Niggemann H., Neuhann H.F., Ranft U., Dott W. & Wiesmüller G.A., 2005. Geschlechter-assozierte Expositionen bei Patienten einer umweltmedizinischen Beratungsstelle. *Arbeitsmed.Sozialmed.Umweltmed.* 40: 342–353. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006.
<http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- Kennedy J. L., Farrer L. A., Andreasen N. C., Mayeux R., St. George-Hyslop P., 2003. The genetics of adult-onset neuropsychiatric disease: complexities and conundra? *Science* 302: 822–826.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14593167. Nach Landrigan P. J., Sonawane B., Butler R. N., Trasande L., Callan R., Droller D., 2005. Early Environmental Origins of Neurodegenerative Disease in Later Life. *Environ Health Perspect.* 113: 1230-1233.
<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=1280407&blobtype=pdf>
- Kevles D. J. & Hood L., 1999. Reflections. In: Kevles D. J., Hood L. (Eds.). *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project.* Harvard University Press, 6. Ausgabe (1. Ausgabe: 1993). Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. *Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health.*
<http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>
- Khamsi R., 2006. Small heat rise may offer big boost for malaria.
<http://www.newscientist.com/channel/health/dn8872-small-heat-rise-may-offer-big-boost-for-malaria.html>

- Khosla S., Dean W., Brown D., Reik W., Feil R., 2001. Culture of preimplantation mouse embryos affects fetal development and the expression of imprinted genes. *Biol Reprod.* 64: 918–926. <http://www.biolreprod.org/cgi/reprint/64/3/918>. Nach Gilbert S. F., 2005. Mechanisms for the environmental regulation of gene expression: Ecological aspects of animal development. *J. Biosci.* 30: 65–74. <http://www.ias.ac.in/jbiosci/feb2005/65.pdf>
- Khoury M. J., Burke W., Thomson E. J. (Hrsg.), 2000. *Genetics and Public Health in the 21st Century*. Oxford University Press, New York. Nach Kälble K. *Genetik und molekulare Medizin – (K)ein Thema für Public Health?* http://www.unibielefeld.de/ZIF/KG/2003PHG/Zusammenfassung_Kaelble.pdf
- King M. C., Marks J. H., Mandell J. B., et al., 2003. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 302 (5645): 643–6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=14576434&dopt=Abstract. Nach National Cancer Institute, 2006. *Major Genes*. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>
- Kjellstrom T., Kennedy P., Wallis P., Mantell C., 1989. *Physical and Mental Development of Children With Prenatal Exposure to Mercury From Fish. Stage 2: Interviews and Psychological Tests at Age 6*. Solna, Sweden: National Swedish Environmental Protection Board; (Report No. 3642). Nach Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133–1140; DOI: 10.1542/peds.113.4.S1.1133. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>
- Klaffke O., 2002. Vergesst euer Maturawissen! Die Weltwoche 03/02. <http://www.weltwoche.ch/ausgaben/2002-03/artikel-2002-03-vergessst-euer-maturawissen.html>
- Klentze M., 2006. In *genoNews* 01/06. <http://www.genosense.at/DE/PDF/GenoNews0106dt.pdf>
- Klotz T., 2002. Spezifische Gesundheitsprobleme von Männern. In K. Hurrelmann & P. Kolip (Hrsg.), *Geschlecht, Gesundheit und Krankheit. Männer und Frauen im Vergleich* (S. 241–257). Bern: Hans Huber. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. *Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006*. <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- Koch L., 1993. The genetification of medicine and the concept of disease. Diskussionspapier 1-93 des Hamburger Instituts für Sozialforschung. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. *Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health*. <http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>
- Köchli O. R., 2006. In *genoNews* 02/06. <http://www.genosense.at/DE/PDF/genoNews0206dt.pdf>
- Koppelin F. & Müller R., 2004. Macht Arbeit Männer krank? Arbeitsbelastungen und arbeitsbedingte Erkrankungen bei Männern und Frauen. In T. Altgelt (Hrsg.), *Männergesundheit* (S. 121–134). Weinheim: Juventa. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. *Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006*. <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>

- Kotrschal K., 2003. In wienweb: Keine Veranlassung Lamarck aus dem Grab zu holen. <http://www.wienweb.at/suche.aspx?mode=0&s=Kotrschal>. Nach Gruber R., 2003. Lamarck vor dem Comeback. <http://www.wienweb.at/content.aspx?menu=1&cid=55180>
- Krieger N., 2001. Theories for social epidemiology in the 21st century: An ecosocial perspective. *Int J Epidemiol* 30: 668–677. <http://ije.oxfordjournals.org/cgi/reprint/30/4/668>
- Krieger N., 2004. *Embodying inequality: Epidemiological perspectives*. Amityville (New York): Baywood Publishers. 545 p. Nach Krieger N., Chen J. T., Coull B. A., Selby J. V., 2005. Lifetime Socioeconomic Position and Twins' Health: An Analysis of 308 Pairs of United States Women Twins. *PLoS Med* 2: 645-653. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1181870&blobtype=pdf>
- Krieger N., Chen J. T., Coull B. A., Selby J. V., 2005. Lifetime Socioeconomic Position and Twins' Health: An Analysis of 308 Pairs of United States Women Twins. *PLoS Med* 2: 645-653. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1181870&blobtype=pdf>
- Krieger N. & Davey Smith G., 2004. „Bodies count”, and body counts: Social epidemiology and embodying inequality. *Epidemiol Rev* 26: 92–103. <http://epirev.oxfordjournals.org/cgi/reprint/26/1/92>. Nach Krieger N., Chen J. T., Coull B. A., Selby J. V., 2005. Lifetime Socioeconomic Position and Twins' Health: An Analysis of 308 Pairs of United States Women Twins. *PLoS Med* 2: 645-653. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1181870&blobtype=pdf>
- Kuh D. & Ben-Shlomo Y., 2004. *A lifecourse approach to chronic disease epidemiology: Tracing the origins of ill-health from early to adult life*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press. 473 p. Nach Krieger N., Chen J. T., Coull B. A., Selby J. V., 2005. Lifetime Socioeconomic Position and Twins' Health: An Analysis of 308 Pairs of United States Women Twins. *PLoS Med* 2: 645-653. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1181870&blobtype=pdf>
- Kuhn G., 2005. Essen als Medizin. http://www.genosense.at/MEDIA/Kurier_2005.pdf
- Kühn H., 2001. Normative Ätiologie – Zur Herrschaftlichkeit des gesellschaftlichen Krankheitsverständnisses. *Jahrbuch für Kritische Medizin* 34. Argument-Verlag. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. <http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>
- Labisch A., 2001. Bakteriologie und Konstitutionshygiene – Genomics und Proteomics: Konzepte der Medizin und Konzepte der Gesundheitssicherung in Vergangenheit und Zukunft. *Gesundheitswesen* 63: 191-199. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. <http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>
- Lagay F., 2002. Pharmacogenomics: Revolution in a Bottle? <http://virtualmentor.ama-assn.org/2002/03/gnth1-0203.html>
- Lamarck J. B., 1809. *Philosophie zoologique*. 2 Bde., Paris. I 274. Nach Lefèvre W., 1997. Jean Baptiste Lamarck. Max-Planck-Institut für Wissenschaftsgeschichte. Preprint 61. <http://www.mpiwg-berlin.mpg.de/Preprints/P61.PDF>

- Lamarck J. B., 1809d. Zoologische Philosophie. Nach der Übersetzung von Arnold Lang neu bearbeitet von Susi Koref-Santibanez; eingeleitet von Dietmar Schilling; kommentiert von Ilse Jahn. 3 Bde., Leipzig 1990-91. Nach Lefèvre W., 1997. Jean Baptiste Lamarck. Max-Planck-Institut für Wissenschaftsgeschichte. Preprint 61. <http://www.mpiwg-berlin.mpg.de/Preprints/P61.PDF>
- Lander E. S. & Schork N. J., 1994. Genetic Dissection of Complex Traits. *Science* 265: 2037-2048. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. <http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>
- Landrigan P. J., Kimmel C. A., Correa A., Eskenazi B., 2004. Children's health and the environment: public health issues and challenges for risk assessment. *Environ Health Perspect.* 112: 257-265. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1241836&blobtype=pdf>. Nach Landrigan P. J., Sonawane B., Butler R. N., Trasande L., Callan R., Droller D., 2005. Early Environmental Origins of Neurodegenerative Disease in Later Life. *Environ Health Perspect.* 113: 1230-1233. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1280407&blobtype=pdf>
- Landrigan P. J., Sonawane B., Butler R. N., Trasande L., Callan R., Droller D., 2005. Early Environmental Origins of Neurodegenerative Disease in Later Life. *Environ Health Perspect.* 113: 1230-1233. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1280407&blobtype=pdf>
- Langston J. W., Forno L. S., Tetud J., Reeves A. G., Kaplan J. A., Karluk D., 1999. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure. *J Ann Neurol.* 46: 598-605. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10514096. Nach Landrigan P. J., Sonawane B., Butler R. N., Trasande L., Callan R., Droller D., 2005. Early Environmental Origins of Neurodegenerative Disease in Later Life. *Environ Health Perspect.* 113: 1230-1233. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1280407&blobtype=pdf>
- Last J. M., 2001. A dictionary of epidemiology, 4th ed. New York, Oxford University Press, International Epidemiological Association. Nach Prüss-Üstün A. & Corvalán C., 2006. WHO. Preventing Disease Through Healthy Environments. http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/preventingdisease.pdf
- Lawson W., 2004. The Obesity-Depression Link. <http://www.psychologytoday.com/articles/pto-20030527-000010.html>
- Leiner P., 2007. Hoffnungsvoller Ansatz gegen Malaria. <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/infektionskrankheiten/default.aspx?sid=443789>
- Leon D. A., 2001. The foetal origins of adult disease: Interpreting the evidence from twin studies. *Twin Res.* 4: 321-326. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11869483. Nach Krieger N., Chen J. T., Coull B. A., Selby J. V., 2005. Lifetime Socioeconomic Position and Twins' Health: An Analysis of 308 Pairs of United States Women Twins. *PLoS Med* 2: 645-653. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1181870&blobtype=pdf>

- Lefèvre W., 1997. Jean Baptiste Lamarck. Max-Planck-Institut für Wissenschaftsgeschichte. Preprint 61. <http://www.mpiwg-berlin.mpg.de/Preprints/P61.PDF>
- Levy-Lahad E., Catane R., Eisenberg S., et al., 1997. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breastovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 60 (5): 1059-67.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1712434&blobtype=pdf>. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes.
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>
- Levy-Lahad E., Lahad A., Eisenberg S., et al., 2001. A single nucleotide polymorphism in the RAD51 gene modifies cancer risk in BRCA2 but not BRCA1 carriers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 (6): 3232-6.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=30636&blobtype=pdf>. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes.
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>
- Li S., Hursting S. D., Davis B. J., McLachlan J. A., Barrett J. C., 2003. Environmental exposure, DNA methylation, and gene regulation: Lessons from diethylstilbesterol-induced cancers. *Ann N Y Acad Sci* 983: 161-169.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12724221. Nach Buiting K., 2005. Epigenetische Vererbung. *medizinische genetik* 3: 292-295
- Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>
- Lichtenstein P., Harris J. R., Pedersen N. L., McClearn G. E., 1993. Socioeconomic status and physical health, how are they related? An empirical study based on twins reared apart and twins reared together. *Soc Sci Med* 36: 441-450.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8434269. Nach Krieger N., Chen J. T., Coull B. A., Selby J. V., 2005. Lifetime Socioeconomic Position and Twins' Health: An Analysis of 308 Pairs of United States Women Twins. *PLoS Med* 2: 645-653.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1181870&blobtype=pdf>
- Lijinsky W., 1989. A view of the relation between carcinogenesis and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen.* 14: 78-84.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2659336
- Linet M. S., Wacholder S., Zahm S. H., 2003. Interpreting epidemiologic research: lessons from studies of childhood cancer. *Pediatrics* 112: 218-32. Nach Wigle D. T., 2005. Canadian Cancer Society. *Insight On Cancer – environmental exposures and cancer.*
<http://www.cancercare.on.ca/documents/InsightOnCancer-Environmental05.pdf#search=%22%20%22InsightOnCancer%22%22>

- Liou H. H., Tsai M. C., Chen C. J., Jeng J. S., Chang Y. C., Chen S. Y., Chen R. C., 1997. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. *Neurology* 48: 1583–1588.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9191770. Nach Landrigan P. J., Sonawane B., Butler R. N., Trasande L., Callan R., Droller D., 2005. Early Environmental Origins of Neurodegenerative Disease in Later Life. *Environ Health Perspect.* 113: 1230-1233.
<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=1280407&blobtype=pdf>
- Lippman A., 1991. Prenatal Genetic Testing and Screening: Constructing Needs and Reinforcing Inequalities. *Am. J. Law & Med.* 17: 15-50. Nach Hedgecoe A. M., 1999. Reconstructing Geneticization: a Research Manifesto. *Health Law Journal* 7: 5-18.
<http://www.law.ualberta.ca/centres/hli/pdfs/hlj/v7/hedgecoefrm.pdf>
- Little P., 1999. The Book of Genes. *Nature* 402: 467–468. Nach Deutscher Bundestag, 2000. Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung: Monitoring "Stand und Perspektiven der genetischen Diagnostik". Drucksache 14/4656.
<http://dip.bundestag.de/btd/14/046/1404656.pdf>. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. <http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>
- Liu B, Gao H, Hong J. 2003. Parkinson's disease and exposure to infectious agents and pesticides and the occurrence of brain injuries: role of neuroinflammation. *Environ Health Perspect* 111:1065–1073.
- Livingstone F. B., 1971. *Annu Rev Genet* 5, 33. Nach Nesse R. M., Stearns S. C., Omenn G. S., 2006. Medicine Needs Evolution. *Science* 311: 1071-1073. <http://www-personal.umich.edu/~nesse/Articles/NesseOmennStearns-MedNeedsEvolAnnot-Science-2006.pdf>
- Lobell D. B., Burke M. B., Tebaldi C., Mastrandrea M. D., Falcon W. P., Rosamond L. Naylor R. L., 2008. Prioritizing Climate Change Adaptation Needs for Food Security in 2030. *Science* 319: 607-610. http://iis-db.stanford.edu/pubs/22098/Lobell_et_al_Science_2008.pdf
- Lockhart D. J. & Winzeler E. A., 2000. Genomics, gene expression and DNA arrays. *Nature* 405:827-836. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. <http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>
- Løvtrup S., 1987. Darwinism: the refutation of a myth. Croom Helm, London. 469 pp. Nach Balon E. K., 2001. Epigenetic processes, when *natura non facit saltum* becomes a myth, and alternative ontogenies a mechanism of evolution. *Environmental Biology of Fishes* 65: 1-35.
- Lytle D. A., 2001. Disturbance regimes and life-history evolution. *Am Nat* 157: 525–536. Nach Worthman C. M. & Kuzara J., 2005. Life History and the Early Origins of Health Differentials. *American Journal of Human Biology* 17: 95-112.
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/109859441/PDFSTART>
- Mabey D. et al., 2004. Diagnostics for the developing world. *Nature Reviews* 2: 231–240. Nach WHO, 2005b. Genetics, genomics and the patenting of DNA.
<http://www.who.int/genomics/FullReport.pdf>

- Machin G. A., 1996. Some causes of genotypic and phenotypic discordance in monozygotic twin pairs. *Am J Med Genet.* 61: 216–228. Nach Fraga M. F., Ballestar E., Paz M. F., Ropero S., Setien F., Ballestar M. L., Heine-Suñer D., Cigudosa J. C., Urioste M., Benitez J., Boix-Chornet M., Sanchez-Aguilera A., Ling C., Carlsson E., Poulsen P., Vaag A., Stephan Z., Spector T. D., Wu Y.-Z., Plass C., Esteller M., 2005. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *PNAS* 102: 10604-10609. <http://www.pnas.org/cgi/reprint/102/30/10604>
- Machin G. A., 1996. Some causes of genotypic and phenotypic discordance in monozygotic twin pairs. *Am J Med Genet.* 61: 216–228. Nach Krieger N., Chen J. T., Coull B. A., Selby J. V., 2005. Lifetime Socioeconomic Position and Twins' Health: An Analysis of 308 Pairs of United States Women Twins. *PLoS Med* 2: 645-653. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1181870&blobtype=pdf>
- Maher E. R., Afnan M., Barratt C. L., 2003. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: epigenetics, imprinting, ART and icebergs? *Hum Reprod.* 18: 2508-2511. <http://humrep.oxfordjournals.org/cgi/reprint/18/12/2508>. Nach geneimprint. Assisted Reproductive Technology: Cautionary Signs. <http://www.geneimprint.com/site/features/14991528>
- Maleszka R., de Couet H. G., Miklos G. L. G., 1998. Datatransferability from model organisms to human beings: insights from the functional genomics of the flightless region of *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 3731–3736. Nach Worthman C. M. & Kuzara J., 2005. Life History and the Early Origins of Health Differentials. *American Journal of Human Biology* 17: 95-112. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/109859441/PDFSTART>
- Marks G. B., 2006. Environmental factors and gene-environment interactions in the aetiology of asthma. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 33: 285-289.
- Marlowe M., Cossairt A., Moon C., Errera J., MacNeel A., Peak R., Ray J., Schroeder C., 1985. Main and interaction effects of metallic toxins on classroom behavior. *J Abnorm Child Psychol.* 13: 185–198. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=4008752. Nach Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133-1140; DOI: 10.1542/peds.113.4.S1.1133. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>
- Marques C. J., Carvalho F., Sousa M., Barros A., 2004. Genomic imprinting in disruptive spermatogenesis. *Lancet.* 363: 1700-1702. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&list_uids=15158633&itool=pubmed_docsum&dopt=abstract&dr=abstract. Nach geneimprint. Assisted Reproductive Technology: Cautionary Signs. <http://www.geneimprint.com/site/features/14991528>
- Marteau T., Lerman C., 2001. Genetic risk and behavioural change. *Br Med J* 322: 1056-9. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. *Neue Genetik und Public Health.* <http://skylia.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>
- Martini M., 2005. Gen für Verfolgungswahn identifiziert. *Informationsdienst Wissenschaft.* <http://idw-online.de/pages/de/news135254>

Maschewsky W., 2001. Umweltgerechtigkeit, Public Health und soziale Stadt. Frankfurt am Main: VAS. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006. <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>

Maturana H. & Varela F., 1987. Der Baum der Erkenntnis. Wie wir die Welt durch unsere Wahrnehmung erschaffen – die biologischen Wurzeln des menschlichen Erkennens. Bern: Scherz. Nach Pauli H. G., White K. L., McWhinney I. R., 2002. Inwieweit umfasst die medizinische Wissenschaft die medizinische Wirklichkeit? Schweizerische Ärztezeitung 83: 2633-2643. <http://www.saez.ch/pdf/2002/2002-48/2002-48-1105.PDF>

Maxam A. M. and Gilbert W., 1977. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74, 560–564. Nach Arber W., 2002. Roots, strategies and prospects of functional genomics. Current Science 83, 826-828. <http://www.ias.ac.in/currensci/oct102002/826.pdf>

Mayr E., 1983. How to carry out the adaptationist program? American Naturalist 121: 324-34. Nach Mysterud I., 1998. The history, status and teaching of Darwinian medicine in Norway. Norsk Epidemiologi 8 (1): 101-108. [http://www.ub.ntnu.no/journals/norepid/1998-1/1998\(1\)Mysterud.pdf](http://www.ub.ntnu.no/journals/norepid/1998-1/1998(1)Mysterud.pdf)

Mayr E., 2000. Das ist Biologie. Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin.

McBurney R. N., 2006. Implementing Molecular Systems Pathology/Pharmacology in Mainstream Pharmaceutical Drug Development. Genomics for Health, 1st International Conference of the Austrian Genome Research Programme GEN-AU, October 15-18th, 2006, Vienna.

McCauley D. J., 2006. Selling out on nature. Nature 443: 27-28. <http://origin.www.nature.com/nature/journal/v443/n7107/pdf/443027a.pdf>

McClintock B., 1984. The significance of responses of the genome to challenge. Science 226: 792-801. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15739260. Nach Pauli H. G., White K. L., McWhinney I. R., 2002. Inwieweit umfasst die medizinische Wissenschaft die medizinische Wirklichkeit? Schweizerische Ärztezeitung 83: 2633-2643. <http://www.saez.ch/pdf/2002/2002-48/2002-48-1105.PDF>

McConnell R., Berhane K., Gilliland F., London S. J., Islam T., Gauderman W. J., Avol E., Margolis H. G., Peters J. M., 2002. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. Lancet. 359: 386–391. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11844508. Nach Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. Pediatrics 113: 1133-1140; DOI: 10.1542/peds.113.4.S1.1133. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>

McKeown T., 1979. The Role of Medicine: Dream, Mirage or Nemesis? Princeton, N.J.: Princeton University Press

McKeown T., 1988. The Origins of Human Disease. New York: Basil Blackwell

- McMichael A. J., Baghurst P. A., Wigg N. R., Vimpani G. V., Robertson E. F., Roberts R. J., 1988. Port Pirie Cohort Study: environmental exposure to lead and children's abilities at the age of four years. *N Engl J Med.* 319: 468–475. Nach Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133-1140; DOI: 10.1542/peds.113.4.S1.1133. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>
- McMichael A. J., Friel S., Nyong A., Corvalan C., 2008. Global environmental change and health: impacts, inequalities, and the health sector. *BMJ* 336: 191-194, doi:10.1136/bmj.39392.473727.AD. <http://www.bmj.com/cgi/content/full/336/7637/191>
- McMichael T., 2006. Global Environmental Change and Human Health: Issues and Research Needs. National Centre for Epidemiology and Population Health. The Australian National University Canberra. ESSP (Earth System Science Partnership) Joint Project on GEC and Human Health. http://www.essp.org/fileadmin/redakteure/pdf/ESSP_OSC_Plenary_Day_2/Day_2_-_McMichael.pdf
- Meaney M., 2007. Nach Watters E., 2007. Der Über-Code. *Geo* 04: 154-166.
- medhost. Angeborene Erkrankungen. <http://www.medhost.de/kinderkrankheiten/angeboreneerkrankungen.html>
- Mendelsohn A. L., Dreyer B. P., Fierman A. H., Rosen C. M., Legano L. A., Kruger H. A., Lim S. W. and Courtland C. D., 1998. Low-level lead exposure and behavior in early childhood. *Pediatrics.* 101. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/101/3/e10>. Nach Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133-1140; DOI: 10.1542/peds.113.4.S1.1133. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>
- MenschenRecht Wasser, 2008. Ernährungssicherung durch Bewässerungswirtschaft? http://www.menschen-recht-wasser.de/wasser-krise/21_194_DEU_HTML.php
- Meyer A., 2007. Hippokrates trifft Darwin in Dänemark. http://www.evolutionsbiologie.uni-konstanz.de/files/resourcesmodule/@random4628a2600c6a7/1190878298_HB070927.pdf
- Mielck A., 2002. Soziale Ungleichheit und Gesundheit. In K. Hurrelmann & P. Kolip (Hrsg.), *Geschlecht, Gesundheit, Krankheit. Männer und Frauen im Vergleich.* S. 387–402. Bern: Hans Huber. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. *Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006.* <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- Mielck A. & Heinrich J., 2002. Soziale Ungleichheit und die Verteilung umweltbezogener Expositionen (environmental justice). *Gesundheitswesen* 64: 405–416. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. *Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006.* <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- Miettinen O. S., 1974. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *American Journal of Epidemiology* 99: 325-332. Nach Prüss-Üstün A. & Corvalán C., 2006. WHO. *Preventing Disease Through Healthy Environments.* http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/preventingdisease.pdf
- Millennium Ecosystem Assessment, 2005. <http://www.millenniumassessment.org/en/index.aspx>

- Miller A. B., 2005. Canadian Cancer Society. Insight On Cancer – environmental exposures and cancer. <http://www.cancercare.on.ca/documents/InsightOnCancer-Environmental05.pdf#search=%22%20%22InsightOnCancer%22%22>
- Milton R., 1997. Shattering the myths of Darwinism, second edition. Park Street Press, Rochester. 308 pp. Nach Balon E. K., 2001. Epigenetic processes, when *natura non facit saltum* becomes a myth, and alternative ontogenies a mechanism of evolution. *Environmental Biology of Fishes* 65: 1-35.
- Minder B., Das-Smaal E. A., Brand E. F., Orlebeke J. F., 1994. Exposure to lead and specific attentional problems in schoolchildren. *J Learn Disabil.* 27: 393–399. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7519655. Nach Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133-1140; DOI: 10.1542/peds.113.4.S1.1133. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>
- Monschein M., 2005. DNA Test für Diabetes und Fettleibigkeit möglich. <http://www.presetext.at/pte.mc?pte=050718007&phrase=DNA%20Test%20f%FCr%20Diabetes%20und%20Fettleibigkeit%20m%F6glich>
- Monschein M., 2005a. Gentest für Autismus bis Ende 2006 angekündigt. <http://www.presetext.at/pte.mc?pte=050720010>
- Monschein M., 2005b. Unsoziales Verhalten kann genetisch bedingt sein. <http://www.presetext.at/pte.mc?pte=050525011&phrase=Unsoziales%20Verhalten>
- Monschein M., 2006. Alzheimerisiko zu 80 Prozent genetisch bedingt. <http://www.presetext.at/pte.mc?pte=060213011>
- Moslehi R., Chu W., Karlan B. et al., 2000. BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 66 (4): 1259-72. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1288193&blobtype=pdf>. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>
- Moysich K. B., Shields P. G., Freudenheim J. L., Schisterman E. F., Vena J. E., Kostyniak P., Greizerstein H., Marshall J. R., Graham S., Ambrosone C. B., 1999. Polychlorinated biphenyls, cytochrome P4501A1 polymorphism, and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 8: 41-44. <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/reprint/8/1/41>
- Mucci L. A., Wedren S., Tamimi R. M., Trichopoulos D., Adami H. O., 2001. The role of gene-environment interaction in the aetiology of human cancer: examples from cancers of the large bowel, lung and breast. *Journal of Internal Medicine* 249: 477-493. Nach Auyang S. Y. Cancer causes and cancer research on many levels of complexity. <http://www.creatingtechnology.org/biomed/cancer.pdf>
- Murray J. C., Buetow K. H., Weber J.L. et al., 1994. A comprehensive human linkage map with centimorgan density. *Science* 265: 2049-2054. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. *Neue Genetik und Public Health.* <http://skylia.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>

Mysterud I., 1998. The history, status and teaching of Darwinian medicine in Norway. *Norsk Epidemiologi* 8 (1): 101-108. [http://www.ub.ntnu.no/journals/norepid/1998-1/1998\(1\)Mysterud.pdf](http://www.ub.ntnu.no/journals/norepid/1998-1/1998(1)Mysterud.pdf)

Narod S. A., 2002. Modifiers of risk of hereditary breast and ovarian cancer. *Nat Rev Cancer* 2 (2): 113-23.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12635174&dopt=Abstract. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes.
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>

Nathan C., 2003. Specificity of a third kind: Reactive oxygen and nitrogen intermediates in cell signaling. *J Clin Invest* 111: 769–778. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>

Nathanson K.L. & Weber B. L., 2001. "Other" breast cancer susceptibility genes: searching for more holy grail. *Hum Mol Genet.* 10: 715-720.
<http://hmg.oxfordjournals.org/cgi/reprint/10/7/715>. Nach National Cancer Institute, 2006b. Genetics of Breast and Ovarian Cancer.
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>

National Academy of Sciences, 2000. Clearing the Air: Asthma and Indoor Air Exposures. Washington, DC: National Academy Press. <http://books.nap.edu/html/asthma/summary.pdf>.
 Nach Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133-1140; DOI: 10.1542/peds.113.4.S1.1133. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>

National Cancer Institute, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institute of Occupational Safety and Health, 1978. Estimates of the Fraction of Cancer in the United States Related to Occupational Factors. *The Lancet* 312: 1238-1240. Nach Proctor R. N., 1995. Cancer Wars. How Politics Shapes What We Know and Don't Know About Cancer. BasisBooks, New York. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health.
<http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>

National Cancer Institute, 2002. Scientific Priorities for Cancer Research: Extraordinary Opportunities. <http://plan2002.cancer.gov/p-scpgenes.htm>

National Cancer Institute. Executive Summary of the Epigenetic Mechanisms in Cancer Think Tank.
http://dcb.nci.nih.gov/thinktank/Executive_Summary_of_the_Epigenetic_Mechanisms_in_Cancer_Think_Tank.cfm

National Cancer Institute, 2006. Introduction.
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page2>

National Cancer Institute, 2006a. Major Genes.

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>

National Cancer Institute, 2006b. Genetics of Breast and Ovarian Cancer.

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>

National Institute on Aging/Alzheimer's Association Working Group, 1996. Apolipoprotein genotyping in Alzheimer's disease. *Lancet* 347: 1294-1296. Nach Wolf N., 2002.

Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. *Neue Genetik und Public Health*. <http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>

National Research Council, 1987. *Aging in Today's Environment*. Washington, DC: National Academy Press. Nach Geller A. M. & Zenick H., 2005. U.S. Environmental Protection

Agency. *Aging and the Environment: A Research Framework*.

<http://ehp.niehs.nih.gov/members/2005/7569/7569.pdf>

Naumova E., Egorov A., Morris R., Griffiths J., 2003. The elderly and waterborne *Cryptosporidium* infection: gastroenteritis hospitalizations before and during the 1993

Milwaukee outbreak. *Emerg Infect Dis* 9: 418-425. Nach Geller A. M. & Zenick H., 2005.

U.S. Environmental Protection Agency. *Aging and the Environment: A Research Framework*.

<http://ehp.niehs.nih.gov/members/2005/7569/7569.pdf>

Needleman H. L., Schell A., Bellinger D., Leviton A., Allred E. N., 1990. The long-term effects of exposure to low doses of lead in childhood. An 11-year follow-up report. *N Engl J Med*. 322: 83-88.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2294437. Nach Landrigan P. J., Sonawane B., Butler R. N., Trasande L., Callan R.,

Droller D., 2005. *Early Environmental Origins of Neurodegenerative Disease in Later Life*.

Environ Health Perspect. 113: 1230-1233.

<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=1280407&blobtype=pdf>

Nesse R. M., Stearns S. C., Omenn G. S., 2006. *Medicine Needs Evolution*. *Science* 311:

1071-1073. [http://www-personal.umich.edu/~nesse/Articles/NesseOmennStearns-](http://www-personal.umich.edu/~nesse/Articles/NesseOmennStearns-MedNeedsEvolAnnot-Science-2006.pdf)

[MedNeedsEvolAnnot-Science-2006.pdf](http://www-personal.umich.edu/~nesse/Articles/NesseOmennStearns-MedNeedsEvolAnnot-Science-2006.pdf)

Niemitz E. L. & Feinberg A. P., 2004. *Am. J. Hum. Genet.* 74: 599-609. Nach Fraga M.F., Ballestar E., Paz M. F., Ropero S., Setien F., Ballestar M. L., Heine-Suñer D., Cigudosa J. C.,

Urioste M., Benitez J., Boix-Chornet M., Sanchez-Aguilera A., Ling C., Carlsson E., Poulsen

P., Vaag A., Stephan Z., Spector T. D., WuY.-Z., Plass C., and Esteller M., 2005. Epigenetic

differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *PNAS* 102: 10604-10609.

<http://www.pnas.org/cgi/reprint/102/30/10604>. 2. Nach geneimprint. *Assisted Reproductive*

Technology: Cautionary Signs. <http://www.geneimprint.com/site/features/14991528>

Nijhout H. F., 2006. *Der Kontext macht's!* *Spektrum der Wissenschaft*, Dossier 1/06: 66-73.

Noble M., Mayer-Proschel M., Proschel C., 2005. Redox regulation of precursor cell function: Insights and paradoxes. *Antioxid Redox Signal* 7: 1456-1467. Nach Li Z., Dong T., Proschel

C., Noble M., 2007. *Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt*

Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231.

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>

- O'Brien S. J., Menotti-Raymond M., Murphy W. J. et al., 1999. The promise of comparative genomics in mammals. *Science* 286: 458-462, 479-81. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. <http://skylia.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>.
- O'Brien S. J., Nelson G. W., Winkler C. A. et al., 2000. Polygenic and multifactorial disease gene association in man: lessons learned from AIDS. *Ann Rev Genet* 34: 563-91. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. <http://skylia.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>.
- Obesity Gene Map Database, 2005. <http://obesitygene.pbrc.edu/>
- Odum E. P., 1971. *Fundamentals of Ecology* (3. ed.). Philadelphia: Saunders. Nach Mysterud I., 1998. The history, status and teaching of Darwinian medicine in Norway. *Norsk Epidemiologi* 8 (1): 101-108. [http://www.ub.ntnu.no/journals/norepid/1998-1/1998\(1\)Mysterud.pdf](http://www.ub.ntnu.no/journals/norepid/1998-1/1998(1)Mysterud.pdf)
- OECD, 2001. Poverty-Environment-Gender Linkages. <http://www.oecd.org/dataoecd/47/46/1960506.pdf>
- Olshan A. F. & van Wijngaarden E., 2003. Paternal occupation and childhood cancer. *Adv Exp Med Biol* 518: 147-61. Nach Wigle D. T., 2005. Canadian Cancer Society. Insight On Cancer – environmental exposures and cancer. <http://www.cancercare.on.ca/documents/InsightOnCancer-Environmental05.pdf#search=%22%20%22InsightOnCancer%22%22>
- Osmond C. & Barker D., 2000. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect.* 108: 545–553. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1637808&blobtype=pdf>. Nach Landrigan P. J., Sonawane B., Butler R. N., Trasande L., Callan R., Droller D., 2005. Early Environmental Origins of Neurodegenerative Disease in Later Life. *Environ Health Perspect.* 113: 1230-1233. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1280407&blobtype=pdf>
- Österreichische Krebshilfe. Statistik und Epidemiologie. <http://www.krebshilfe.net/beratung/statistik.shtm>
- Patino W. D., Mian O. Y., Hwang P. M., 2002. Serial analysis of gene expression: technical considerations and applications to cardiovascular biology. *Circulation Research* 91: 565-569.
- Pauli A. & Hornberg C., 2006. Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006. <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- Pauli H. G., White K. L., McWhinney I. R., 2002. Inwieweit umfasst die medizinische Wissenschaft die medizinische Wirklichkeit? *Schweizerische Ärztezeitung* 83: 2633-2643. <http://www.saez.ch/pdf/2002/2002-48/2002-48-1105.PDF>
- Paulsen M., Ferguson-Smith A. C., 2001. DNA methylation in genomic imprinting, development, and disease. *J Pathol* 195: 97–110. Nach Gorelick R., 2003. Neo-Lamarckian medicine. *Medical Hypotheses* (2004) 62: 299–303. [http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877\(03\)00329-3/abstract](http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877(03)00329-3/abstract)

- Peelen T., van Vliet M., Petrij-Bosch A., et al., 1997. A high proportion of novel mutations in BRCA1 with strong founder effects among Dutch and Belgian hereditary breast and ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 60 (5): 1041-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9150151&dopt=Abstract. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes.
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>
- Pennisi E., 2005. Food, Tobacco, and Future Generations. Environmental epigenomics meeting. *Science* 310: 1760-1761.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=16357240
- Pennisi E., 2005a. Why Do Humans Have So Few Genes? *Science* 309, 80.
<http://www.sciencemag.org/cgi/reprint/309/5731/80.pdf>
- Peters M., 2004. Informiertheit und Bedürfnisse der Bevölkerung im Bereich nichtionisierende Strahlung (NIS) und Schall – Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsbefragung. econcept AG im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit, Kompetenzzentrum für Evaluation. Zürich. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006.
<http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- PIK – Potsdam Institut für Klimafolgenforschung, 2000. Weather Impacts on Natural, Social and Economic Systems PIK-Report Nr. 59. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006.
<http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- Pilshofer B., 2001. Wie erstelle ich einen Fragebogen? Wissenschaftsladen Graz.
http://www.ph-ludwigsburg.de/fileadmin/subsites/2d-spirt-t-01/user_files/Hofmann/SS08/erstellungvonfragebogen.pdf
- Pinker S., 2002. A Biological Understanding of Human Nature: A Talk with Steven Pinker. Edge Foundation, Inc.
http://www.edge.org/3rd_culture/pinker_blank/pinker_blank_print.html
- Pinker S., 2003. Are Your Genes To Blame? *Time*.
http://pinker.wjh.harvard.edu/articles/media/2003_01_20_time.html
- Pinker S., 2004. Why nature & nurture won't go away.
http://pinker.wjh.harvard.edu/articles/papers/nature_nurture.pdf
- Prawitt D. & Zabel B., 2005. Krebsepigenetik. *medizinische genetik* 3: 296-302.
- Prehn R. T., 1994. Cancers beget mutations versus mutations beget cancers. *Cancer Res.* 54: 5296-5300. <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/reprint/54/20/5296>
- Proctor R. N., 1994. The Politics of Cancer. *Dissent* 41: 215–222. Nach Dauvergne P., 2005. Cancer and Global Environmental Politics: Proposing a New Research Agenda. *Global Environmental Politics* 5: 6-13.
http://www.politics.ubc.ca/fileadmin/template/main/images/departments/poli_sci/Faculty/dauvergne/DauvergneCancerResearch.pdf

Proctor R. N., 1995. *Cancer Wars. How Politics Shapes What We Know and Don't Know About Cancer*. BasisBooks, New York. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. <http://skylia.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>

Prüss-Üstün A. & Corvalán C., 2006. WHO. Preventing Disease Through Healthy Environments. http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/preventingdisease.pdf

Priyadarshi A., Khuder S. A., Schaub E. A., Priyadarshi S. S., 2001. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environ Res.* 86: 122–127. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11437458. Nach Landrigan P. J., Sonawane B., Butler R. N., Trasande L., Callan R., Droller D., 2005. Early Environmental Origins of Neurodegenerative Disease in Later Life. *Environ Health Perspect.* 113: 1230-1233. <http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=1280407&blobtype=pdf>

P3G – Public Population Project in Genomics, 2003. P3G Montreal Meeting, Executive Summary. <http://www.p3gconsortium.org/events/2003Montreal/ExecutiveSummary.pdf>

Rakyan V. K., Hildmann T., Novik K. L., Lewin J., Tost J., Cox A. V., Andrews T. D., Howe K. L., Otto T., Olek A., Fischer J., Gut I. G., Berlin K., Beck S., 2004. DNA methylation profiling of the human major histocompatibility complex: A pilot study for the human Epigenome project. *PloS Biol* 2:e405. Nach Doerfler W., 2005. DNA-Methylierung – ein wichtiges genetisches Signal in Biologie und Pathogenese. *medizinische genetik* 3: 260-264.

Ranjbar A., Pasalar P., Abdollahi M., 2002. Induction of oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in organophosphorous pesticide manufacturing workers. *Hum Exp Toxicol* 21: 179–182. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>

Reich J., 2006. http://www.mdc-berlin.de/ueber_das_mdc/presse/pressemitteilungen/2006/images/REDE_JENS_REICH_MAX_DEL.pdf

Reifarth J., 2005. caesar-Forscher klären einen Mechanismus der Entstehung von Brustkrebs auf. Neue Ansatzpunkte für die Brustkrebstherapie. <http://www.caesar.de/2529.0.html>

Reik W. & Walter J., 2001. Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Rev Genet* 2: 21-32. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11253064. Nach Waterland R. A. & Jirtle R. L., 2004. Early Nutrition, Epigenetic Changes at Transposons and Imprinted Genes, and Enhanced Susceptibility to Adult Chronic Diseases. http://www.geneimprint.com/media/pdfs/14698016_fulltext.pdf

Reik W. & Walter J., 2001. Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Rev Genet* 2: 21-32. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11253064. Nach Prawitt D. & Zabel B., 2005. Krebsepigenetik. *medizinische genetik* 3: 296-302.

Reiß T., 2002. Systembiologie – Systeme des Lebens. Bundesministerium für Bildung und Forschung. <http://www.bmbf.de/pub/systembiologie.pdf>

Rice D. C., 1992. Effect of lead during different developmental periods in the monkey on concurrent discrimination performance. *Neurotoxicology* 13: 583-592.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1475062?dopt=Abstract>

Rice D., Barone S. Jr., 2000. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect.* 108: 511–533.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1637807&blobtype=pdf>. Nach Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133-1140; DOI: 10.1542/peds.113.4.S1.1133. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>

Richardson B., 2005. Speaker Abstract: Environment, Epigenetics and Autoimmunity. <http://www.geneimprint.com/site/meetings/2005-durham>

Richter E. A., 2002. Internationale Konferenz: „Genetisierung der Medizin“. *Deutsches Ärzteblatt*: 99(12). <http://www.aerzteblatt.de/V4/archiv/artikel.asp?id=30883>

Ridley M., 2003. *Nature Via Nurture: Genes, Experience, and What Makes Us Human*. <http://www.edge.org/documents/archive/edge119.html>

Ridley M., 2003a. *Nature Via Nurture: Genes, Experience and What Makes Us Human*. New York, Harper Collins. Nach Pinker S., 2004. Why nature & nurture won't go away. http://pinker.wjh.harvard.edu/articles/papers/nature_nurture.pdf

Ridley M., 2003b. *The Genome Changes Everything: A Talk with Matt Ridley*. Edge Foundation, Inc. http://www.edge.org/3rd_culture/ridley03/ridley_print.html

Riedl R., 1977. A systems analytical approach to macroevolutionary phenomena. *Quart Rev Biol.* 52: 351-370. Nach Haslberger A., Varga F., Karlic H., 2006. Recursive causality in evolution: A model for epigenetic mechanisms in cancer development. *Med Hypotheses.* 67: 1448-1454.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=16844314

Riedl R., 1978. *Order in living organisms: A systems analysis of evolution*. New York: Wiley. Nach Haslberger A., Varga F., Karlic H., 2006. Recursive causality in evolution: A model for epigenetic mechanisms in cancer development. *Med Hypotheses.* 67: 1448-1454.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=16844314

Riedl R., 2000. *Strukturen und Komplexität – eine Morphologie des Erkennens und Erklärens*. Springer Verlag, ISBN 3-540-66873-X.

Riedl R., 2003. *Riedls Kulturgeschichte der Evolutionstheorie*. Springer-Verlag.

Ries L. A. G., Smith M. A., Gurney J. G., Linet M., Tamra T., Young J. L. and Bunin G. R., 1999. *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. <http://seer.cancer.gov/publications/childhood/>

Rietschel M., 2007. <http://www.zi-mannheim.de/238.html>

Risch H. A., McLaughlin J. R., Cole D. E., et al., 2001. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 68 (3): 700-10.

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1274482&blobtype=pdf>. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>

Rockhill B., Spiegelman D., Byrne C., et al., 2001. Validation of the Gail et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 93 (5): 358-66. <http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/reprint/93/5/358>. Nach National Cancer Institute, 2006. Introduction. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page2>

Rodier P. M., 1995. Developing brain as a target of toxicity. *Environ Health Perspect.* 103: 73-76. Nach Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133-1140; DOI: 10.1542/peds.113.4.S1.1133.

<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>

Röhr U., Schultz I., Seltmann G., Stuessi I., 2004. Klimapolitik und Gender. Eine Sondierung möglicher Gender Impacts des Europäischen Emissionshandelssystems. ISOE-Diskussionspapiere, Nr. 21. Frankfurt am Main. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006.

<http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>

Röösli M., Huss A. & Schreier N., 2005. Repräsentative Befragung zu Sorgen und gesundheitlichen Beschwerden im Zusammenhang mit elektromagnetischen Feldern in der Schweiz. Studie im Auftrag vom Bundesamt für Umwelt, Wald und Landschaft (BUWAL). Bern. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006.

<http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>

Röösli M. & Rapp R., 2003. Hochfrequente Strahlung und Gesundheit. BUWAL Umwelt-Materialien Nr. 162. Bundesamt für Umwelt, Wald und Landschaft. Bern. Verfügbar unter: <http://www.umweltschweiz.ch/imperia/md/content/luft/nis/gesundheits/UM-162-D.pdf> [Zugriff: 04.05.2005]. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006. <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>

Romero A., 2001. Scientists prefer them blind: the history of hypogean fish research. *Env. Biol. Fish* 62: 43-71. Nach Balon E. K., 2001. Epigenetic processes, when *natura non facit saltum* becomes a myth, and alternative ontogenies a mechanism of evolution. *Environmental Biology of Fishes* 65: 1-35.

Ross Z., 2004. Understanding Breast Cancer Rates.

<http://envirocancer.cornell.edu/factsheet/Rates/fs3.rates.pdf>

Roy-Byrne P., 2005. Emerging Perspectives: Epigenesis – How Experience Sculpts Genes.

<http://psychiatry.jwatch.org/cgi/content/full/2005/817/1>

- Rubin H., 1990. On the nature of enduring modifications induced in cells and organisms. *Am J Physiol.* 258: L19-24.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2407139
- Ruden D. M., Xiao L., Garfinkel M. D., Lu X., 2005. Hsp90 and environmental impacts on epigenetic states: a model for the trans-generational effects of diethylstilbesterol on uterine development and cancer. *Hum Mol Genet* 14 Spec No 1: R149-155.
http://hmg.oxfordjournals.org/cgi/reprint/14/suppl_1/R149. Nach Buiting K., 2005. Epigenetische Vererbung. *medizinische genetik* 3: 292-295.
- Sacconi G. Europäische Kommission. REACH-Vorschlag nimmt die größte Hürde.
http://ec.europa.eu/environment/news/efe/22/print_article_3598_de.htm
- Sala M., Cordier S., Chang-Claude J., Donato F., Escolar-Pujolar A., Fernandez F., et al., 2000. Coffee consumption and bladder cancer in non-smokers: a pooled analysis of case-control studies in European countries. *Cancer Causes Control* 11: 925-31. Nach Wigle D.T., 2005. Canadian Cancer Society. Insight On Cancer – environmental exposures and cancer.
<http://www.cancercare.on.ca/documents/InsightOnCancer-Environmental05.pdf#search=%22%20%22InsightOnCancer%22%22>
- Sali A., 1999. Functional Links Between Proteins. *Nature* 402: 23–26. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. *Neue Genetik und Public Health.* <http://skylia.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>
- Sams C. & Mason H. J., 1999. Detoxification of organophosphates by Aesterases in human serum. *Hum Exp Toxicol.* 18: 653-658. Nach Axelrod D., Burns K., Davis D., Von Larebeke N., 2004. “Hormesis” – An Inappropriate Extrapolation from the Specific to the Universal. *INT J OCCUP ENVIRON HEALTH* 10: 335-339.
www.healthandenvironment.org/?module=uploads&func=download&fileId=29
- Sander K., 1999. Briefe und Dokumente August Weismanns. Geleitwort (Aus: Weismann, August: Ausgewählte Briefe und Dokumente). Hrsgb. Frederick B. Churchill, Helmut Risler. Universitätsbibliothek Freiburg i. Br. <http://www.ub.uni-freiburg.de/expressum/2000-04.pdf>
- Sanger F. & Coulson A. R., 1975. *J. Mol. Biol.* 94, 441–448. Nach Arber W., 2002. Roots, strategies and prospects of functional genomics. *Current Science* 83, 826-828.
<http://www.ias.ac.in/currensci/oct102002/826.pdf>
- Sarafian T. & Verity M. A., 1991. Oxidative mechanisms underlying methyl mercury neurotoxicity. *Int J Dev Neurosci* 9: 147–153. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>
- Satagopan J. M., Offit K., Foulkes W., et al., 2001. The lifetime risks of breast cancer in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10 (5): 467-73. <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/reprint/10/5/467>. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>

- Satagopan J. M., Boyd J., Kauff N. D., et al., 2002. Ovarian cancer risk in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Clin Cancer Res* 8 (12): 3776-81.
<http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/reprint/8/12/3776>. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>
- Schieve L. A., Rasmussen S. A., Buck G. M., Schendel D. E., Reynolds M. A., Wright V. C., 2004. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes? *Obstet Gynecol.* 103: 1154-1163.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&list_uids=15172847&itool=pubmed_docsum&dopt=abstract&dr=abstract. Nach geneimprint. Assisted Reproductive Technology: Cautionary Signs.
<http://www.geneimprint.com/site/features/14991528>
- Schmucker D., 1998. Aging and the liver: an update. *J Gerontol Biolog Sci* 53A: B315–B320. Nach Geller A. M. & Zenick H., 2005. U.S. Environmental Protection Agency. Aging and the Environment: A Research Framework. <http://ehp.niehs.nih.gov/members/2005/7569/7569.pdf>
- Schmucker D., 2001. Liver function and phase I drug metabolism in the elderly. *Drugs Aging* 18: 837–851. Nach Geller A. M. & Zenick H., 2005. U.S. Environmental Protection Agency. Aging and the Environment: A Research Framework.
<http://ehp.niehs.nih.gov/members/2005/7569/7569.pdf>
- Scholl R., 2006. Weismann, Evolution und Entwicklung.
http://www.philoscience.unibe.ch/colloquium/ss06/scholl_abstract.pdf
- Schork N. J., Fallin D., Lanchbury S., 2000. Single nucleotide polymorphisms and the future of genetic epidemiology. *Clin genet* 58: 250-26. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health.
<http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>
- Science Daily, 2005. 'Epigenetics' Means What We Eat, How We Live And Love, Alters How Our Genes Behave, <http://www.sciencedaily.com/releases/2005/10/051026090636.htm>
- Science Daily, 2005a. Family Of Life-extending Genes Discovered; Discovery Sheds Light On How A Low-calorie Diet Extends Lifespan.
<http://www.sciencedaily.com/releases/2005/07/050729064017.htm>
- Science Daily, 2005b. International Consortium Completes Map Of Human Genetic Variation, <http://www.sciencedaily.com/releases/2005/10/051027084651.htm>
- Science Daily, 2005c. Subtle Changes In Normal Genes Implicated In Breast Cancer.
<http://www.sciencedaily.com/releases/2005/07/050714003719.htm>
- Science Daily, 2005d. Breast Cancer Risk Increased For African-Americans With Mitochondrial DNA Variant.
<http://www.sciencedaily.com/releases/2005/09/050901072326.htm>
- Science Daily, 2006. Broccoli, Cauliflower And Genetic Cancer.
<http://www.sciencedaily.com/releases/2006/05/060517185953.htm>
- Science Daily, 2006a. Search For Cancer Genes Unlikely To Succeed, Say Experts.
<http://www.sciencedaily.com/releases/2006/05/060512102604.htm>

science.ORF.at/APA/dpa, 2005. Cholesterinspiegel: Gene wichtiger als Lebensstil.
<http://science.orf.at/science/news/137844>

science.ORF.at/APA/AFP, 2006. Alzheimer-Risiko offenbar erblich bedingt.
<http://science.orf.at/science/news/143316>

Scott C. L., Jenkins M. A., Southey M. C., et al., 2003. Average age-specific cumulative risk of breast cancer according to type and site of germline mutations in BRCA1 and BRCA2 estimated from multiple-case breast cancer families attending Australian family cancer clinics. *Hum Genet* 112 (5-6): 542-51.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12601471&dopt=Abstract. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes.

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>

Shanker G. & Aschner M., 2003. Methylmercury-induced reactive oxygen species formation in neonatal cerebral astrocytic cultures is attenuated by antioxidants. *Mol Brain Res* 110: 85–91.

Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>

Shapiro J. A., 1999. Genome system architecture and natural genetic engineering in evolution. *Annals of the New York Academy of Sciences* 870: 23-35. Nach Jablonka E. & Lamb M. J., 2005. *Evolution in Four Dimensions*. MIT Press.

Shapiro J. A., 2002. Genome Organization and Reorganization in Evolution: Formatting for Computation and Function. *Annals of the New York Academy of Sciences* 981: 111–134.

Nach Hirsch R. F., 2004. Darwinian Evolutionary Theory and the Life Sciences in the 21st Century. <http://www.discovery.org/scripts/viewDB/filesDB-download.php?id=496>

Sherer T. B., Kim J. H., Betarbet R., Greenamyre J. T., 2003. Subcutaneous rotenone exposure causes highly selective dopaminergic degeneration and α -synuclein aggregation. *Exp Neurol*. 179: 9–16.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12504863. Nach Landrigan P. J., Sonawane B., Butler R. N., Trasande L., Callan R., Droller D., 2005. Early Environmental Origins of Neurodegenerative Disease in Later Life. *Environ Health Perspect*. 113: 1230-1233.

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1280407&blobtype=pdf>

Shiva V., 2005. *Der Kampf um das Blaue Gold*. Rotpunktverlag, Zürich.

Slotkin T. A., 2004. Guidelines for developmental neurotoxicity and their impact on organophosphate pesticides: a personal view from an academic perspective. *Neurotoxicology* 25: 631–640.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15183016. Nach Landrigan P. J., Sonawane B., Butler R. N., Trasande L., Callan R., Droller D., 2005. Early Environmental Origins of Neurodegenerative Disease in Later Life. *Environ Health Perspect*. 113: 1230-1233.

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1280407&blobtype=pdf>

- Smart A., Martin P., Parker M., 2004. Oxford Genetics Knowledge Park, The Ethox Centre, Division of Public Health & Primary Health Care, University of Oxford. Tailored Medicine: Whom Will it Fit? The Ethics of Patient and Disease Stratification. *Bioethics* 18: 322-343. <http://poet.mit.edu/events/110205/TailoredMedicine.pdf>
- Smith L. L., Rose M. S., Wyatt I., 1978. The pathology and biochemistry of paraquat. *Ciba Found Symp* 65: 321–341. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>
- Snedeker S. M., 2002. Environmental Chemicals and Breast Cancer Risk. Why is There Concern? <http://envirocancer.cornell.edu/factsheet/general/fs45.chemical.pdf>
- Spiegelman D., Colditz G. A., Hunter D., et al., 1994. Validation of the Gail et al. model for predicting individual breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 86 (8): 600-7. <http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/reprint/93/5/358>. Nach National Cancer Institute, 2006. Introduction. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page2>
- Spitthöver M., 2000. Geschlecht und Freiraumverhalten – Geschlecht und Freiraumverfügbarkeit. In A. Harth, G. Scheller, W. Tessin (Hrsg.), *Stadt und soziale Ungleichheit* (S. 217–231). Leverkusen: Leske & Budrich. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. *Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006*. <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- Spitzner M., 2002. Überblick über den Stand der Erkenntnisse und der Debatte um Gender und städtische Raumplanung in Forschung und Praxis der Bemühungen um Integration. In C. Färber, M. Spitzner, J. Geppert, & S. Römer (Hrsg.), *Umsetzung von Gender Mainstreaming in der Städtebaupolitik des Bundes*. Auszüge aus der Expertise im Auftrag des Bundesamtes für Bauwesen und Raumordnung erstellt im November 2001. Schriftenreihe des Bundesamtes für Bauwesen und Raumordnung „Gender Mainstreaming und Städtebaupolitik“. Verfügbar unter: http://www.bbr.bund.de/nn_21888/DE/Forschungsprogramme/ExperimentellerWohnungsStaedebau/Forschungsfelder/GenderMainstreaming/Veroeffentlichungen/UnveroeffentlichteExpertise0,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/UnveroeffentlichteExpertise0.pdf. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. *Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006*. <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- Squier T. C., 2006. Redox modulation of cellular metabolism through targeted degradation of signaling proteins by the proteasome. *Antioxid Redox Signal* 8: 217–228. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>
- Stahnke T. & Richter-Landsberg C., 2004. Triethyltin-induced stress responses and apoptotic cell death in cultured oligodendrocytes. *Glia* 46: 334–344. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>

Stangl W., 2006. Der Fragebogen. Werner Stangls Arbeitsblätter. <http://arbeitsblaetter.stangl-taller.at/FORSCHUNGSMETHODEN/Fragebogen.shtml>

Stearns S. & Koella J., 1986. The evolution of phenotypic plasticity in life-history traits: predictions for norms of reaction for age- and size-at-maturity. *Evolution* 40: 893–913. Nach Worthman C. M. & Kuzara J., 2005. Life History and the Early Origins of Health Differentials. *American Journal of Human Biology* 17: 95–112. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/109859441/PDFSTART>

Stearns S. C., 2000. Life history evolution: successes, limitations, and prospects. *Naturwissenschaften* 87: 476–486. Nach Worthman C. M. & Kuzara J., 2005. Life History and the Early Origins of Health Differentials. *American Journal of Human Biology* 17: 95–112. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/109859441/PDFSTART>

Stearns S., 2008. Evolution and Medicine: From the Perspective of an Evolutionary Biologist. Henry Stewart Talks: Evolution and Medicine. <http://evolutionarybiologist.blogspot.com/2008/09/henry-stewart-talks-evolution-and.html>

Stewart E. A., 2000. Towards the social analysis of twinship. *Br J Sociol* 51: 719–737. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11140892. Nach Krieger N., Chen J. T., Coull B. A., Selby J. V., 2005. Lifetime Socioeconomic Position and Twins' Health: An Analysis of 308 Pairs of United States Women Twins. *PLoS Med* 2: 645–653. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1181870&blobtype=pdf>

Stewart-Pinkham S. M., 1989. The effect of ambient cadmium air pollution on the hair mineral content of children. *Sci Total Environ.* 78: 289–296. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2717925. Nach Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133–1140; DOI: 10.1542/peds.113.4.S1.1133. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>

Stokstad E., 2006. DNA testing. Genetic screen misses mutations in women at high risk of breast cancer. *Science* 311: 1847. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=16574828

Stopper H. & Gertler M., 2002. Physikalische Umwelt und Gesundheit. In K. Hurrelmann & P. Kolip (Hrsg.), *Geschlecht, Gesundheit und Krankheit. Männer und Frauen im Vergleich* (S. 439–459). Bern: Hans Huber. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. *Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006*. <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>

Strachan T. & Read A. P., 1996. *Molekulare Humangenetik*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford. Nach Wolf N., 2002. *Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health*. <http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>

Strassmann B. I., 1999. *J Womens Health* 8, 193. Nach Nesse R. M., Stearns S. C., Omenn G. S., 2006. *Medicine Needs Evolution*. *Science* 311: 1071-1073. <http://www-personal.umich.edu/~nesse/Articles/NesseOmennStearns-MedNeedsEvolAnnot-Science-2006.pdf>

Strohman R., 1999. Five Stages of the Human Genome Project. *Nature Biotechnology* 17(2): 112. Nach Deutscher Bundestag, 2000. Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung: Monitoring "Stand und Perspektiven der genetischen Diagnostik". Drucksache 14/4656. <http://dip.bundestag.de/btd/14/046/1404656.pdf>. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. *Neue Genetik und Public Health*. <http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>

Strohman R. C., 2003. Genetic Determinism as a Failing Paradigm in Biology and Medicine: Implications for Health and Wellness. *Journal of Social Work Education* 39 (2): 169. http://home.eckerd.edu/~meylanpa/BiologySeminar/pdfs_of_papers_to_read/genetic_determinism.htm

Strong L. C., Amos C. I., 1996. Inherited susceptibility. In: Schottenfeld D., Fraumeni J. F. Jr., eds.: *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, pp 559-583. Nach National Cancer Institute, 2006b. *Genetics of Breast and Ovarian Cancer*. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>

Struewing J. P., Hartge P., Wacholder S. et al., 1997. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 336 (20): 1401-1408. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/336/20/1401.pdf>. Nach National Cancer Institute, 2006. *Major Genes*. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>

Suntres Z. E., 2002. Role of antioxidants in paraquat toxicity. *Toxicology* 180: 65-77. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>

Suter C. M., Martin D. I., Ward R. L., 2004. Germline epimutation of MLH1 in individuals with multiple cancers. *Nat Genet* 36: 497-501. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15064764. Nach Horsthemke B., 2005. Epimutationen bei menschlichen Erkrankungen. *medizinische genetik* 3: 286-291.

Szyf M., 2007. Nach Watters E., 2007. Der Über-Code. *Geo* 04: 154-166.

Tamashiro K. L. K., Hegeman M. A., Sakai R. R., 2006. Chronic social stress in a changing dietary environment. *Physiology & Behavior* 89: 536-542. <http://www.integratedhealthcare.eu/images/stories/casestudies/socialstress.pdf>

Tanner C. M., Ottman R., Goldman S. M., Ellenberg J., Chan P., Mayeux R., Langston J. W., 1999. Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA* 281:341-346. <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/281/4/341>. Nach Landrigan P. J., Sonawane B., Butler R. N., Trasande L., Callan R., Droller D., 2005. Early Environmental Origins of Neurodegenerative Disease in Later Life. *Environ Health Perspect*. 113: 1230-1233. <http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=1280407&blobtype=pdf>

- Taub J. W. & Ge Y., 2004. The prenatal origin of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 45: 19-25. Nach Wigle D. T., 2005. Canadian Cancer Society. Insight On Cancer – environmental exposures and cancer. <http://www.cancercare.on.ca/documents/InsightOnCancer-Environmental05.pdf#search=%22%20%22InsightOnCancer%22%22>
- Texas Institute for Advancement of Chemical Technology (TIACT), 1998. Chemical hormesis: beneficial effects at low exposures, adverse effects at high exposures. College Station, TX. Nach Axelrod D., Burns K., Davis D., Von Larebeke N., 2004. "Hormesis" – An Inappropriate Extrapolation from the Specific to the Universal. *INT J OCCUP ENVIRON HEALTH* 10: 335-339. www.healthandenvironment.org/?module=uploads&func=download&fileId=29
- Thatcher R. W., Lester M. L., McAlaster R., Horst R., 1982. Effects of low levels of cadmium and lead on cognitive functioning in children. *Arch Environ Health*. 37: 159–166. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7092333. Nach Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133-1140; DOI: 10.1542/peds.113.4.S1.1133. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>
- Thelen J., Dalbokova D., De Wolf M.-C., McCarthy M., Nordberg M., Pallapies D., Pirard P., Sinisi L., Staatsen B., Uhel R., 2004. Baseline Report on Environment & Health Indicators under the framework of the European Environment and Health Strategy (COM 2003)338 final). http://www.brussels-conference.org/Download/baseline_report/BR_indicators_%20final.pdf
- Thiruchelvam M., Brockel B. J., Richfield E. K., Baggs R. B., Cory-Slechta D. A., 2000a. Potentiated and preferential effects of combined paraquat and maneb on nigrostriatal dopamine systems: environmental risk factors for Parkinson's disease? *Brain Res*. 873: 225–234. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10930548. Nach Landrigan P. J., Sonawane B., Butler R. N., Trasande L., Callan R., Droller D., 2005. Early Environmental Origins of Neurodegenerative Disease in Later Life. *Environ Health Perspect*. 113: 1230-1233. <http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=1280407&blobtype=pdf>
- Thiruchelvam M., Richfield E. K., Baggs R. B., Tank A. W., Cory-Slechta D. A., 2000b. The nigrostriatal dopaminergic system as a preferential target of repeated exposures to combined Paraquat and maneb: implications for Parkinson's disease. *J Neurosci*. 20: 9207–9214. <http://www.jneurosci.org/cgi/reprint/20/24/9207>. Nach Landrigan P. J., Sonawane B., Butler R. N., Trasande L., Callan R., Droller D., 2005. Early Environmental Origins of Neurodegenerative Disease in Later Life. *Environ Health Perspect*. 113: 1230-1233. <http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=1280407&blobtype=pdf>
- Thomson G., 1994. Identifying complex disease genes: progress and paradigms. *Nat Genet* 8: 108-110. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. *Neue Genetik und Public Health*. <http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>

- Thompson D. & Easton D., 2001. Breast Cancer Linkage Consortium.: Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 68 (2): 410-9. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1235274&blobtype=pdf>. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>
- Thompson S. A., White C. C., Krejsa C. M., Eaton D. L., Kavanagh T. J., 2000. Modulation of glutathione and glutamate-L-cysteine ligase by methylmercury during mouse development. *Toxicol Sci* 57: 141–146. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>
- Thorlacius S., Olafsdottir G., Tryggvadottir L., et al., 1996. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nat Genet* 13 (1): 117-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8673089&dopt=Abstract. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>
- Thorlacius S., Struewing J. P., Hartge P., et al., 1998. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet* 352 (9137): 1337-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9802270&dopt=Abstract. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>
- Tollefsbol T. O. & Andrews L. G., 2001. Mechanisms for telomerase gene control in aging cells and tumorigenesis. *Med Hypotheses* 56: 630–637. Nach Gorelick R., 2003. Neo-Lamarckian medicine. *Medical Hypotheses* (2004) 62: 299–303. [http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877\(03\)00329-3/abstract](http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877(03)00329-3/abstract)
- Tuthill R. W., 1996. Hair lead levels related to children's classroom attentiondeficit behavior. *Arch Environ Health*. 51: 214–220. <http://detroitleaddata.cus.wayne.edu/bibliographies/tuthill.pdf>. Nach Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133-1140; DOI: 10.1542/peds.113.4.S1.1133. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>
- UBA – Umweltbundesamt, 2004. Chronischer Lärm als Risikofaktor für den Myokardinfarkt. Ergebnisse der «NaRoMi»-Studie. *WaBoLu-Hefte* 02/04. Berlin. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006. <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>
- Uhl A., 1994. Die Anstalt und ihre Patienten unter besonderer Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Unterschiede. In: Springer A., Feselmayer S., Burian W., Eisenbach-Stangl I., Lentner S., Marx R. (Hrsg.): *Suchtkrankheit – Das Kalksburger Modell und die Entwicklung der Behandlung Abhängiger*, Springer, Wien. Nach Uhl A., Kopf N., Springer A., Eisenbach-Stangl I., Kobrna U., Bachmayer S., Beiglböck W., Preinsperger W., Mader R., 2002. *Handbuch Alkohol – Österreich*. http://www.api.or.at/akis/download/01_1hbao.pdf

Uhl A., Kopf N., Springer A., Eisenbach-Stangl I., Kobrna U., Bachmayer S., Beiglböck W., Preinsperger W., Mader R., 2002. Handbuch Alkohol – Österreich.
http://www.api.or.at/akis/download/01_1hbao.pdf

Umstätter W., 1990. Die Wissenschaftlichkeit im Darwinismus. Naturw. Rundsch. 21 (9)
Beil.: Biologie Heute: 4-6. <http://www.ib.hu-berlin.de/~wumsta/infopub/pub1986f/darwin.pdf>

UNEP, 2008. Biodiversity Loss - It Will Make You Sick.
<http://www.unep.org/Documents.Multilingual/Default.Print.asp?DocumentID=531&ArticleID=5775&l=en>

Van Speybroeck L., 2002. From Epigenesis to Epigenetics – The case of C.H. Waddington.
Ann N.Y. Acad Sci 981: 61-81. Nach Horsthemke B., 2005. Was ist Epigenetik?
medizinische genetik 3: 251-253.

Van den Veyver I. B., 2002. Genetic effects of methylation diets. Annu Rev Nutr 22: 255-282.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12055346

Venter J. C., Adams M. D., Myers E. W., et al., 2001. The sequence of the human genome.
Science 291: 1304–1351. Nach Worthman C. M. & Kuzara J., 2005. Life History and the
Early Origins of Health Differentials. American Journal of Human Biology 17: 95-112.
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/109859441/PDFSTART>

Verma I. C. et al., 2003. Genetic counselling and prenatal diagnosis in India—Experience at
Sir Ganga Ram Hospital. Indian Journal of Pediatrics 70: 293–297. Nach WHO, 2005b.
Genetics, genomics and the patenting of DNA. <http://www.who.int/genomics/FullReport.pdf>

Vestal R., 1989. Aging and determinants of hepatic drug clearance. Hepatology 9: 331–334.
Nach Geller A. M. & Zenick H., 2005. U.S. Environmental Protection Agency. Aging and the
Environment: A Research Framework. <http://ehp.niehs.nih.gov/members/2005/7569/7569.pdf>

Vogel W., 2003. aus den Unterlagen zur Vorlesung „Umwelttoxikologie“

Vom Saal F., 2007. Fetal exposure to common chemicals can activate obesity. Environmental
Health News. <http://www.ens-newswire.com/ens/feb2007/2007-02-16-02.asp>

Wadman M., 1999. US Plans Giant Effort on Protein Structure. Nature 400: 494. Nach
Deutscher Bundestag, 2000. Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technik-
folgenabschätzung: Monitoring "Stand und Perspektiven der genetischen Diagnostik".
Drucksache 14/4656. <http://dip.bundestag.de/btd/14/046/1404656.pdf>

Wahlsten D., 1990. Insensitivity of the analysis of variance to heredity-environment
interaction. Behavior and Brain Science 13: 109-161. Nach Strohman R. C., 2003. Genetic
Determinism as a Failing Paradigm in Biology and Medicine: Implications for Health and
Wellness.
http://home.eckerd.edu/~meylanpa/BiologySeminar/pdfs_of_papers_to_read/genetic_determinism.htm

Walsh J. P., Arora A., Cohen W. M., 2003. Effects of research tool patents and licensing on
biomedical innovation. In: Cohen W. M., Merrill A., Hrsg., Patents in the knowledge-based
economy. Washington, DC, The National Academies Press: 285–340. Nach WHO, 2005b.
Genetics, genomics and the patenting of DNA. <http://www.who.int/genomics/FullReport.pdf>

- Walter J. & Paulsen M., 2005. Genomic Imprinting – Evolution eines neuen Konzeptes der Genregulation bei Säugetieren. *medizinische genetik* 3: 270-274.
- Wang D. G., Fan J. B., Siao C. J. et al., 1998. Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science* 280: 1077-82.
- Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. *Neue Genetik und Public Health*. <http://skylia.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>
- Wang W. W., Spurdle A. B., Kolachana P., et al., 2001. A single nucleotide polymorphism in the 5' untranslated region of RAD51 and risk of cancer among BRCA1/2 mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10 (9): 955-60.
<http://cebp.aacrjournals.org/cgi/reprint/10/9/955>. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>
- Wang X., Huang J., Fan Z., et al., 2004. Genetic and environmental factors associated with plasma paraoxonase activity in healthy Chinese. *Int J Mol Med*. 13: 445-450. Nach Axelrod D., Burns K., Davis D., Von Larebeke N., 2004. "Hormesis" – An Inappropriate Extrapolation from the Specific to the Universal. *INT J OCCUP ENVIRON HEALTH* 10: 335-339. www.healthandenvironment.org/?module=uploads&func=download&fileId=29
- Warner E., Foulkes W., Goodwin P., et al., 1999. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 91 (14): 1241-7. <http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/reprint/91/14/1241>. Nach National Cancer Institute, 2006. Major Genes. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page3>
- Warren B. S. & Devine C., 2003. Family History, Inheritance, and Breast Cancer Risk. <http://envirocancer.cornell.edu/factsheet/General/fs48.inheritance.pdf>
- Warren B. S. & Devine C., 2003a. Breast Cancer in Women from Different Racial/Ethnic Groups. <http://envirocancer.cornell.edu/FactSheet/General/fs47.ethnicity.pdf>
- Warren B. S. & Devine C., 2004. Understanding Breast Cancer Risk and Risk Factors Associated With Diet and Lifestyle. <http://envirocancer.cornell.edu/factsheet/Diet/fs49.BCRisk.pdf>
- Waterland R. A. & Jirtle R. L., 2003. Developmental relaxation of insulin-like growth factor 2 imprinting in the kidney is determined by weanling diet; *Pediat. Res. (Suppl.)* 53 5A. Nach Waterland R. A. & Jirtle R. L., 2004. Early Nutrition, Epigenetic Changes at Transposons and Imprinted Genes, and Enhanced Susceptibility to Adult Chronic Diseases. *Nutrition* 20: 63-68. http://www.geneimprint.com/media/pdfs/14698016_fulltext.pdf. Nach Gilbert S. F., 2005. Mechanisms for the environmental regulation of gene expression: Ecological aspects of animal development. *J. Biosci.* 30: 65–74. <http://www.ias.ac.in/jbiosci/feb2005/65.pdf>
- Waterland R. A. & Jirtle R.L., 2003a. Transposable Elements: Targets for Early Nutritional Effects on Epigenetic Gene Regulation. *Mol Cell Biol.* 23: 5293-5300. http://www.geneimprint.com/media/pdfs/12861015_fulltext.pdf
- Waterland R. A. & Jirtle R. L., 2004. Early Nutrition, Epigenetic Changes at Transposons and Imprinted Genes, and Enhanced Susceptibility to Adult Chronic Diseases. *Nutrition* 20: 63-68. http://www.geneimprint.com/media/pdfs/14698016_fulltext.pdf

Watson J. D. & Crick F. H. C., 1953. *Nature* 171, 737–738; 964–969. Nach Arber W., 2002. Roots, strategies and prospects of functional genomics. *Current Science* 83, 826-828. <http://www.ias.ac.in/currsci/oct102002/826.pdf>

Watters E., 2007. Der Über-Code. *Geo* 04: 154-166.

Weaver I. C. G., Cervoni N., Champagne F. A., D'Alessio A. C., Sharma S., Seckl J. R., Dymov S., Szyf M., Meaney M. J., 2004. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neurosci.* 7: 847–854. <http://www.mindfully.org/Health/2004/Maternal-Epigenetic-Programming1aug04.htm>. Nach Gilbert S. F., 2005. Mechanisms for the environmental regulation of gene expression: Ecological aspects of animal development. *J. Biosci.* 30: 65–74. <http://www.ias.ac.in/jbiosci/feb2005/65.pdf>

Weber T. P., 2001. Es gibt kein Verbrecher-Gen. <http://www.welt.de/data/2001/04/21/487594.html?prx=1>

Weinhold B., 2006. Epigenetics: the science of change. *Environ Health Perspect.* 114: A160-167. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=16507447>

Weiss K. & Terwilliger J., 2000. How many diseases does it make to make a gene with SNP's? *Nature Genetics* 26: 151-157. http://www.nature.com/ng/journal/v26/n2/pdf/ng1000_151.pdf. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. *Neue Genetik und Public Health.* <http://skylia.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>

Weiss B. & Landrigan P. J., 2000. The developing brain and the environment: an introduction. *Environ Health Perspect.* 108: 373–374. Nach Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133-1140; DOI: 10.1542/peds.113.4.S1.1133. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>

Weller I., 2001. Überblick über Ergebnisse der Forschung zu Gender & Environment. In Heinrich-Böll-Stiftung (Hrsg.), *Gender und Environment in der praktischen Umweltpolitik. Werkstattgespräch der Heinrich-Böll-Stiftung in Zusammenarbeit mit dem Bundesumweltministerium am 21. September 2000 (S. 15–24).* Berlin. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. *Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006.* <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>

Weller I., Fischer K., Hayn D., Schultz I., 2003. *Gender Impact Assessment der Angewandten Umweltforschung Bremen. Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben Nr. 134.* Verfügbar unter: <http://www.isoe.de/ftp/bremengia.pdf> [Zugriff: 02.05.2005]. Nach Pauli A. & Hornberg C., 2006. *Gender-Gesundheitsbericht Schweiz 2006.* <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/00394/00402/index.html>

Welthungerhilfe, 2008. *Zahlen zu Hunger und Armut.* <http://www.welthungerhilfe.de/zahlen-hunger-armut.html>

- Weß L., 1998. Neue Entwicklungen im Bereich der Gendiagnostik unter besonderer Berücksichtigung der DNA-Chip-Technologie und ihrer kommerziellen Bedeutung. Hamburg. Nach Deutscher Bundestag, 2000. Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technik-folgenabschätzung: Monitoring "Stand und Perspektiven der genetischen Diagnostik". Drucksache 14/4656. <http://dip.bundestag.de/btd/14/046/1404656.pdf>. Nach Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. <http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>
- West-Eberhard M. J., 2003. *Developmental Plasticity And Evolution*. Oxford University Press. Nach Gruber R., 2003. Lamarck vor dem Comeback. <http://www.wienweb.at/content.aspx?menu=1&cid=55180>
- Whitfield J. B., Zhu G., Madden P. A., Neale M. C., Heath A. C., Martin N. G., 2004. The Genetics of Alcohol Intake and of Alcohol Dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 28: 1153-1160. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15318113
- WHO, 1946. Präambel der Verfassung der WHO, Abs. 2. <http://www.who.int/suggestions/faq/fr/index.html>
- WHO, 1986. Ottawa-Charter for Health Promotion. http://www.who.int/hpr/NPH/docs/ottawa_charter_hp.pdf
- WHO, 1998. Glossar Gesundheitsförderung.
- WHO, 2002. Die Last der Gesundheitsdefizite. Der europäische Gesundheitsbericht. <http://www.euro.who.int/document/ehr/e76907gh.pdf>
- WHO, 2002a. Genomics and World Health. <http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/a74580.pdf>
- WHO, 2003. Cancer: diet and physical activity's impact. Global strategy on diet, physical activity and global health. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/media/en/gsfscancer.pdf>
- WHO, 2003a. Making a Difference: Indicators to Improve Children's Environmental Health. Summary. <http://www.who.int/phe/children/en/cehindicsum.pdf>
- WHO, 2003b. Making a Difference: Indicators to Improve Children's Environmental Health. <http://www.who.int/phe/children/en/cehindic.pdf>
- WHO, 2005. Diabetes. http://www.euro.who.int/noncommunicable/diseases/20050629_15
- WHO, 2005a. Adipositas: Eine Herausforderung für die Europäische Region der WHO. <http://www.euro.who.int/document/mediacentre/fs1305g.pdf>
- WHO, 2005b. Genetics, genomics and the patenting of DNA. <http://www.who.int/genomics/FullReport.pdf>
- WHO, 2006. Almost a quarter of all disease caused by environmental exposure. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr32/en/>
- WHO, 2007. Disability adjusted life years (DALY). http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/index.html

Wieselberg L., 2005. Gesundheit: Beruf aussagekräftiger als Gene.
<http://science.orf.at/science/news/138386>

Wigle D. T., 2005. Canadian Cancer Society. Insight On Cancer – environmental exposures and cancer. <http://www.cancercare.on.ca/documents/InsightOnCancer-Environmental05.pdf#search=%22%20%22InsightOnCancer%22%22>

Wikipedia, 2006. <http://de.wikipedia.org/wiki/Determination>

Wikipedia, 2006a. <http://de.wikipedia.org/wiki/Systemtheorie>

Wikipedia, 2007. http://de.wikipedia.org/wiki/Reverse_Transkriptase

Wikipedia, 2008. <http://de.wikipedia.org/wiki/Weismann-Barriere>

Wild C., 2004. ITA – Institut für Technikfolgenabschätzung. Polymorphismen – Gen-Diagnostik auf Erkrankungswahrscheinlichkeiten.
<http://www.oew.ac.at/ita/ebene4/NL1204.pdf#8-1>

Wilkins A. S., 1993. Genetic Analysis of Animal Development. 2nd ed. New York: Wiley-Liss. Nach Strohm R. C., 2003. Genetic Determinism as a Failing Paradigm in Biology and Medicine: Implications for Health and Wellness.
http://home.eckerd.edu/~meylanpa/BiologySeminar/pdfs_of_papers_to_read/genetic_determinism.htm

Williams C., 1966. Adaptation and Natural Selection. Princeton: Princeton University Press. Nach Haslberger A., Varga F., Karlic H., 2006. Recursive causality in evolution: A model for epigenetic mechanisms in cancer development. *Med Hypotheses*. 67: 1448-1454.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=16844314

Williams G. C. & Nesse R. M., 1991. The dawn of Darwinian medicine. *Q Rev Biol* 66: 1-22. Nach Mysterud I., 1998. The history, status and teaching of Darwinian medicine in Norway. *Norsk Epidemiologi* 8 (1): 101-108. [http://www.ub.ntnu.no/journals/norepid/1998-1/1998\(1\)Mysterud.pdf](http://www.ub.ntnu.no/journals/norepid/1998-1/1998(1)Mysterud.pdf)

Willott E., 2004. Restoring Nature, Without Mosquitoes? *Restor. Ecol.* 12: 147–153.
<http://www.blackwell-synergy.com/links/doi/10.1111%2Fj.1061-2971.2004.00392.x>

Wilson S. H. & Olden K., 2004. The environmental genome project: phase I and beyond. *Molecular Interventions* 4: 147-156. <http://molinterv.aspetjournals.org/cgi/reprint/4/3/147>

Wittig-Goetz U., 2004. Wohlbefinden - ein neuer Gesundheitsbegriff. *Gesellschaft Arbeit und Ergonomie - online e.V.* http://www.ergo-online.de/site.aspx?url=html/organisation_arbeitsschutz/grundbegriffe/wohlbefinden_ein_neuer_gesund.htm

Wolf N., 2002. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Krankheitsursachen Gene. *Neue Genetik und Public Health*. <http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf>

- Wolfler A., Erkeland S. J., Bodner C., Valkhof M., Renner W., Leitner C., Olipitz W., Pfeilstocker M., Tinchon C., Emberger W., Linkesch W., Touw I. P., Sill H., 2005. A functional single-nucleotide polymorphism of the G-CSF receptor gene predisposes individuals to high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 105: 3731-3736.
<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/reprint/105/9/3731>
- Woodard E. & Snedeker S. M., 2001. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Breast Cancer Risk. <http://envirocancer.cornell.edu/factsheet/general/fs41.pah.pdf>
- Woodroffe R., Thirgood S. & Rabinowitz A. (eds), 2005. *People and Wildlife, Conflict or Coexistence?* Cambridge Univ. Press, New York.
- Woodruff T. J., Axelrad D., Kyle A. D., Nweke O., Miller G. G., Hurley B. J., 2007. Trends in Environmentally Related Childhood Illnesses. *Pediatrics* 113: 1133-1140; DOI: 10.1542/peds.113.4.S1.1133. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/113/4/S1/1133>
- Worthman C. M. 1990. Socioendocrinology: key to a fundamental synergy. In: Ziegler TE, Bercovich FB, editors. *Socioendocrinology of primate reproduction*. New York: Wiley-Liss. p 187–212. Nach Worthman C. M. & Kuzara J., 2005. Life History and the Early Origins of Health Differentials. *American Journal of Human Biology* 17: 95-112.
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/109859441/PDFSTART>
- Worthman C. M. & Kuzara J., 2005. Life History and the Early Origins of Health Differentials. *American Journal of Human Biology* 17: 95-112.
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/109859441/PDFSTART>
- Wray G. A., 2003. Transcriptional regulation and the evolution of development. *Int J Dev Biol*. 47: 675-684. http://www.unige.ch/~galliot/PHP/Wray_2003.pdf. Nach Haslberger A., Varga F., Karlic H., 2006. Recursive causality in evolution: A model for epigenetic mechanisms in cancer development. *Med Hypotheses*. 67: 1448-1454.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=16844314
- Yarden Y., 2006. The epidermal growth factor receptor family – basic understanding for regulation of tumour cell growth. *Genomics for Health*, 1st International Conference of the Austrian Genome Research Programme GEN-AU, October 15-18th, 2006, Vienna.
- Ying A. K., Hassanain H. H., Roos C. M., Smiraglia D. J., Issa J. J., Michler R. E., Caligiuri M., Plass C., Goldschmidt-Clermont P. J., 2000. Methylation of the estrogen receptor-alpha gene promoter is selectively increased in proliferating human aortic smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 46: 172-179.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10727665. Nach Horsthemke B., 2005. Epimutationen bei menschlichen Erkrankungen. *medizinische genetik* 3: 286-291.
- Yonaha M., Saito M., Sagai M., 1983. Stimulation of lipid peroxidation by methyl mercury in rats. *Life Sci* 32: 1507–1514. Nach Li Z., Dong T., Pröschel C., Noble M., 2007. Chemically Diverse Toxicants Converge on Fyn and c-Cbl to Disrupt Precursor Cell Function. *PLoS Biology* 5: 0212-0231.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1790953&blobtype=pdf>

Zahm S. H. & Ward M. H., 1998. Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect* 106 Suppl 3: 893-908. Nach Wigle D. T., 2005. Canadian Cancer Society. *Insight On Cancer – environmental exposures and cancer.*

<http://www.cancercare.on.ca/documents/InsightOnCancer-Environmental05.pdf#search=%22%20%22InsightOnCancer%22%22>

Zanobetti A., Schwartz J., Gold D., 2000. Are there sensitive subgroups for the effects of airborne particles? *Environ Health Perspect* 108: 841–845. Nach Geller A. M. & Zenick H., 2005. U.S. Environmental Protection Agency. *Aging and the Environment: A Research Framework.* <http://ehp.niehs.nih.gov/members/2005/7569/7569.pdf>

Zawia N. H. & Basha M. R., 2005. Environmental Risk Factors and the Developmental Basis for Alzheimer's Disease. *Reviews in the Neurosciences* 16: 325-337.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16519009?dopt=Abstract>

Zones J. S., 2000. Profits from Pain: The Political Economy of Breast Cancer. In *Breast Cancer: Society Shapes an Epidemic*, edited by Anne S. Kasper and Susan J. Ferguson. New York, NY: St. Martin's. Nach Dauvergne P., 2005. *Cancer and Global Environmental Politics: Proposing a New Research Agenda.* *Global Environmental Politics* 5: 6-13. http://www.politics.ubc.ca/fileadmin/template/main/images/departments/poli_sci/Faculty/dauvergne/DauvergneCancerResearch.pdf

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Sequenzkartierung mit differentieller DNA-Methylierung zwischen MZ Zwillingen mittels AIMS [Fraga et al., 2005]. http://www.pnas.org/content/102/30/10604.full.pdf+html	16
Abbildung 2	DNA-Methylierung beim Chromosom 1 im Vergleich [Fraga et al., 2005]. http://www.pnas.org/content/102/30/10604.full.pdf+html	17
Abbildung 3	Vererbung und Penetranz bei typischen Genen, welche für Karzinogenese prädisponieren [Axilbund, 2005]. http://www.dartmouth.edu/~ethics/2005/ppt/AXILBUND.ppt#3	29
Abbildung 4	Möglichkeiten und Grenzen von Testmethoden zum Auffinden genetischer Risikofaktoren am Beispiel Brustkrebs [Axilbund, 2005]. http://www.dartmouth.edu/~ethics/2005/ppt/AXILBUND.ppt#3	30
Abbildung 5	Lenkmechanismen der Ökosysteme [Haslberger, 2006; nach Millennium Ecosystem Assessment]	38
Abbildung 6	Interaktionen von Umweltfaktoren, Global Change und Gesundheitseinflüssen [McMichael, 2006]	41
Abbildung 7	Lifestyle- und Ernährungseinflüsse auf die Entwicklung von Karzinomen [WHO, 2003]. http://www.who.int/dietphysicalactivity/media/en/gsfcs_cancer.pdf	45
Abbildung 8	Die Wechselbeziehungen zwischen “environmental health”, Exposition und zusätzlicher Ursachen der Variabilität während des Alterns charakterisieren in groben Zügen das beabsichtigte Forschungsausmaß bzgl. gesundheitlicher Folgen von Umweltschadstoffen für ältere Menschen [Geller & Zenick, 2005]. http://ehp.niehs.nih.gov/members/2005/7569/7569.pdf	46
Abbildung 9	Man schätzt, dass unzureichende Ernährung in Zusammenhang steht mit etwa 54 % aller Todesfälle bei Kindern unter fünf Jahren [WHO, 2003b]. http://www.who.int/phe/children/en/cehindic.pdf	47
Abbildung 10	Strukturmodell der WHO-EHI [Briggs et al., 1996]	51
Abbildung 11	Die Gesundheit des Menschen als Funktion der Wechselbeziehung zwischen Genom und Umwelt [Wilson & Olden, 2004]. http://molinterv.aspetjournals.org/cgi/reprint/4/3/147	52
Abbildung 12	Verschiedene Modelle von Dosis-Wirkungs-Kurven [Flynn & MacGregor, 2002]. http://www.belleonline.com/newsletters/volume11/vol11-1.pdf	54
Abbildung 13	Genetische und Epigenetische Regulation [Strohman, 2003]. http://www.cswe.org/publications/jswe/03-2strohman.htm	64

- Abbildung 14 Mechanismen epigenetischer Regelung: Methylierung und Histonmodifikation.
<http://universe-review.ca/I10-33-epigenetic.jpg> 65
- Abbildung 15 Methylierungsweg zur Produktion von S-Adenosylmethionin (SAM), für die Methylierung von DNA und Histonen [Van den Veyver, 2002].
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12055346 71
- Abbildung 16 Avy PS1A-Methylierung als Funktion von Gewebetyp und Alter des Tieres [Waterland & Jirtle, 2004].
http://www.geneimprint.com/media/pdfs/14698016_fulltext.pdf 72
- Abbildung 17 Riedls systembiologisches Konzept der rekursiven Kausalität [Riedl, 1978] 80
- Abbildung 18 Zusammenhang zwischen biologischer Evolution und Onkologie [Riedl, 1978] 81
- Abbildung 19 Zusammenfassung eines epigenetischen Systems [Strohman, 2003].
<http://www.cswe.org/publications/jswe/03-2strohman.htm> 82
- Abbildung 20 Aus Daten über biologische Systeme oder Subsysteme sowie aus dem Wissen über die Funktion und die Zusammenhänge im betrachteten biologischen System wird ein mathematisches Modell des Systems entwickelt [Reiß, 2002].
<http://www.bmbf.de/pub/systembiologie.pdf> 85
- Abbildung 21 Prozentmäßiger Anteil an Krebserkrankungen, der dieser Einschätzung zufolge erblich ist [Axilbund, 2005].
<http://www.dartmouth.edu/~ethics/new-location.html> 101
- Abbildung 22 Der Stellenwert genetischer Mutationen bei der Entstehung von Brustkrebs [Warren & Devine, 2003].
<http://envirocancer.cornell.edu/factsheet/General/fs48.inheritance.pdf> 102
- Abbildung 23 Der Einfluss von Genmutationen auf Brustkrebs [Axilbund, 2005].
<http://www.dartmouth.edu/~ethics/new-location.html> 103
- Abbildung 24 Die Entwicklung des Körpergewichtes sowie die Entstehung von Übergewicht werden durch die Wechselwirkung exogener Umweltfaktoren mit genetischen Faktoren beeinflusst [Institut für Ernährungsphysiologie, 2003]. <http://www.food-monitor.de/docs/jahresber/bfel/2003/Jahresbericht-2003-BFEL-Teil6.pdf> 111

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Agenda der Genomforscher für das 21. Jahrhundert und die vielfältigen Forschungsaufgaben, die auf die Wissenschaft zukommen [Wolf, 2002]. http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2002/p02-202.pdf	23
Tabelle 2	Umwelteinflüsse und deren gesundheitliche Folgen. [zusammengestellt aus Millennium Assessment, 2006, und WHO, 2006]	36
Tabelle 3	Ernährung und Gesundheit	42
Tabelle 4	Ernährung und Krebs	43

Umfrage: Auswertung der Antworten

Es wurde eine Umfrage gemacht mit der Intention, die Einstellungen von SchülerInnen zum Thema Umwelt, Gesundheit und Genetik zu erheben. Anhand von 12 Fragen sollte festgestellt werden, ob es Tendenzen gibt, Krankheitsursachen eher im genetischen Erbmateriale oder eher in Umwelteinflüssen zu sehen. Der Großteil der Schüler war zwischen 14 und 19 Jahre alt. Insgesamt konnten 538 Fragebögen ausgewertet werden.

Beschreibung des Fragebogens:

Der Fragebogen enthielt 12 Aussagen, von denen sich sechs auf den Schwerpunkt genetische Disposition (Aussagen 1, 4, 6, 8, 10, und 12) und fünf auf den Schwerpunkt Umwelteinflüsse (Aussagen 2, 5, 7, 9 und 11) verteilten. Anhand einer Frage (Nr. 3) sollte eruiert werden, ob der Unterschied zwischen „erblich“ und „genetisch bedingt“ bekannt ist.

Die Kategorien wurden wie folgt benannt:

Aussage	1	gen. Veranlagung
„	2	Lebensweise
„	3	erblich / gen.bedingt
„	4	Alkoholismus
„	5	Schadstoffe
„	6	Krebs
„	7	Depression
„	8	Aggression
„	9	Bewegung
„	10	Genetest
„	11	Umweltpolitik
„	12	gen. Forschung

Die Ankreuzmöglichkeiten reichten von „völlig falsch“ bis „völlig richtig“ bzw. „weiss nicht“ und wurden codiert mit:

völlig falsch	1
ziemlich falsch	2
unentschieden	3
ziemlich richtig	4
völlig richtig	5
weiss nicht	6

Der Fragebogen wurde, nachdem die Befragung schon angelaufen war, zweimal abgeändert. Bei der ersten Version, die an der FH ausgeteilt wurde, gab es die Fragen 3 (erblich/gen. bedingt) und 11 (Umweltpolitik) nicht, wofür jeweils eine 7 eingetragen wurde. Zusätzlich war die Aussage bzgl. Alkoholismus wie folgt formuliert: „Alkoholismus entsteht aufgrund von Einflüssen aus dem familiären Umfeld, Freundeskreis etc.“ Ab der Fragebogenversion 2 war diese Aussage von einer Aussage mit Umwelttendenz zu einer mit genetisch-bedingt-Tendenz umformuliert: „Alkoholismus ist erblich. Vorsorgemaßnahmen und Rehabilitation sind daher wenig sinnvoll.“ Um die Aussagen in der Auswertung beibehalten zu können, wurden jene, die mit „ziemlich falsch“ angekreuzt waren als „ziemlich richtig“ usw. eingetragen, obwohl das korrekte Gegenteil der Aussage „Alkoholismus entsteht nicht aufgrund von Einflüssen aus dem familiären Umfeld, Freundeskreis etc.“ gelautet hätte, was zu Verzerrungen bei der Auswertung (siehe später) geführt haben kann. Aussage 5 wurde ebenfalls um-

gepolt von „Depression hat einen stark erblichen und eher wenig Umwelt-Einfluss.“ auf „Depression hat einen eher wenig erblichen, aber starken Bezug zur Umwelt und dem sozialen Umfeld.“ Die Aussage 3 („Eine Krankheit kann zwar nicht erblich, aber dennoch genetisch bedingt sein.“) gab es auch bei Fragebogenversion 2 nicht, wofür eine 8 eingetragen wurde. Den FH-StudentInnen und den SchülerInnen des BORG, der HAK und einem Teil der HLW-SchülerInnen wurde so Aussage 3 nicht vorgelegt. Insgesamt wurde diese Aussage anhand von 211 Fragebögen (39,2%) ausgewertet. Die Frage 11 („In Zukunft wird es der Umwelt- und Sozialpolitik gelingen, die meisten unserer gesundheitlichen Probleme zu lösen.“) fehlte in 101 (18,8%) Fragebögen, 437 (81,2%) Antworten wurden ausgewertet.

Als missing value für nicht beantwortete Fragen wurde 999 eingesetzt. In der Fragebogenversion 1 fehlten die Kästchen zum Ankreuzen bei der Frage 5 („Depression hat einen stark erblichen und eher wenig Umwelt-Einfluss.“), weshalb hier bei Nicht-Beantwortung 998 eingesetzt wurde. Für „Kommentare und Anregungen“ wurde 0 für „kein Kommentar“ und 1 für „Kommentar abgegeben“ verwendet. Die Kommentare wurden im Anhang dokumentiert.

Die Schultypen wurden wie folgt codiert:

FH	0
BORG	1
HTL	2
HAK	3
AHS	4
HLW	5

Die Altersgruppen wurden unterteilt in jüngere (< 17 Jahre) und ältere Schüler (≥ 17 Jahre). Das Geschlecht wurde mit 0 für „männlich“ und 1 für „weiblich“ codiert.

Die Unterteilung der Berufe erfolgte in die Gruppen „Eltern sind Akademiker“ bzw. „Nicht-Akademiker“ mit folgender Codierung:

beide Elternteile sind Akademiker	1
Vater ist Akademiker	2
Mutter ist Akademikerin	3
beide Elternteile sind Nicht-Akademiker	4

Bei der weiteren Auswertung wurden die Codes 1, 2 und 3 zusammengefasst in „Mindestens ein Elternteil ist Akademiker“ und Code 4 bleibt für „Eltern sind Nicht-Akademiker“.

Genetikunterricht in den verschiedenen Schultypen:

Im Biologie-Lehrplan ist in den Schultypen AHS, BORG und HLW Genetik im letzten Jahrgang vorgesehen. In den Handelsakademien wird Genetik in der 3. und 4. Klasse unterrichtet. In der HTL Braunau wird von sechs Ausbildungszweigen, in jenem mit Schwerpunkt „Bionik“ Gentechnik unterrichtet. Weder die Lehrpläne der Hauptschule noch der AHS-Unterstufe enthalten Genetikunterricht, weshalb die jüngeren SchülerInnen (bis ca. 17 Jahre) über – zumindest aus dem schulischen Bereich – keine Genetikkenntnisse verfügen dürften.

Methodik:

Die Befragung wurde an fünf verschiedenen Schultypen (AHS, BORG, HLW, HTL, HAK) und einer Fachhochschule von Ende Jänner bis Anfang März 2007 durchgeführt. Die Möglichkeit einer Umfrage wurde jeweils mit der Schuldirektion abgesprochen, und die Fragebögen wurden an Lehrer – von denen die meisten Biologie unterrichteten – weitergeleitet, die in ihrer Unterrichtsstunde die Fragebögen an die Schüler austeilten.

Statistische Auswertung:

Es wurde ein Codierungsbogen vorbereitet, dh auf einem leeren Fragebogen wurden den einzelnen Aussagen und Antwortmöglichkeiten Zahlen zugewiesen. Anhand dieser Codierung wurden die Daten in eine Microsoft Excel-Datei eingegeben – die einzelnen Variablen (Aussagen und Antwortalternativen) in die Spalten der Tabelle, und jede Zeile war für einen Fragebogen (Umfrageteilnehmer) vorgesehen.

Anschließend wurden die Daten im Programm SPSS 15.0 für Windows statistisch ausgewertet. Es wurden Häufigkeitstabellen erstellt, Mittelwerte ausgerechnet und ANOVA, t-Tests und Chi²-Tests eingesetzt, um Gruppenvergleiche bezüglich der Aussagen mit Umwelt- und genetisch bedingt-Tendenz, jüngeren und älteren SchülerInnen, Schultypen und Schülern und SchülerInnen durchzuführen. Um zu klären, ob inhaltlich zusammenhängende Aussagen signifikante Korrelationen aufwiesen, wurden Kreuztabellen und eine Korrelationsmatrix gerechnet.

Auswertungsergebnisse

Bei den Variablen wurden die Werte ab 6 „fehlend“ gesetzt, da diese keine Aussage zur Bewertung beinhalten und daher bei den t-Tests nicht mitberechnet werden dürfen.

Die niedrige Anzahl der für die Auswertung gültigen Aussagen zu „erblich/gen.bedingt“ (211) ergibt sich vorwiegend aus dem Umstand, dass diese Frage erst der Fragebogenversion 3 hinzugefügt wurde. Von den FH-StudentInnen und den SchülerInnen des BORG, der HAK und einem Teil der HLW-SchülerInnen wurde sie nicht beantwortet. Allein dadurch fehlten 290 Antworten. Die Anzahl zur Aussage „Aggression“ (370) kam durch 166 „weiss nicht“-Antworten von 168 fehlenden Werten zustande. Auch bei anderen Aussagen enthielten die fehlenden Werte zum Großteil „weiss nicht“-Antworten: „Schadstoffe“ 97 von 103, „Krebs“ 76 von 77, „Gentest“ 106 von 107, „Umweltpolitik“ 74 von 101 (bei 25 Fragebögen war „Umweltpolitik“ noch nicht enthalten), „gen. Forschung“ 65 von 68.

Statistiken

	gen. Veranlagung	Lebensweise	Erblich/gen. bedingt	Alkoholismus	Schadstoffe	Krebs	Depression	Aggression	Bewegung	Gentest	Umweltpolitik	gen. Forsch.
N: Gültig	507	536	211	515	435	461	497	370	525	431	437	470
Fehlend	31	2	327	23	103	77	41	168	13	107	101	68

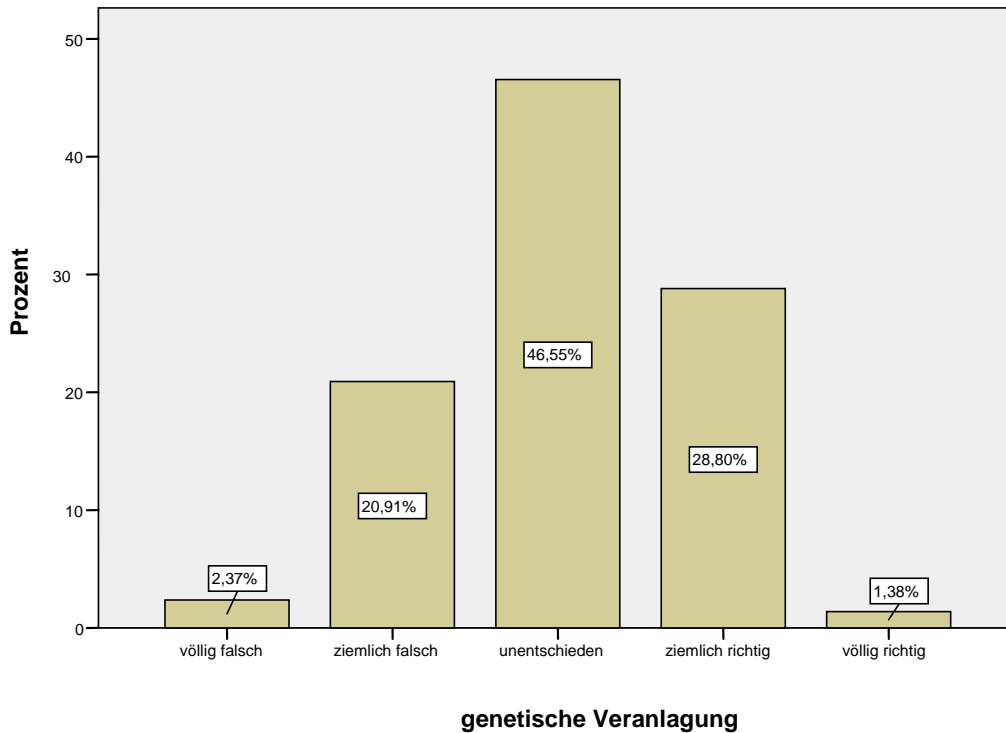
Die 12 Aussagen im Detail:

Die Beschreibung der Aussagen im Detail erfolgt anhand von Häufigkeitsauszählungen.

1. Aussage: „Die meisten Krankheiten lassen sich auf genetische Veranlagung zurückführen.“

Mit „unentschieden“ wurde die Frage von 46,55% (236) beantwortet. 28,80% (146) entfielen auf „ziemlich richtig“, 20,91% (106) auf „ziemlich falsch“, 2,37% (12) auf „völlig falsch“ und 1,38% (7) auf „völlig richtig“. Die SchülerInnen waren sich bei dieser Frage sehr unsicher. Die Antworten schwankten um einen hohen Anteil von „unentschieden“. Von denjenigen, die dieser Aussage zustimmten oder sich von ihr distanzieren, überwog der Anteil der „richtig“-Antworten mit 30,18% im Vergleich zu den „falsch-Antworten“ mit 23,28%.

1. Die meisten Krankheiten lassen sich auf genetische Veranlagung zurückführen.



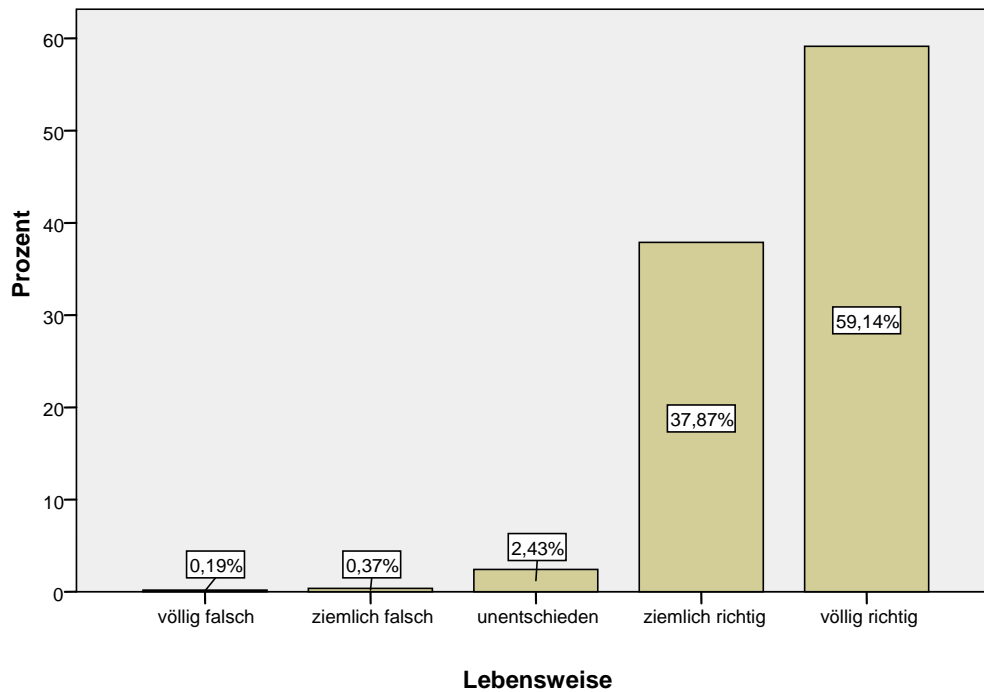
genetische Veranlagung

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1 völlig falsch	12	2,2	2,4	2,4
	2 ziemlich falsch	106	19,7	20,9	23,3
	3 unentschieden	236	43,9	46,5	69,8
	4 ziemlich richtig	146	27,1	28,8	98,6
	5 völlig richtig	7	1,3	1,4	100,0
Gesamt		507	94,2	100,0	
Fehlend	6 weiss nicht	31	5,8		
Gesamt		538	100,0		

2. Aussage: „Die Erhaltung der Gesundheit lässt sich durch eine gesunde Lebensweise (z. B. Nicht-Rauchen, gesunde Ernährung, Sport) fördern.“

59,14% (317) antworteten mit „völlig richtig“, 37,87% (203) mit „ziemlich richtig“, nur 2,43% (13) mit „unentschieden“, 0,37% mit „ziemlich falsch“ (2) und 0,19% (1) mit „völlig falsch“. Diese Aussage wurde kaum angezweifelt – die individuelle Lebensweise hat Einfluss auf die Gesundheit.

2. Die Erhaltung der Gesundheit lässt sich durch eine gesunde Lebensweise (z. B. Nicht-Rauchen, gesunde Ernährung, Sport) fördern.



Lebensweise

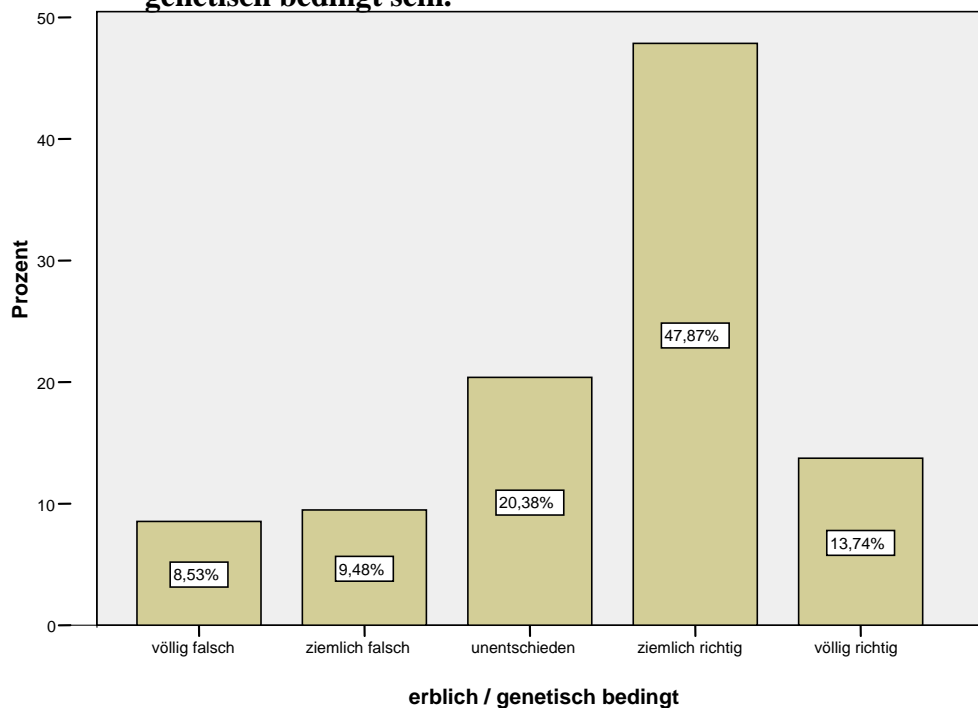
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1 völlig falsch	1	,2	,2	,2
	2 ziemlich falsch	2	,4	,4	,6
	3 unentschieden	13	2,4	2,4	3,0
	4 ziemlich richtig	203	37,7	37,9	40,9
	5 völlig richtig	317	58,9	59,1	100,0
Gesamt		536	99,6	100,0	
Fehlend	6 weiss nicht	2	,4		
Gesamt		538	100,0		

3. Aussage: „Eine Krankheit kann zwar nicht erblich, aber dennoch genetisch bedingt sein.“

47,87% (101) entschieden sich für „ziemlich richtig“, 13,74% (29) für „völlig richtig“. 20,38% (43) antworteten mit „unentschieden“, 9,48% (20) mit „ziemlich falsch“ und 8,53% (18) mit „völlig falsch“. Bei mehr als der Hälfte der SchülerInnen (61,61% „richtig“-Antworten) dürfte bekannt sein, dass Krankheiten auch ohne erbliche Ursache durch Änderungen in der DNA hervorgerufen werden können. Dieser entscheidende Unterschied legt klar, dass genetisch bedingte Krankheiten auch durch Einflüsse aus der Umwelt entstehen können.

Die Variablen 7 und 8 stehen für die Fragebogenversionen 1 und 2, in denen die Aussage „erblich / gen.bedingt“ noch nicht enthalten war. Deshalb wurden für die Berechnung der gültigen Prozentwerte bei 327 fehlenden Werten – darunter 37 (6,9%) „weiss nicht“-Antworten – nur 211 (39,2%) Aussagen herangezogen.

3. Eine Krankheit kann zwar nicht erblich, aber dennoch genetisch bedingt sein.



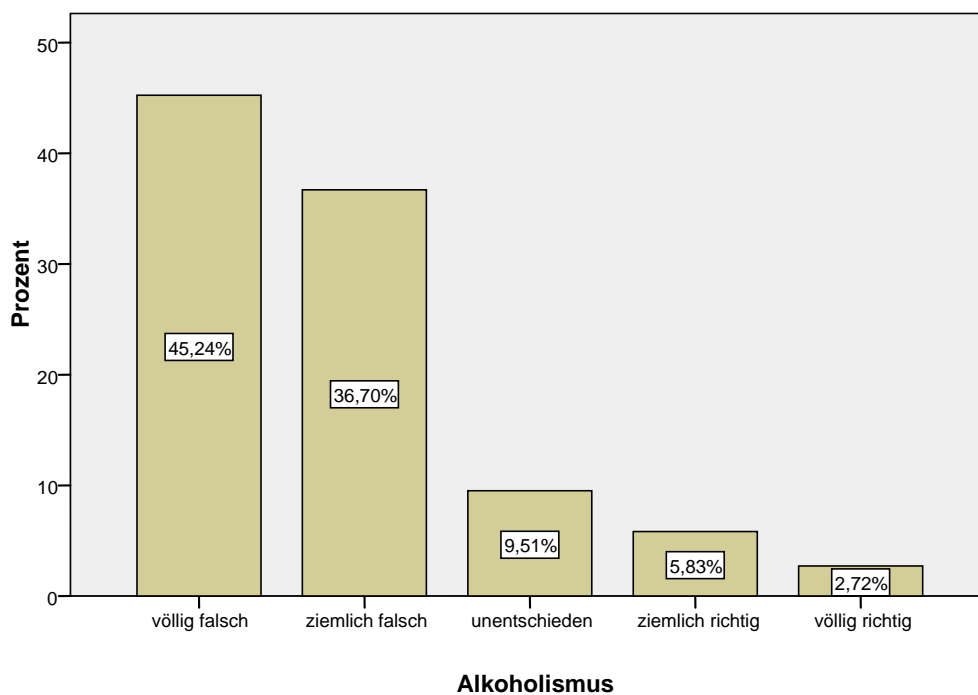
erblich / genetisch bedingt

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1 völlig falsch	18	3,3	8,5	8,5
	2 ziemlich falsch	20	3,7	9,5	18,0
	3 unentschieden	43	8,0	20,4	38,4
	4 ziemlich richtig	101	18,8	47,9	86,3
	5 völlig richtig	29	5,4	13,7	100,0
	Gesamt	211	39,2	100,0	
Fehlend	6 weiss nicht	37	6,9		
	7	25	4,6		
	8	265	49,3		
	Gesamt	327	60,8		
Gesamt	538	100,0			

4. Aussage: „Alkoholismus ist erblich. Vorsorgemaßnahmen und Rehabilitation sind daher wenig sinnvoll.“

Die „falsch“-Antworten überwogen mit 45,24% (233) für „völlig falsch“ und 36,70% (189) für „ziemlich falsch“. 9,51% (49) waren unentschieden. 5,83% (30) antworteten mit „ziemlich richtig“, 2,72% (14) mit „völlig richtig“. Die eindeutige Absage könnte noch durch den Zusatz, dass Vorsorgemaßnahmen und Rehabilitation wenig sinnvoll sind, verstärkt worden sein. Es scheint, dass dem Alkoholismus wie auch der Depression und aggressivem Verhalten (siehe Aussagen 7 und 8) als Persönlichkeitseigenschaften geringere Erblichkeit und größere Abhängigkeit von der sozialen Umwelt – Milieu und Vorbildfunktion durch Eltern, Freundeskreis oder Medien – zugeschrieben wird.

4. Alkoholismus ist erblich. Vorsorgemaßnahmen und Rehabilitation sind daher wenig sinnvoll.



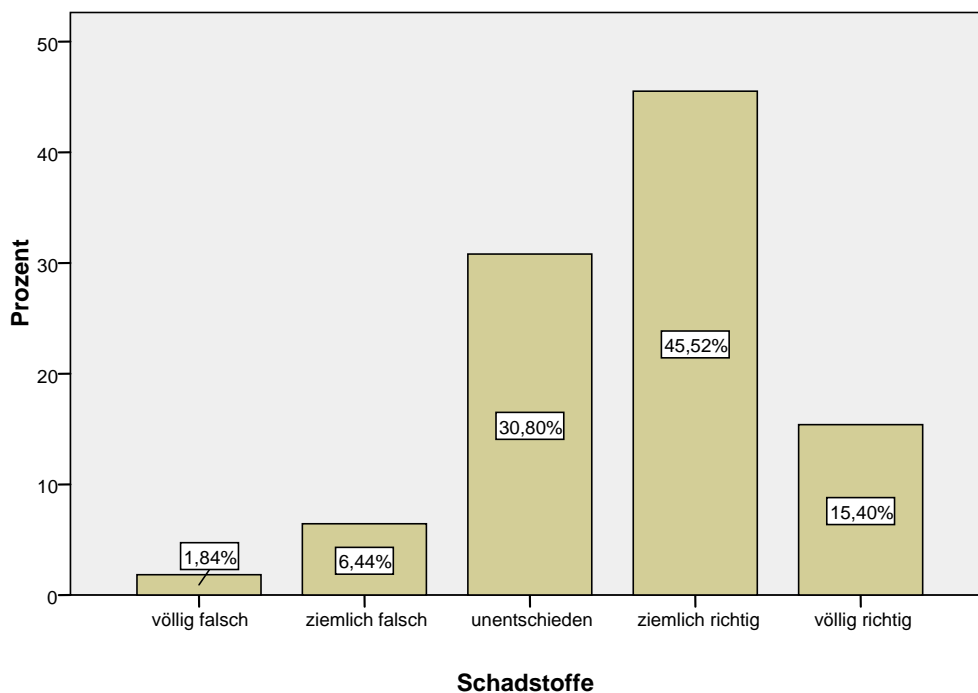
Alkoholismus

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1 völlig falsch	233	43,3	45,2	45,2
	2 ziemlich falsch	189	35,1	36,7	81,9
	3 unentschieden	49	9,1	9,5	91,5
	4 ziemlich richtig	30	5,6	5,8	97,3
	5 völlig richtig	14	2,6	2,7	100,0
Gesamt		515	95,7	100,0	
Fehlend	6 weiss nicht	23	4,3		
Gesamt		538	100,0		

5. Aussage: „Das Einbringen von Schadstoffen (Pestiziden, Schwermetallen etc.) in Umweltgüter wie Wasser, Boden, Luft gefährdet die Gesundheit mehr als krankheitsdisponierende, genetische Anlagen.“

Als „ziemlich richtig“ befanden 45,52% (198) diese Aussage, 15,40% (67) als „völlig richtig“. 30,80% (134) beantworteten mit „unentschieden“, 18,0% (97) mit „weiss nicht“, 6,44% (28) mit „ziemlich falsch“ und 1,84% (8) mit „völlig falsch“. Die Mehrzahl der SchülerInnen (60,92%) bestätigte diese Aussage. Der Unsicherheitsfaktor von 48,80% könnte unter Umständen auf die Formulierung „mehr als krankheitsdisponierende, genetische Anlagen“ zurückzuführen sein. Aus einem SchülerInnen-Kommentar ging hervor, dass das Wort „krankheitsdisponierend“ nicht verstanden worden war.

5. Das Einbringen von Schadstoffen (Pestiziden, Schwermetallen etc.) in Umweltgüter wie Wasser, Boden, Luft gefährdet die Gesundheit mehr als krankheitsdisponierende, genetische Anlagen.



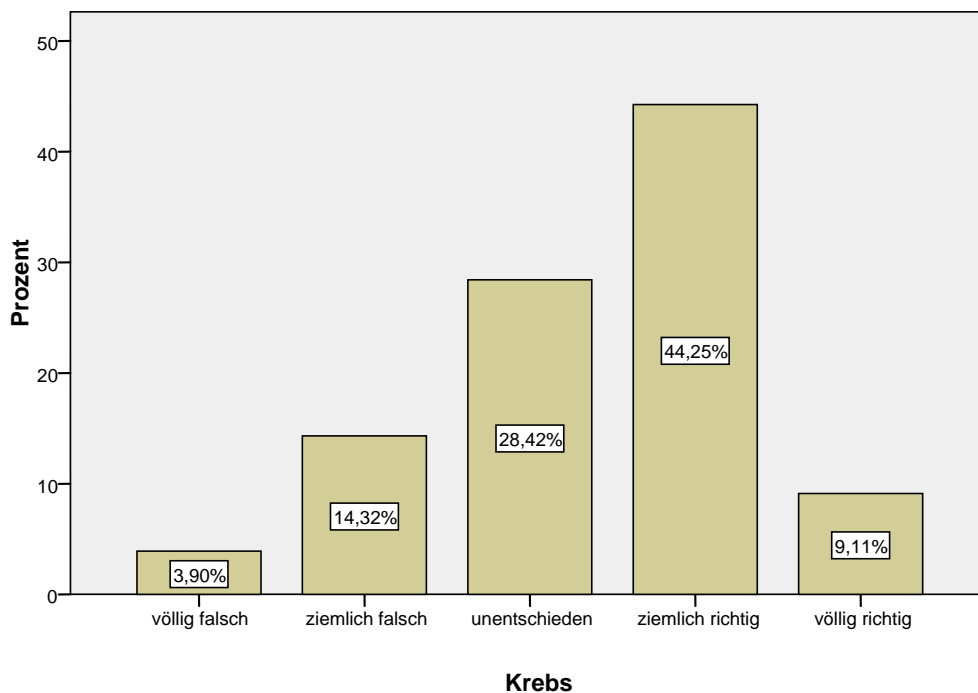
Schadstoffe

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1 völlig falsch	8	1,5	1,8	1,8
	2 ziemlich falsch	28	5,2	6,4	8,3
	3 unentschieden	134	24,9	30,8	39,1
	4 ziemlich richtig	198	36,8	45,5	84,6
	5 völlig richtig	67	12,5	15,4	100,0
Gesamt		435	80,9	100,0	
Fehlend	6 weiss nicht	97	18,0		
	999	6	1,1		
Gesamt		103	19,1		
Gesamt		538	100,0		

6. Aussage: „Krebsarten wie Brust- oder Prostatakrebs sind vorwiegend genetisch veranlagt.“

44,25% (204) antworteten mit „ziemlich richtig“, 9,11% (42) mit „völlig richtig“. 28,42% (131) waren unentschieden und 14,1% (76) kreuzten „weiss nicht“ an. Für „ziemlich falsch“ hielten diese Aussage 14,32% (66) und 3,90% (18) für „völlig falsch“. Mehr als die Hälfte (53,36%) hielten dies für richtig, was die Erfahrung widerspiegelt, dass allgemeine Schätzungen den Anteil der genetischen Veranlagung von Krebsarten wie z. B. Brustkrebs bei 50 – 70% ansetzen. Der tatsächliche Anteil für Brustkrebs liegt bei ca. 5% [Haslberger, 2007].

6. Krebsarten wie Brust- oder Prostatakrebs sind vorwiegend genetisch veranlagt.



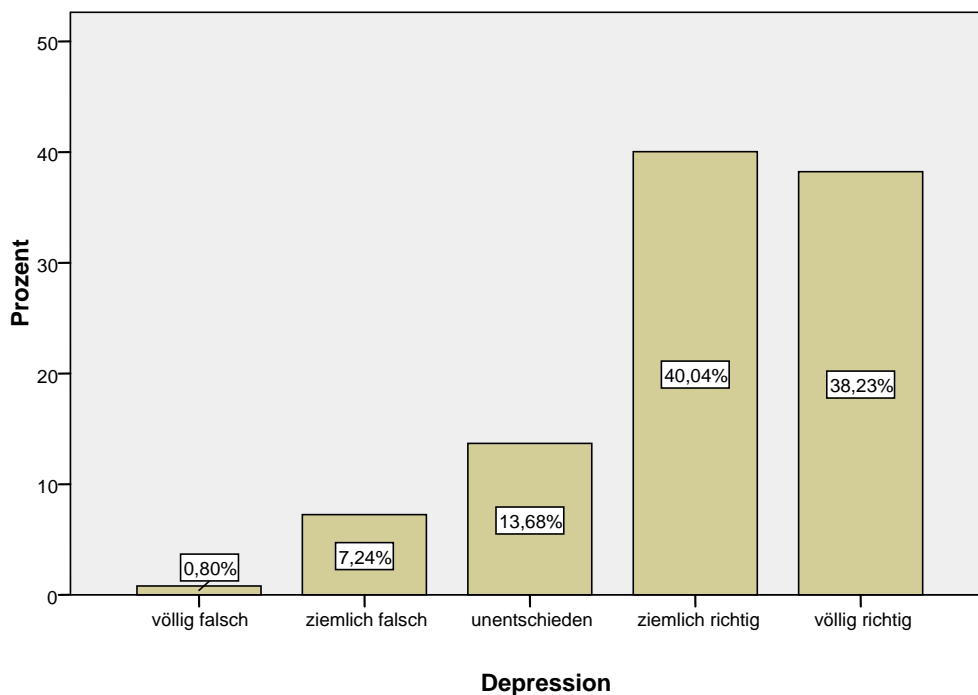
Krebs

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1 völlig falsch	18	3,3	3,9	3,9
	2 ziemlich falsch	66	12,3	14,3	18,2
	3 unentschieden	131	24,3	28,4	46,6
	4 ziemlich richtig	204	37,9	44,3	90,9
	5 völlig richtig	42	7,8	9,1	100,0
Gesamt		461	85,7	100,0	
Fehlend	6 weiss nicht	76	14,1		
	999	1	,2		
	Gesamt	77	14,3		
Gesamt		538	100,0		

7. Aussage: „Depression hat einen eher wenig erblichen, aber starken Bezug zur Umwelt und dem sozialen Umfeld.“

Die Mehrheit stimmte dieser Aussage zu – 40,04% mit „ziemlich richtig“ (199) und 38,23% (190) mit „völlig richtig“. 13,68% (68) antworteten mit „unentschieden“, 7,24% (36) mit „ziemlich falsch“, 0,80% (4) mit „völlig falsch“ und 6,3% (34) mit „weiss nicht“. Eine überwiegende Mehrheit von 78,27% schätzte, dass Depression eher von sozialen als genetischen Faktoren bestimmt wird – ähnlich wie beim Alkoholismus. Vermutlich werden medizinisch-genetische Forschungsergebnisse in Bezug auf psychische Erkrankungen nicht so bereitwillig übernommen. Es könnte sein, dass die SchülerInnen hier ein Festgelegtsein durch genetische Veranlagung ablehnen und Selbstbestimmung und den freien Willen mehr Bedeutung beimessen.

7. Depression hat einen eher wenig erblichen, aber starken Bezug zur Umwelt und dem sozialen Umfeld.



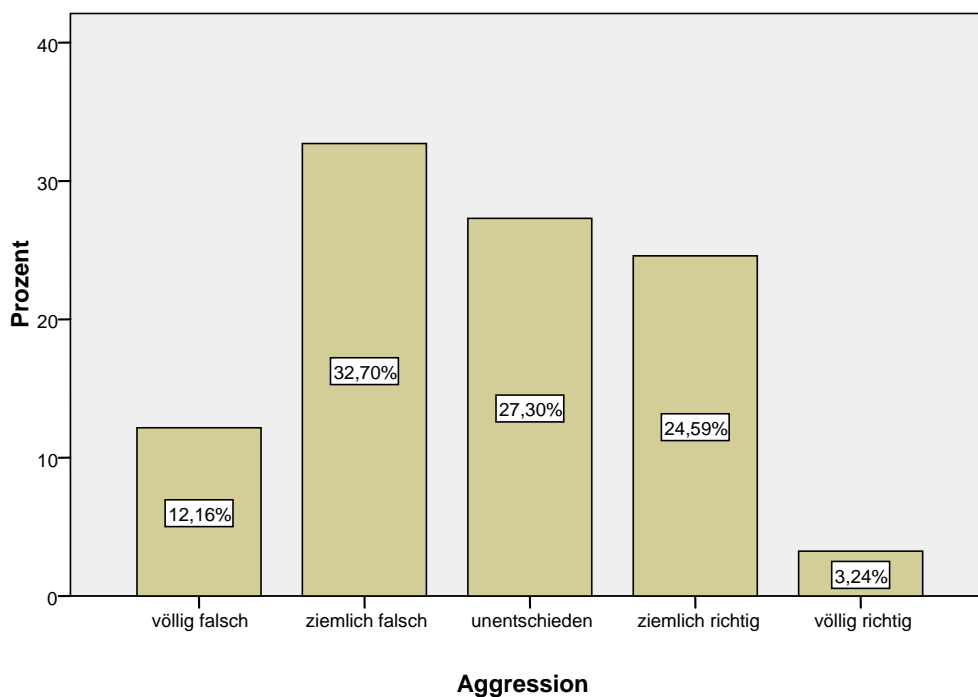
Depression

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1 völlig falsch	4	,7	,8	,8
	2 ziemlich falsch	36	6,7	7,2	8,0
	3 unentschieden	68	12,6	13,7	21,7
	4 ziemlich richtig	199	37,0	40,0	61,8
	5 völlig richtig	190	35,3	38,2	100,0
Gesamt		497	92,4	100,0	
Fehlend	6 weiss nicht	34	6,3		
	998	4	,7		
	999	3	,6		
	Gesamt	41	7,6		
Gesamt		538	100,0		

8. Aussage: „Für die Neigung zu aggressivem Verhalten ist besonders eine Variante eines Gens verantwortlich.“

Diese Aussage hielten 32,70% (121) für „ziemlich falsch“, 24,59% (91) für „ziemlich richtig“. 27,30% (101) kreuzten „unentschieden“ an und 30,9% (166) „weiss nicht“. 12,16% (45) wählten „völlig falsch“ und 3,24% (12) „völlig richtig“. Den Genen wurde mit 44,86% „falsch“-Antworten weniger Bestimmungsrecht über eine Charaktereigenschaft wie Aggression zugesprochen als Einflüssen aus der sozialen Umwelt. Mehr als die Hälfte der Schülerinnen (58,20%) verhielt sich dieser Aussage gegenüber zurückhaltend, dh sie wählten „unentschieden“ oder „weiss nicht“. Aber auch der Anteil derjenigen, die der Variante eines Gens einen entscheidenden Einfluss zugestanden, ist mit 27,83% nicht zu vernachlässigen.

8. Für die Neigung zu aggressivem Verhalten ist besonders eine Variante eines Gens verantwortlich.



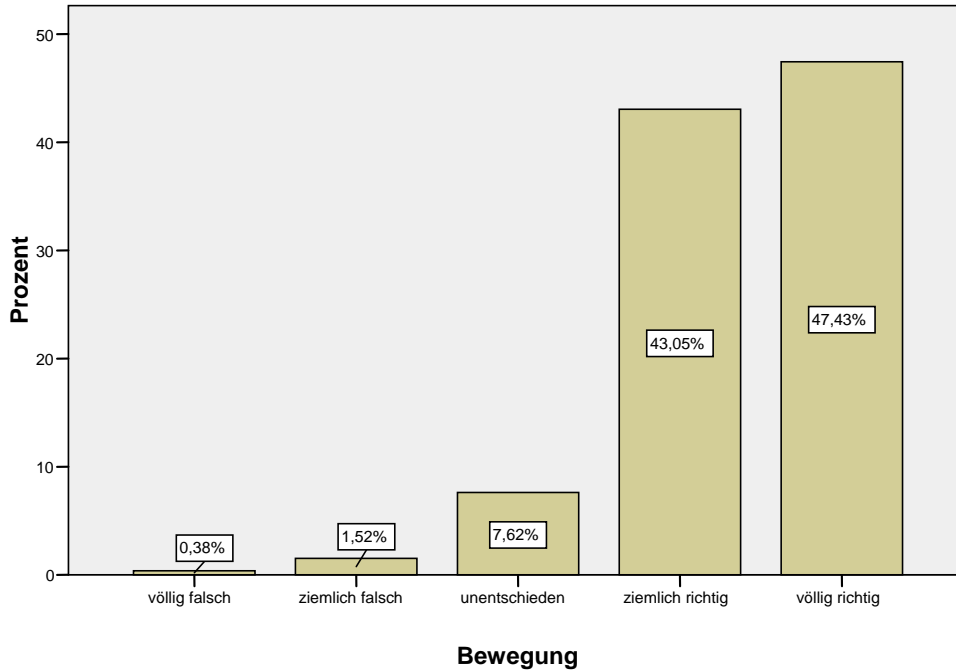
Aggression

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1 völlig falsch	45	8,4	12,2	12,2
	2 ziemlich falsch	121	22,5	32,7	44,9
	3 unentschieden	101	18,8	27,3	72,2
	4 ziemlich richtig	91	16,9	24,6	96,8
	5 völlig richtig	12	2,2	3,2	100,0
Gesamt		370	68,8	100,0	
Fehlend	6 weiss nicht	166	30,9		
	999	2	,4		
	Gesamt	168	31,2		
Gesamt		538	100,0		

9. Aussage: „Mehr Bewegung im Alltag verringert das Risiko für Herz-Kreislauf-Krankheiten, Altersdiabetes, gewisse Krebserkrankungen und Knochenschwund.“

Dieser Aussage wurde beinahe vorbehaltlos zugestimmt – 47,43% (249) mit „völlig richtig“ und 43,05% (226) mit „ziemlich richtig“. 7,62% (40) wählten „unentschieden“, 1,52% (8) „ziemlich falsch“, 0,38% (2) „völlig falsch“ und 2,4% (13) „weiss nicht“. Dass Bewegung die Gesundheit fördert, wurde so gut wie gar nicht in Frage gestellt.

9. Mehr Bewegung im Alltag verringert das Risiko für Herz-Kreislauf-Krankheiten, Altersdiabetes, gewisse Krebserkrankungen und Knochenschwund.



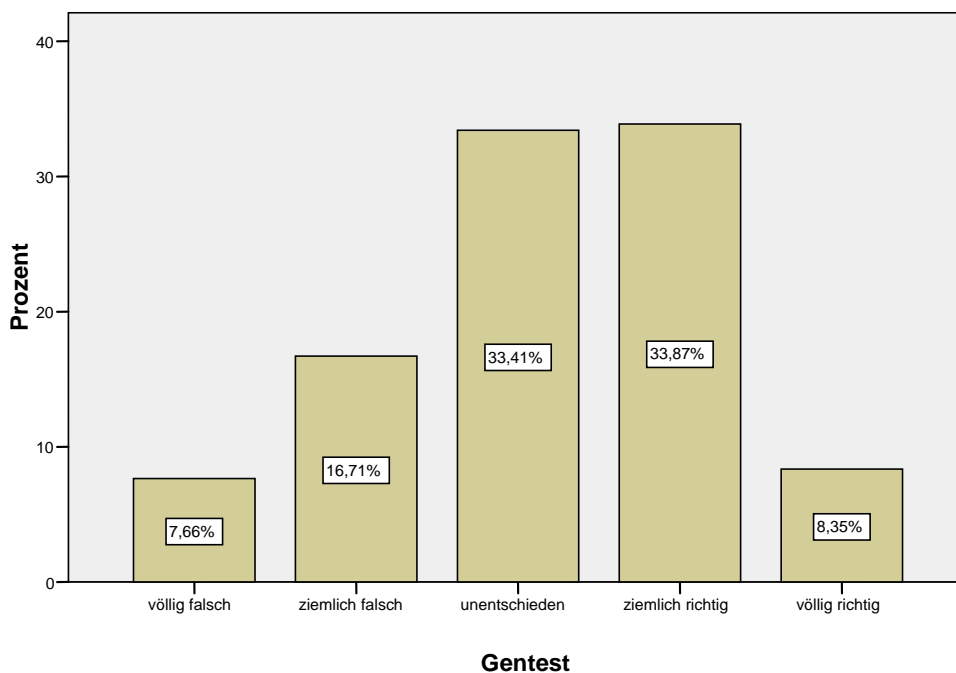
Bewegung

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 1 völlig falsch	2	,4	,4	,4
2 ziemlich falsch	8	1,5	1,5	1,9
3 unentschieden	40	7,4	7,6	9,5
4 ziemlich richtig	226	42,0	43,0	52,6
5 völlig richtig	249	46,3	47,4	100,0
Gesamt	525	97,6	100,0	
Fehlend 6 weiss nicht	13	2,4		
Gesamt	538	100,0		

10. Aussage: „Es ist zurzeit schon sinnvoll, sich einem Gentest zu unterziehen, um zu wissen, für welche Krankheiten man anfällig ist.“

33,87% (146) meinten, dies sei „ziemlich richtig“. 33,41% (144) waren unentschieden und der Anteil der „weiss nicht“-Antworten war mit 19,7% (106) relativ hoch. 16,71% (72) beantworteten mit „ziemlich falsch“, 7,66% (33) mit „völlig falsch“ und 8,35% (36) mit „völlig richtig“. 42,22% sind der Meinung, dass Krankheitsvorhersagen anhand von Gentests gemacht werden können. Der Anteil derjenigen, die „unentschieden“ oder „weiss nicht“ ankreuzten (53,11%), war relativ hoch, was erkennen lässt, dass die Komplexität des Themas Gentest die Meinungsbildung erschwert und Bedarf an Information und Orientierungshilfen besteht. Bei dieser Aussage wurde nicht konkretisiert, für welche Krankheiten oder unter welchen Umständen ein Gentest eingesetzt werden könnte. Es wurde auch nicht unterschieden zwischen prädiktiv-deterministischen Gentests, die eine mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit eine Erkrankung im späteren Leben vorhersagen, oder prädiktiv-probabilistischen Tests, wie z. B. für eine BRCA1-Mutation, die im Einzelfall jedoch keinen sicheren Hinweis auf die spätere Entstehung, den Zeitpunkt des Auftretens oder die Verlaufsform dieser Krankheit zulassen [Feuerstein & Kollek , 2000].

10. Es ist zurzeit schon sinnvoll, sich einem Gentest zu unterziehen, um zu wissen, für welche Krankheiten man anfällig ist.

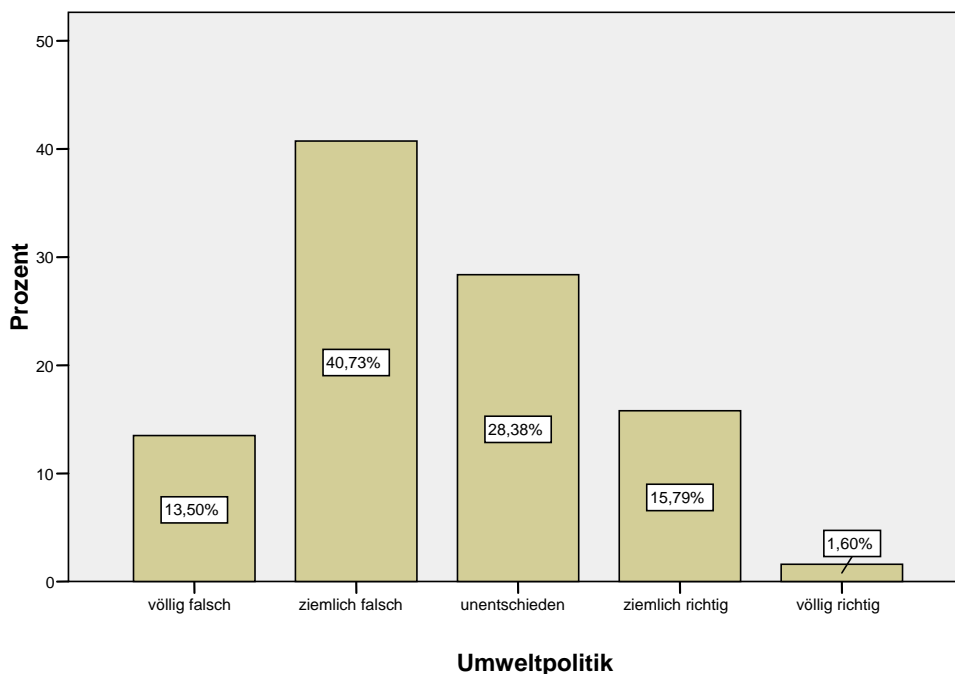


Gentest					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1 völlig falsch	33	6,1	7,7	7,7
	2 ziemlich falsch	72	13,4	16,7	24,4
	3 unentschieden	144	26,8	33,4	57,8
	4 ziemlich richtig	146	27,1	33,9	91,6
	5 völlig richtig	36	6,7	8,4	100,0
Gesamt		431	80,1	100,0	
Fehlend	6 weiss nicht	106	19,7		
	9	1	,2		
	Gesamt	107	19,9		
Gesamt		538	100,0		

11. Aussage: „In Zukunft wird es der Umwelt- und Sozialpolitik gelingen, die meisten unserer gesundheitlichen Probleme zu lösen.“

40,73% (178) hielten diese Aussage für „ziemlich falsch“ und 13,50% (59) für „völlig falsch“. 28,38% (124) beantworteten mit „unentschieden“, 13,8% (74) mit „weiss nicht“, 15,79% (69) mit „ziemlich richtig“ und 1,60% (7) mit „völlig richtig“. Das Vertrauen in die Umwelt- und Sozialpolitik in Bezug auf die Lösung gesundheitlicher Probleme und in der Folge in die öffentliche Gesundheitsvorsorge ist mit 54,23% „falsch“-Antworten eher gering. Ziemlich viele (42,18%) kreuzten „unentschieden“ oder „weiss nicht“ an. Im Gegensatz dazu bestätigten 60,92% der SchülerInnen die Aussage 5, dass Schadstoffe unsere Gesundheit gefährden, als richtig. Der Anteil der „unentschieden“- und „weiss nicht“-Antworten war auch dort mit 48,80% relativ hoch. Der Aussage zur Umwelt- und Sozialpolitik könnte evtl. auch wegen des hohen Anspruchs, „die meisten unserer gesundheitlichen Probleme in Zukunft zu lösen“ nicht zugestimmt worden sein.

11. In Zukunft wird es der Umwelt- und Sozialpolitik gelingen, die meisten unserer gesundheitlichen Probleme zu lösen.



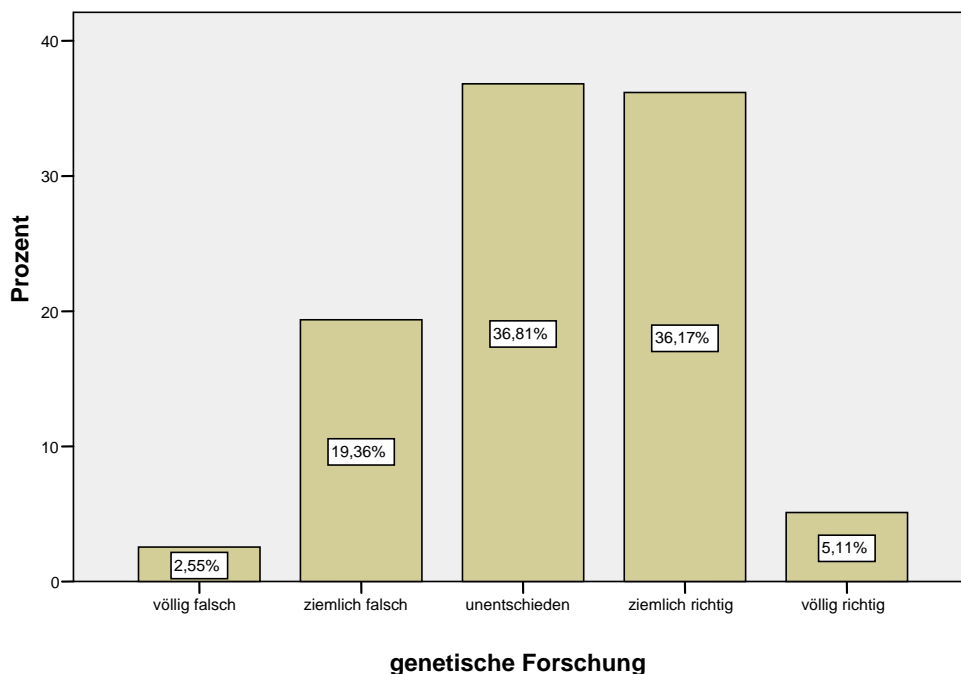
Umweltpolitik

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1 völlig falsch	59	11,0	13,5	13,5
	2 ziemlich falsch	178	33,1	40,7	54,2
	3 unentschieden	124	23,0	28,4	82,6
	4 ziemlich richtig	69	12,8	15,8	98,4
	5 völlig richtig	7	1,3	1,6	100,0
Gesamt		437	81,2	100,0	
Fehlend	6 weiss nicht	74	13,8		
	7	25	4,6		
	999	2	,4		
	Gesamt	101	18,8		
Gesamt		538	100,0		

12. Aussage: „In Zukunft wird es der genetischen Forschung gelingen, die meisten unserer gesundheitlichen Probleme zu lösen.“

36,81% (173) waren „unentschieden“, 12,1% (65) kreuzten „weiss nicht“ an. 36,17% (170) hielten diese Aussage für „ziemlich richtig“, 5,11% (24) für „völlig richtig“. Die „falsch“-Antworten betragen 19,36% (91) bei „ziemlich falsch“ und 2,55% (12) bei „völlig falsch“. Im Vergleich zur Umwelt- und Sozialpolitik wird der genetischen Forschung mit 41,28% „richtig“-Antworten eher zugetraut, gesundheitliche Probleme zu lösen. Daraus ließe sich die Schlussfolgerung ziehen, dass den genetischen Komponenten einer Krankheit eine größere Rolle beigemessen wird als den Umwelteinflüssen. Es ließe sich daraus aber auch schließen, dass es der genetischen Forschung anhand wissenschaftlicher Fortschritte eher als der Umwelt- und Sozialpolitik möglich ist, gesundheitliche Probleme, die durch die Umwelt mitverursacht sein können, zu lösen. Der Anteil der „unentschieden“ und „weiss nicht“-Antworten war mit 48,91% sehr hoch.

12. In Zukunft wird es der genetischen Forschung gelingen, die meisten unserer gesundheitlichen Probleme zu lösen.



genetische Forschung

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozenze	Kumulierte Prozenze
Gültig	1 völlig falsch	12	2,2	2,6	2,6
	2 ziemlich falsch	91	16,9	19,4	21,9
	3 unentschieden	173	32,2	36,8	58,7
	4 ziemlich richtig	170	31,6	36,2	94,9
	5 völlig richtig	24	4,5	5,1	100,0
Gesamt		470	87,4	100,0	
Fehlend	6 weiss nicht	65	12,1		
	999	3	,6		
Gesamt		68	12,6		
Gesamt		538	100,0		

Analyse der Aussagen nach der Kategorie Schultyp:

Der Levene-Test ist ein Test auf Homogenität der Varianzen. Man prüft, ob ungefähr gleiche Varianz in den Vergleichsgruppen gegeben ist, eine der Voraussetzungen der Varianzanalyse. Ausser bei der Gruppe gen. Veranlagung ($p = 0,005$) unterscheidet sich die Varianz der Gruppen nicht signifikant. Die Kategorie Krebs unterscheidet sich mit $p = 0,006$ beinahe signifikant.

Test der Homogenität der Varianzen

	Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
gen.Veranlagung	3,357	5	501	,005
Lebensweise	2,135	5	530	,060
erblich / genet.bedingt	2,199	2	208	,113
Alkoholismus	1,916	5	509	,090
Schadstoffe	1,383	5	429	,229
Krebs	3,295	5	455	,006
Depression	,785	5	491	,561
Aggression	1,367	5	364	,236
Bewegung	,674	5	519	,643
Gentest	1,373	5	425	,233
Umweltpolitik	,073	4	432	,990
gen.Forschung	1,635	5	464	,149

Einfaktorielle ANOVA: Die Ein-Weg-Varianzanalyse prüft die Signifikanz von Differenzen multipler Gruppen unter Berücksichtigung einer unabhängigen Variablen. Sie wurde hier verwendet, um zu ermitteln, welche Variablen sich zwischen welchen Schultypen signifikant unterscheiden. Bei einer Signifikanz $\leq 0,05$ gibt es in den Gruppen irgendwo einen Unterschied, wie hier bei den Gruppen gen. Veranlagung – der hier jedoch nicht weiter interpretiert wird, da die Varianzen nicht gleich sind (Voraussetzung für ANOVA), und auch der nachfolgende Bonferroni-Test keine signifikanten Unterschiede ergibt – Alkoholismus, Schadstoffe, Krebs, Depression, Aggression und Gentest.

ONEWAY ANOVA

		Quadrat- summe	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
gen. Veranlagung	Zwischen den Gruppen	7,730	5	1,546	2,432	,034
	Innerhalb der Gruppen	318,494	501	,636		
	Gesamt	326,225	506			
Lebensweise	Zwischen den Gruppen	2,192	5	,438	1,289	,267
	Innerhalb der Gruppen	180,239	530	,340		
	Gesamt	182,431	535			
erblich / gen.bedingt	Zwischen den Gruppen	1,368	2	,684	,553	,576
	Innerhalb der Gruppen	257,352	208	1,237		
	Gesamt	258,720	210			
Alkoholismus	Zwischen den Gruppen	25,486	5	5,097	5,301	,000
	Innerhalb der Gruppen	489,457	509	,962		
	Gesamt	514,944	514			
Schadstoffe	Zwischen den Gruppen	21,857	5	4,371	5,982	,000
	Innerhalb der Gruppen	313,468	429	,731		
	Gesamt	335,324	434			
Krebs	Zwischen den Gruppen	44,888	5	8,978	10,472	,000
	Innerhalb der Gruppen	390,066	455	,857		
	Gesamt	434,954	460			
Depression	Zwischen den Gruppen	53,056	5	10,611	13,637	,000
	Innerhalb der Gruppen	382,039	491	,778		
	Gesamt	435,095	496			
Aggression	Zwischen den Gruppen	12,455	5	2,491	2,252	,049
	Innerhalb der Gruppen	402,637	364	1,106		
	Gesamt	415,092	369			
Bewegung	Zwischen den Gruppen	4,115	5	,823	1,592	,161
	Innerhalb der Gruppen	268,278	519	,517		
	Gesamt	272,392	524			
Gentest	Zwischen den Gruppen	36,957	5	7,391	7,104	,000
	Innerhalb der Gruppen	442,194	425	1,040		
	Gesamt	479,151	430			
Umweltpolitik	Zwischen den Gruppen	6,711	4	1,678	1,810	,126
	Innerhalb der Gruppen	400,470	432	,927		
	Gesamt	407,181	436			
gen. Forschung	Zwischen den Gruppen	6,724	5	1,345	1,661	,143
	Innerhalb der Gruppen	375,704	464	,810		
	Gesamt	382,428	469			

Um im Einzelnen zu prüfen, welche Gruppen die signifikanten Differenzen aufweisen, werden Post-Hoc-Mehrfachvergleiche gemacht. Es handelt sich dabei um t-Tests, bzw. verwandte Tests zur Überprüfung der Signifikanz von Mittelwertdifferenzen zwischen allen bzw. beliebig vielen ausgewählten Gruppen. Bei den Kategorien Alkoholismus, Schadstoffe und Depression unterscheidet sich die FH signifikant von allen anderen Schultypen. In der Kategorie Krebs unterscheidet sich die HTL von allen anderen Schultypen. In der Kategorie Depression unterscheidet sich die AHS sowohl vom BORG, als auch von der HLW. In der Kategorie Gentest unterscheidet sich die HTL von den Schultypen FH, BORG, AHS und HLW.

Post-Hoc-Tests		Signifikanzen Bonferroni Test – Vergleich der Schultypen					
		FH	BORG	HTL	HAK	AHS	HLW
Gen. Ver-anlagung	FH		1,000	1,000	1,000	0,105	1,000
	BORG	1,000		1,000	1,000	1,000	1,000
	HTL	1,000	1,000		1,000	1,000	1,000
	HAK	1,000	1,000	1,000		0,102	1,000
	AHS	0,105	1,000	1,000	0,102		0,145
	HLW	1,000	1,000	1,000	1,000	0,145	
Lebensweise	FH		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	BORG	1,000		1,000	1,000	1,000	1,000
	HTL	1,000	1,000		1,000	1,000	1,000
	HAK	1,000	1,000	1,000		0,366	1,000
	AHS	1,000	1,000	1,000	0,366		1,000
	HLW	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	
Alko-holismus	FH		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	BORG	0,000		1,000	1,000	1,000	1,000
	HTL	0,000	1,000		1,000	1,000	1,000
	HAK	0,000	1,000	1,000		1,000	1,000
	AHS	0,000	1,000	1,000	1,000		1,000
	HLW	0,000	1,000	1,000	1,000	1,000	
Schadstoffe	FH		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	BORG	0,000		1,000	1,000	1,000	1,000
	HTL	0,000	1,000		1,000	1,000	1,000
	HAK	0,000	1,000	1,000		1,000	1,000
	AHS	0,000	1,000	1,000	1,000		1,000
	HLW	0,000	1,000	1,000	1,000	1,000	
Krebs	FH		1,000	0,000	1,000	1,000	1,000
	BORG	1,000		0,000	1,000	0,187	1,000
	HTL	0,000	0,000		0,000	0,002	0,000
	HAK	1,000	1,000	0,000		1,000	1,000
	AHS	1,000	0,187	0,002	1,000		1,000
	HLW	1,000	1,000	0,000	1,000	1,000	
Depression	FH		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	BORG	0,000		1,000	0,971	0,032	1,000
	HTL	0,000	1,000		1,000	1,000	1,000
	HAK	0,000	0,971	1,000		1,000	1,000
	AHS	0,000	0,032	1,000	1,000		0,027
	HLW	0,000	1,000	1,000	1,000	0,027	
Aggression	FH		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	BORG	1,000		0,452	1,000	0,761	0,080
	HTL	1,000	0,452		1,000	1,000	1,000
	HAK	1,000	1,000	1,000		1,000	0,511
	AHS	1,000	0,761	1,000	1,000		1,000
	HLW	1,000	0,080	1,000	0,511	1,000	
Bewegung	FH		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	BORG	1,000		1,000	1,000	0,178	0,884
	HTL	1,000	1,000		1,000	1,000	1,000
	HAK	1,000	1,000	1,000		1,000	1,000
	AHS	1,000	0,178	1,000		1,000	1,000
	HLW	1,000	0,884	1,000	1,000	1,000	
Gentest	FH		1,000	0,000	0,213	0,502	1,000
	BORG	1,000		0,000	0,931	1,000	1,000
	HTL	0,000	0,000		0,059	0,019	0,000
	HAK	0,213	0,931	0,059		1,000	1,000
	AHS	0,502	1,000	0,019	1,000		1,000
	HLW	1,000	1,000	0,000	1,000	1,000	
gen. Forschung	FH		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	BORG	1,000		1,000	1,000	0,842	1,000
	HTL	1,000	1,000		1,000	1,000	1,000
	HAK	1,000	1,000	1,000		0,152	1,000
	AHS	1,000	0,842	1,000	0,152		1,000
	HLW	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	

Aus dem Vergleich der Mittelwerte geht hervor, dass in der Kategorie Alkoholismus die FH mit 2,80 einen höheren Mittelwert hat als alle anderen Schultypen (BORG: 1,74; HTL: 1,87; HAK: 1,81; AHS: 1,71; HLW: 1,80). Ein Grund dafür könnte sein, dass die Aussage über Alkoholismus von „umweltbedingt“ in „genetisch bedingt“ umformuliert wurde (siehe Beschreibung des Fragebogens) und die neue Formulierung nicht die genau entgegengesetzte Bedeutung hat, sodass kein direkter Vergleich möglich ist und die transformierte Übertragung der Antworten damit unzulässig. In der Kategorie Schadstoffe hat die FH mit 4,58 ebenfalls einen etwas höheren Mittelwert als die restlichen Schultypen – BORG: 3,60; HTL: 3,64; HAK: 3,60; AHS: 3,56; HLW: 3,63. Denkbar wäre, dass hier bereits aufgrund des gewählten Studiengangs der FH eine etwas spezifischere Interessenslage vorgegeben war, bzw. die Kenntnisse über die gesundheitlichen Auswirkungen von Schadstoffen aufgrund der angestrebten Berufswahl vertieft worden waren.⁵ Auch könnte sich ein Wissensvorsprung aufgrund des höheren Alters (19 – 26 Jahre) – was auch bei den anderen Fragen zu berücksichtigen wäre – auswirken. In der Kategorie Depression liegt der Mittelwert der FH mit 2,65 unter den Mittelwerten aller anderen Schultypen – BORG: 3,98; HTL: 4,15; HAK: 4,23; AHS: 4,40; HLW: 4,01, dh für die FH-Studenten war es weniger evident, dass Depression einen eher wenig erblichen, aber starken Bezug zur Umwelt und dem sozialen Umfeld hat. Dies könnte daran gelegen haben, dass diese Frage in Fragebogenversion 1, der an die FH-StudentInnen ausgegeben worden war, in Richtung „genetisch bedingt“ formuliert war und erst dann in Richtung „umweltbedingt“ umformuliert worden war (siehe Beschreibung des Fragebogens). In derselben Kategorie unterscheidet sich außerdem die AHS mit einem Mittelwert von 4,40 sowohl vom BORG (3,98), als auch von der HLW (4,01). Die AHS-SchülerInnen entschieden sich also eindeutig für einen starken Umweltbezug. Beim Vergleich nach Geschlechtern weisen in der Kategorie Depression die Schüler mit 4,22 einen höheren Mittelwert auf als die Schülerinnen mit 4,00. Das Ergebnis könnte also auch durch die Geschlechterverteilung in den Schulen beeinflusst worden sein. Die AHS hatte im Vergleich zu BORG und HLW einen höheren Anteil an männlichen Schülern – AHS: 32,1%, BORG: 22,7%, HLW: 1,3%. Die HTL unterscheidet sich mit einem Mittelwert von 2,75 in der Kategorie Krebs von allen anderen Schultypen – FH: 3,71; BORG: 3,71; HAK: 3,51; AHS: 3,34; HLW: 3,51 –, dh HTL-SchülerInnen tendierten im Vergleich zu den SchülerInnen der anderen Schultypen weniger in Richtung einer genetischen Disposition für Krebs. Im Schnitt hielten 18,2% der SchülerInnen aller Schultypen diese Aussage für falsch, jedoch 42,7% der HTL-SchülerInnen, respektive 53,4% der SchülerInnen aller Schultypen und 26,7% der HTL-SchülerInnen für richtig. Das könnte auch damit in Verbindung stehen, dass der Anteil der männlichen Schüler in der HTL mit 92,6% besonders hoch ist. Beim Vergleich nach Geschlechtern lag der Mittelwert der Schüler mit 3,03 unter dem der Schülerinnen mit 3,58. Das Gleiche gilt für die Kategorie Gentest, in der sich die HTL mit einem Mittelwert von 2,62 von den Schultypen FH (3,71), BORG (3,43), AHS (3,19) und HLW (3,31) unterscheidet. Durchschnittlich 24,4% der SchülerInnen aller Schultypen beurteilten diese Aussage als falsch und 47,3% der HTL-SchülerInnen, bzw. 42,3% und 24,4% als richtig. Dies würde bedeuten, dass HTL-SchülerInnen im Allgemeinen der Gentechnik mehr Zurückhaltung entgegen bringen. Beim Vergleich nach Geschlechtern war in der Kategorie Gentest der Mittelwert der Schüler mit 2,88 etwas niedriger als derjenige der Schülerinnen mit 3,35, dh das unterschiedliche Geschlechterverhältnis in den Schulen könnte sich auch hier ausgewirkt haben.

⁵ An der FH Tulln wird der Studiengang „Biotechnische Verfahren“ angeboten. Die Grundausbildung erfolgt in den Bereichen Biotechnologie, Mikrobiologie, Chemie, Analytik und Verfahrenstechnik. Die Vertiefungsmodule befassen sich u.a. mit Ökotoxikologie und Bioindikation, Umweltbiotechnologie, Nahrungswirkstoffen und ihrer physiologischen Aktivität.

Mittelwerte

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Eingeschlossen		Ausgeschlossen		Insgesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
gen.Veranlagung * Schule	507	94,2%	31	5,8%	538	100,0%
Lebensweise * Schule	536	99,6%	2	,4%	538	100,0%
erblich/gen.bedingt * Schule	211	39,2%	327	60,8%	538	100,0%
Alkoholismus * Schule	515	95,7%	23	4,3%	538	100,0%
Schadstoffe * Schule	435	80,9%	103	19,1%	538	100,0%
Krebs * Schule	461	85,7%	77	14,3%	538	100,0%
Depression * Schule	497	92,4%	41	7,6%	538	100,0%
Aggression * Schule	370	68,8%	168	31,2%	538	100,0%
Bewegung * Schule	525	97,6%	13	2,4%	538	100,0%
Gentest * Schule	431	80,1%	107	19,9%	538	100,0%
Umweltpolitik * Schule	437	81,2%	101	18,8%	538	100,0%
gen.Forschung * Schule	470	87,4%	68	12,6%	538	100,0%

Bericht

		gen. Veranlagung	Lebensweise	erblich / gen.bedingt	Alkoholismus	Schadstoffe	Krebs	Depression	Aggression	Bewegung	Gentest	Umweltpolitik	gen. Forschung
Schule													
0 FH	Mean	3,33	4,48		2,80	4,58	3,71	2,65	2,57	4,46	3,71		3,35
	N	24	25		25	24	24	20	21	24	24		20
	SD	,917	,586		1,000	,584	,690	,745	1,287	,509	,955		,813
1 BORG	Mean	3,02	4,58		1,74	3,60	3,71	3,98	2,44	4,20	3,43	2,56	3,30
	N	84	88		86	75	80	84	57	86	74	79	83
	SD	,836	,582		,843	,822	,889	,878	1,018	,852	,861	,984	,822
2 HTL	Mean	3,03	4,59	3,38	1,87	3,64	2,75	4,15	2,86	4,38	2,62	2,41	3,18
	N	87	94	78	92	81	75	86	63	91	74	79	83
	SD	,895	,594	1,096	1,179	,979	1,041	,952	1,060	,727	1,131	,954	,926
3 HAK	Mean	3,17	4,47		1,81	3,60	3,51	4,23	2,55	4,29	3,11	2,52	3,40
	N	83	88		86	62	75	83	56	85	70	79	80
	SD	,881	,566		,927	,819	,760	,831	1,111	,669	1,001	,918	,989
4 AHS	Mean	2,83	4,67	3,53	1,71	3,56	3,34	4,40	2,81	4,48	3,19	2,32	3,03
	N	84	84	75	80	73	74	83	68	84	64	77	75
	SD	,709	,474	1,234	,889	,833	1,011	,826	1,011	,702	1,022	,966	,972
5 HLW	Mean	3,12	4,52	3,57	1,80	3,63	3,51	4,01	2,92	4,38	3,31	2,67	3,17
	N	145	157	58	146	120	133	141	105	155	125	123	129
	SD	,682	,636	,957	,994	,861	,950	,918	1,007	,696	1,058	,981	,840
Insgesamt	Mean	3,06	4,55	3,49	1,84	3,66	3,40	4,08	2,74	4,36	3,19	2,51	3,22
	N	507	536	211	515	435	461	497	370	525	431	437	470
	SD	,803	,584	1,110	1,001	,879	,972	,937	1,061	,721	1,056	,966	,903

Analyse der Aussagen nach Altersgruppen

T-Test

Gruppenstatistiken

		N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
gen. Veranlagung	0 jüngere Schüler	253	3,03	,799	,050
	1 ältere Schüler	254	3,09	,807	,051
Lebensweise	0 jüngere Schüler	267	4,55	,595	,036
	1 ältere Schüler	269	4,56	,574	,035
erblich / gen.bedingt	0 jüngere Schüler	90	3,43	1,092	,115
	1 ältere Schüler	121	3,53	1,126	,102
Alkoholismus	0 jüngere Schüler	253	1,87	1,026	,065
	1 ältere Schüler	262	1,82	,977	,060
Schadstoffe	0 jüngere Schüler	214	3,63	,845	,058
	1 ältere Schüler	221	3,70	,911	,061
Krebs	0 jüngere Schüler	225	3,41	,955	,064
	1 ältere Schüler	236	3,40	,991	,064
Depression	0 jüngere Schüler	246	4,22	,856	,055
	1 ältere Schüler	251	3,94	,992	,063
Aggression	0 jüngere Schüler	196	2,73	1,063	,076
	1 ältere Schüler	174	2,75	1,061	,080
Bewegung	0 jüngere Schüler	262	4,34	,756	,047
	1 ältere Schüler	263	4,37	,686	,042
Gentest	0 jüngere Schüler	217	3,24	1,041	,071
	1 ältere Schüler	214	3,13	1,069	,073
Umweltpolitik	0 jüngere Schüler	218	2,56	1,002	,068
	1 ältere Schüler	219	2,47	,930	,063
gen. Forschung	0 jüngere Schüler	230	3,20	,860	,057
	1 ältere Schüler	240	3,23	,944	,061

Beim Vergleich jüngerer und älterer SchülerInnen wurde in der Kategorie Depression ein hoch-signifikanter Unterschied ($p = 0,001$) gefunden. Der diesbezügliche Mittelwert beträgt bei den jüngeren SchülerInnen 4,22 und bei den älteren 3,94. Die Aussage, dass Depression einen starken Bezug zur Umwelt hat, wurde allgemein bestätigt, von den jüngeren SchülerInnen aber noch etwas stärker als von den älteren.

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
gen. Veranlagung	Varianzen gleich	1,851	,174	-,882	505	,378	-,063	,071	-,203	,077
	nicht gleich			-,882	504,97	,378	-,063	,071	-,203	,077
Lebensweise	Varianzen gleich	,172	,678	-,140	534	,889	-,007	,050	-,106	,092
	nicht gleich			-,140	533,03	,889	-,007	,050	-,106	,092
erblich / gen.bedingt	Varianzen gleich	,007	,933	-,618	209	,537	-,096	,155	-,401	,209
	nicht gleich			-,621	195,00	,536	-,096	,154	-,399	,208
Alkoholismus	Varianzen gleich	,800	,371	,553	513	,581	,049	,088	-,125	,222
	nicht gleich			,552	509,40	,581	,049	,088	-,125	,222
Schadstoffe	Varianzen gleich	1,097	,296	-,838	433	,403	-,071	,084	-,236	,095
	nicht gleich			-,839	432,19	,402	-,071	,084	-,236	,095
Krebs	Varianzen gleich	,078	,780	,117	459	,907	,011	,091	-,168	,189
	nicht gleich			,117	458,93	,907	,011	,091	-,168	,189
Depression	Varianzen gleich	2,311	,129	3,308	495	,001	,275	,083	,112	,439
	nicht gleich			3,313	487,21	,001	,275	,083	,112	,438
Aggression	Varianzen gleich	,123	,727	-,112	368	,911	-,012	,111	-,230	,205
	nicht gleich			-,112	362,92	,911	-,012	,111	-,230	,205
Bewegung	Varianzen gleich	1,519	,218	-,402	523	,688	-,025	,063	-,149	,098
	nicht gleich			-,402	517,75	,688	-,025	,063	-,149	,098
Gentest	Varianzen gleich	,046	,830	1,161	429	,246	,118	,102	-,082	,318
	nicht gleich			1,161	428,28	,246	,118	,102	-,082	,318
Umweltpolitik	Varianzen gleich	2,255	,134	1,015	435	,310	,094	,092	-,088	,276
	nicht gleich			1,015	432,31	,311	,094	,092	-,088	,276
gen. Forschung	Varianzen gleich	2,858	,092	-,348	468	,728	-,029	,083	-,193	,135
	nicht gleich			-,348	466,82	,728	-,029	,083	-,193	,135

Analyse der Aussagen nach Schülern und Schülerinnen:

T-Test

Gruppenstatistiken

	Geschlecht	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
gen. Veranlagung	0 männlich	170	2,99	,913	,070
	1 weiblich	335	3,09	,742	,041
Lebensweise	0 männlich	181	4,56	,599	,045
	1 weiblich	353	4,56	,577	,031
erblich / gen.bedingt	0 männlich	98	3,47	1,159	,117
	1 weiblich	113	3,50	1,070	,101
Alkoholismus	0 männlich	179	1,84	1,066	,080
	1 weiblich	334	1,85	,967	,053
Schadstoffe	0 männlich	158	3,70	,948	,075
	1 weiblich	275	3,64	,839	,051
Krebs	0 männlich	148	3,03	1,026	,084
	1 weiblich	311	3,58	,898	,051
Depression	0 männlich	166	4,22	,928	,072
	1 weiblich	329	4,00	,934	,051
Aggression	0 männlich	127	2,73	1,165	,103
	1 weiblich	243	2,74	1,004	,064
Bewegung	0 männlich	178	4,33	,756	,057
	1 weiblich	345	4,37	,705	,038
Gentest	0 männlich	143	2,88	1,104	,092
	1 weiblich	286	3,35	,983	,058
Umweltpolitik	0 männlich	156	2,46	1,005	,080
	1 weiblich	279	2,55	,947	,057
gen.Forschung	0 männlich	165	3,25	,948	,074
	1 weiblich	303	3,19	,879	,051

In der Kategorie Krebs liegt der Mittelwert der Schüler mit 3,03 unter dem der Schülerinnen mit 3,58, dh die Meinung der Schüler distanziert sich etwas mehr als die der Schülerinnen von der Aussage, dass Krebs vorwiegend genetisch veranlagt ist. Im Vergleich zu 11,3% der SchülerInnen hielten 33,2% der Schüler diese Aussage für falsch, bzw. 59,8% der SchülerInnen und 39,2% der Schüler für richtig. In der Kategorie Depression weisen die Schüler mit 4,22 einen höheren Mittelwert auf als die Schülerinnen mit 4,00, dh sie tendieren eher dazu, Depressionen einen starken Umweltbezug zuzuschreiben. In der Kategorie Gentest ist der Mittelwert der Schüler mit 2,88 wiederum niedriger als derjenige der Schülerinnen mit 3,35, dh die Tendenz, Gentests bzgl. Krankheitsanfälligkeiten für aussagekräftig zu halten, ist bei Schülern etwas weniger stark ausgeprägt als bei Schülerinnen. 39,9% der Schüler und 16,0% der SchülerInnen hielten diese Aussage für falsch, 34,3% der Schüler und 46,5% der SchülerInnen für richtig. 25,9% der Schüler und 37,4% der SchülerInnen waren unentschieden.

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
		Untere	Obere	Untere	Obere	Untere	Obere	Untere	Obere	Untere
gen. Veranlagung	Varianzen gleich	9,550	,002	-1,300	503	,194	-,098	,076	-,247	,050
	nicht gleich			-1,216	285,12	,225	-,098	,081	-,258	,061
Lebensweise	Varianzen gleich	,128	,721	,052	532	,959	,003	,053	-,102	,108
	nicht gleich			,051	351,19	,959	,003	,054	-,104	,109
erblich/gen. bedingt	Varianzen gleich	,759	,385	-,228	209	,820	-,035	,154	-,338	,268
	nicht gleich			-,227	199,12	,821	-,035	,154	-,340	,270
Alkoholismus	Varianzen gleich	2,668	,103	-,100	511	,920	-,009	,093	-,192	,173
	nicht gleich			-,097	334,71	,922	-,009	,096	-,197	,179
Schadstoffe	Varianzen gleich	1,346	,247	,670	431	,503	,059	,088	-,114	,232
	nicht gleich			,649	295,97	,517	,059	,091	-,120	,238
Krebs	Varianzen gleich	3,446	,064	-5,765	457	,000	-,542	,094	-,726	-,357
	nicht gleich			-5,498	257,42	,000	-,542	,099	-,736	-,348
Depression	Varianzen gleich	2,740	,099	2,444	493	,015	,217	,089	,043	,391
	nicht gleich			2,449	332,83	,015	,217	,089	,043	,391
Aggression	Varianzen gleich	9,258	,003	-,108	368	,914	-,013	,116	-,241	,216
	nicht gleich			-,103	225,29	,918	-,013	,122	-,253	,227
Bewegung	Varianzen gleich	,180	,671	-,721	521	,471	-,048	,067	-,179	,083
	nicht gleich			-,705	336,50	,481	-,048	,068	-,182	,086
Gentest	Varianzen gleich	4,295	,039	-4,498	427	,000	-,472	,105	-,678	-,266
	nicht gleich			-4,328	256,82	,000	-,472	,109	-,687	-,257
Umweltpolitik	Varianzen gleich	1,068	,302	-,964	433	,336	-,093	,097	-,283	,097
	nicht gleich			-,947	304,95	,344	-,093	,098	-,287	,100
gen. Forschung	Varianzen gleich	3,265	,071	,684	466	,494	,060	,087	-,112	,232
	nicht gleich			,669	316,07	,504	,060	,089	-,116	,236

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Gentest * Geschlecht	429	79,7%	109	20,3%	538	100,0%
Krebs * Geschlecht	459	85,3%	79	14,7%	538	100,0%
Depression * Geschlecht	495	92,0%	43	8,0%	538	100,0%

Krebs * Geschlecht Kreuztabelle

			Geschlecht		Gesamt
			0 männlich	1 weiblich	
Krebs	1 völlig falsch	Anzahl	10	8	18
		% von Geschlecht	6,8%	2,6%	3,9%
	2 ziemlich falsch	Anzahl	39	27	66
		% von Geschlecht	26,4%	8,7%	14,4%
	3 unentschieden	Anzahl	41	90	131
		% von Geschlecht	27,7%	28,9%	28,5%
	4 ziemlich richtig	Anzahl	52	150	202
		% von Geschlecht	35,1%	48,2%	44,0%
	5 völlig richtig	Anzahl	6	36	42
		% von Geschlecht	4,1%	11,6%	9,2%
Gesamt		Anzahl	148	311	459
		% von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%

Gentest * Geschlecht Kreuztabelle

			Geschlecht		Gesamt
			0 männlich	1 weiblich	
Gentest	1 völlig falsch	Anzahl	16	15	31
		% von Geschlecht	11,2%	5,2%	7,2%
	2 ziemlich falsch	Anzahl	41	31	72
		% von Geschlecht	28,7%	10,8%	16,8%
	3 unentschieden	Anzahl	37	107	144
		% von Geschlecht	25,9%	37,4%	33,6%
	4 ziemlich richtig	Anzahl	42	104	146
		% von Geschlecht	29,4%	36,4%	34,0%
	5 völlig richtig	Anzahl	7	29	36
		% von Geschlecht	4,9%	10,1%	8,4%
Gesamt		Anzahl	143	286	429
		% von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%

Analyse der Aussagen nach der Kategorie „Eltern sind Akademiker/ Nicht-Akademiker“:

T-Test

Gruppenstatistiken

	Mind. ein Elternteil ist Akademiker / Nicht-Akademiker	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
gen. Veranlagung	Nicht-Akademiker	351	3,09	,811	,043
	Akademiker	155	3,00	,781	,063
Lebensweise	Nicht-Akademiker	372	4,54	,611	,032
	Akademiker	163	4,59	,518	,041
erblich / gen.bedingt	Nicht-Akademiker	143	3,47	1,054	,088
	Akademiker	68	3,53	1,227	,149
Alkoholismus	Nicht-Akademiker	357	1,86	,994	,053
	Akademiker	157	1,81	1,020	,081
Schadstoffe	Nicht-Akademiker	306	3,65	,890	,051
	Akademiker	128	3,70	,856	,076
Krebs	Nicht-Akademiker	314	3,39	,983	,055
	Akademiker	146	3,45	,947	,078
Depression	Nicht-Akademiker	340	4,06	,965	,052
	Akademiker	156	4,11	,877	,070
Aggression	Nicht-Akademiker	249	2,80	1,078	,068
	Akademiker	120	2,63	1,021	,093
Bewegung	Nicht-Akademiker	364	4,35	,697	,037
	Akademiker	160	4,39	,753	,060
Gentest	Nicht-Akademiker	299	3,19	1,057	,061
	Akademiker	131	3,18	1,056	,092
Umweltpolitik	Nicht-Akademiker	290	2,52	,996	,058
	Akademiker	146	2,50	,912	,075
gen. Forschung	Nicht-Akademiker	323	3,18	,902	,050
	Akademiker	146	3,30	,905	,075

Am Anfang der Tabelle steht der Levene-Test, der auf dem Vergleich der Varianzen beider Stichproben beruht. Stammen die beiden Streuungen wahrscheinlich aus Grundgesamtheiten mit gleicher Varianz (Signifikanz $> 0,05$), muss von den beiden ausgedruckten t-Test-Varianzen die in der oberen Reihe angegebene Variante verwendet werden, bzw. bei einer Signifikanz $\leq 0,05$ die in der unteren Reihe. Bei allen Kategorien gibt es keine signifikanten Ergebnisse, da beim t-Test für die Mittelwertgleichheit die Signifikanzen jeweils $> 0,05$ sind.

Man kann deshalb sagen, dass es bei der Beantwortung der Fragen keine Rolle spielt, ob die Eltern Akademiker sind oder nicht. Das Bildungsniveau der Eltern hat keinen Einfluss auf die Meinung der SchülerInnen.

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
gen. Veranlagung	Varianzen gleich	1,166	,281	1,142	504	,254	,088	,077	-,064	,240
	nicht gleich			1,158	305,07	,248	,088	,076	-,062	,238
Lebensweise	Varianzen gleich	4,031	,045	-,886	533	,376	-,049	,055	-,156	,059
	nicht gleich			-,945	361,02	,345	-,049	,051	-,150	,053
erblich/gen. bedingt	Varianzen gleich	1,861	,174	-,372	209	,711	-,061	,164	-,384	,262
	nicht gleich			-,352	115,47	,725	-,061	,173	-,403	,282
Alkoholismus	Varianzen gleich	,298	,585	,503	512	,615	,048	,096	-,140	,237
	nicht gleich			,498	291,27	,619	,048	,097	-,143	,239
Schadstoffe	Varianzen gleich	,948	,331	-,486	432	,628	-,045	,093	-,227	,137
	nicht gleich			-,493	246,73	,622	-,045	,091	-,225	,135
Krebs	Varianzen gleich	,742	,390	-,582	458	,561	-,057	,097	-,248	,135
	nicht gleich			-,590	292,69	,556	-,057	,096	-,246	,132
Depression	Varianzen gleich	1,957	,162	-,520	494	,603	-,047	,091	-,225	,131
	nicht gleich			-,539	328,76	,590	-,047	,088	-,219	,125
Aggression	Varianzen gleich	,158	,691	1,479	367	,140	,174	,118	-,057	,406
	nicht gleich			1,507	246,84	,133	,174	,116	-,053	,402
Bewegung	Varianzen gleich	,836	,361	-,702	522	,483	-,048	,068	-,181	,086
	nicht gleich			-,681	283,66	,496	-,048	,070	-,185	,090
Gentest	Varianzen gleich	,000	,996	,166	428	,868	,018	,111	-,199	,236
	nicht gleich			,166	248,24	,868	,018	,111	-,200	,236
Umweltpolitik	Varianzen gleich	1,828	,177	,175	434	,861	,017	,098	-,176	,210
	nicht gleich			,181	314,50	,857	,017	,095	-,171	,205
gen. Forschung	Varianzen gleich	,040	,841	1,318	467	,188	-,119	,090	-,296	,058
	nicht gleich			1,317	279,24	,189	-,119	,090	-,296	,059

Analyse der „weiss nicht“-Antworten:

Am häufigsten wurde die Option „weiss nicht“ bzgl. der Aussage „Aggression“ (31%) gewählt. Der Anteil war auch relativ hoch bei den Kategorien Gentest (19,7%), Schadstoffe (18,2%), erblich/gen. bedingt (14,9%), Umweltpolitik (14,5%), Krebs (14,2%) und gen. Forschung (12,1%). Der Grund für die unterschiedlichen Anteile an „weiss nicht“-Antworten könnte darin liegen, dass die Fragestellungen unterschiedlich schwer waren. Einer der SchülerInnen hinterließ folgenden Kommentar: „Eine Aufklärung zu solchen Themen fände ich sinnvoller, da kaum jemand auch nur irgendetwas zu diesem Thema wirklich weiß!!!“ Wirft man einen Blick auf die Anteile an „unentschieden“-Antworten, so waren diese ebenfalls bei den Kategorien Aggression (27,3%), Gentest (33,4%), Schadstoffe (30,8%), erblich/gen.bedingt (20,9%), Umweltpolitik (28,4), Krebs (28,4%) und gen. Forschung (36,8%) stärker vertreten. Am höchsten war der Anteil von „unentschieden“-Antworten bei der Kategorie gen. Veranlagung mit 46,6%. „Weiss nicht“-Antworten ermöglichten es, eine Antwort zu verweigern, wohingegen „unentschieden“-Antworten eher auf eine Tendenz zur Mitte hinweisen. Da die „weiss nicht“- und „unentschieden“-Antworten bei denselben Kategorien einen hohen Anteil hatten, könnten diese jedoch nicht klar dieser Unterscheidung entsprechend verwendet worden sein. Im Vergleich zu den anfangs genannten Aussagen waren in den Kategorien Lebensweise (0,4%), Bewegung (2,4%), Alkoholismus (4,3%), gen. Veranlagung (5,8%) und Depression (6,4%) sehr wenige „weiss nicht“-Antworten zu finden, was daran liegen könnte, dass die SchülerInnen über diese Fragen besser aufgeklärt sind oder sich die breite Öffentlichkeit dazu eine bestimmte Meinung gebildet hat. Möglicherweise war auch der Inhalt dieser Fragen leichter erfassbar oder der Gegenstand der Fragen selbst weniger komplex und somit problemloser zu beantworten.

Häufigkeiten der „weiss nicht“-Antworten

	Anzahl	Prozent
gen. Veranlagung	31	5,8%
Lebensweise	2	,4%
erblich / gen.bedingt	37	14,9%
Alkoholismus	23	4,3%
Schadstoffe	97	18,2%
Krebs	76	14,2%
Depression	34	6,4%
Aggression	166	31,0%
Bewegung	13	2,4%
Gentest	106	19,7%
Umweltpolitik	74	14,5%
gen. Forschung	65	12,1%

Analyse der „weiss nicht“-Antworten nach Schultyp

Es folgt eine Analyse der „weiss nicht“-Antworten, die bei den statistischen Auswertungen generell als „fehlend“ gesetzt worden waren. In der Kategorie erblich/gen.bedingt liegt der Prozentsatz bei den HTL- und HLW-SchülerInnen bei ca. 17% und liegt somit über dem der AHS-SchülerInnen mit 10,7%. Bei den restlichen Schultypen war diese Frage noch nicht im Fragebogen enthalten. Dies würde bedeuten, dass mehr AHS-SchülerInnen den Unterschied zwischen erblich und genetisch bedingt kennen als HTL- und HLW-SchülerInnen. In der Kategorie Schadstoffe ist der Prozentsatz der „weiss nicht“-Antworten bei den HAK-Schüler-

Innen mit 28,7%, gefolgt von den HLW-SchülerInnen mit 22,6% am höchsten, dh dass hier im Vergleich zu den anderen Schultypen die meisten SchülerInnen keine Meinung dazu haben bzw. nicht wissen, ob Schadstoffe die Gesundheit mehr gefährden als genetische Anlagen. Bei den SchülerInnen des BORG, der HTL und der AHS lag der Anteil zwischen 13 und 15%, bei den FH-StudentInnen bei 0,0%. In der Kategorie Krebs antworteten 20,2% der HTL-SchülerInnen und 16,4% der HLW-SchülerInnen mit „weiss nicht“, 14,8% der HAK-, 11,9% der AHS-, 8,0% der BORG-SchülerInnen und 4,0% der FH-StudentInnen. Bei der Aussage, dass Krebs vorwiegend genetisch veranlagt ist, hatten also vor allem die HTL-, HLW- und HAK-SchülerInnen keine feste Meinung. Fast durchgehend am höchsten war die Rate der „weiss nicht“-Antworten in der Kategorie Aggression – HAK 36,4%; BORG 34,5%; HLW 33,5%; HTL 33,0%. Vermutlich werden für aggressives Verhalten eher Vorbildfunktion und Erziehung als entscheidend angesehen. Evtl. ist diese konkrete Fragestellung in den Medien auch nicht entsprechend präsent, und man weiss schlichtweg zu wenig über die Bedeutung der genetischen Veranlagung in Bezug auf die Ausprägung aggressiven Verhaltens, welche ja auch in der Fachwelt äußerst kontrovers diskutiert wird. Bei der FH lag die Rate bei 16,0%, was mit der Umformulierung der Frage zu tun haben könnte (siehe Beschreibung des Fragebogens). In der Kategorie Gentest lag der Prozentsatz bei vier von sechs Schultypen bei jeweils über 20% – AHS 23,8%; HLW 21,4%; HAK 20,5%; HTL 20,4% –, dh ein relativ hoher Anteil der SchülerInnen konnte nicht beurteilen, ob ein Gentest auf Krankheitsanfälligkeiten derzeit schon sinnvoll ist oder nicht. Bei den BORG-SchülerInnen betrug er 15,9% und bei den FH-StudentInnen 4,0%. 22,6% der HLW-SchülerInnen und 14,1% der HTL-SchülerInnen antworteten in der Kategorie Umweltpolitik mit „weiss nicht“, jeweils 10,2% der HAK- und BORG- und 8,3% der AHS- SchülerInnen, dh ein höherer Anteil der HLW- und HTL-SchülerInnen hatte dazu keine Meinung. Die FH-StudentInnen hatten diese Frage noch nicht in ihrem Fragebogen. In der Kategorie genetische Forschung waren es 20,0% der FH-StudentInnen, 18,9% der HLW-, 10,8% der HTL-, 9,6% der AHS-, 8,0% der HAK- und 5,7% der BORG-SchülerInnen. Die FH-StudentInnen gaben hier die meisten „weiss-nicht“-Antworten. Evtl. könnte hier zum Ausdruck kommen, dass aufgrund des spezifischen FH-Studiums ein besserer Einblick in die Möglichkeiten der aktuellen genetischen Forschung gegeben war. Der relativ hohe Prozentsatz bei den HLW-SchülerInnen könnte mit dem etwas niedrigeren Durchschnittsalter in Zusammenhang stehen. Vergleicht man die Gesamtzahlen in Prozent fällt auf, dass es die meisten „weiss nicht“-Antworten bei den Schultypen HLW, HTL und HAK gab. Evtl. wird dem Biologie-Unterricht in diesen Schultypen geringere Bedeutung zugemessen als in den anderen Schultypen und Fragen zu Umwelt, Gesundheit und Genetik werden weniger ausführlich oder gar nicht behandelt. Ein weiterer Grund könnte sein, dass aufgrund des Alters der im jeweiligen Schultyp befragten SchülerInnen (niedrigeres Durchschnittsalter der HLW-SchülerInnen) und des in den Lehrplänen der verschiedenen Schultypen in unterschiedlichen Schulstufen vorgesehenen inhomogenen Genetik-Unterrichts es zu Verzerrungen der Umfrageergebnisse gekommen ist.

Häufigkeiten der „weiss nicht“-Antworten nach Schultyp

	Schule											
	0 FH		1 BORG		2 HTL		3 HAK		4 AHS		5 HLW	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
gen. Veranlag.	1	4,0%	4	4,5%	7	7,4%	5	5,7%	0	,0%	14	8,8%
Lebensweise	0	,0%	0	,0%	0	,0%	0	,0%	0	,0%	2	1,3%
erblich/gen.bed.	0	,0%	0	,0%	16	17,0%	0	,0%	9	10,7%	12	17,1%
Alkoholismus	0	,0%	2	2,3%	2	2,1%	2	2,3%	4	4,8%	13	8,2%
Schadstoffe	0	,0%	13	14,8%	13	13,8%	25	28,7%	11	13,1%	35	22,6%
Krebs	1	4,0%	7	8,0%	19	20,2%	13	14,8%	10	11,9%	26	16,4%
Depression	1	4,8%	4	4,5%	8	8,5%	5	5,7%	1	1,2%	15	9,6%
Aggression	4	16,0%	30	34,5%	31	33,0%	32	36,4%	16	19,0%	53	33,5%
Bewegung	1	4,0%	2	2,3%	3	3,2%	3	3,4%	0	,0%	4	2,5%
Gentest	1	4,0%	14	15,9%	19	20,4%	18	20,5%	20	23,8%	34	21,4%
Umweltpolitik	0	,0%	9	10,2%	13	14,1%	9	10,2%	7	8,3%	36	22,6%
gen. Forschung	5	20,0%	5	5,7%	10	10,8%	7	8,0%	8	9,6%	30	18,9%
Gesamt	14	56,8%	90	102,7%	141	150,5%	119	135,7%	86	102,4%	274	182,9%

Kreuztabelle Alter/Schule (prozentmäßiger Anteil der Altersstufe innerhalb der Altersstufe):**Verarbeitete Fälle**

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Alter * Schule	536	99,6%	2	,4%	538	100,0%

Alter * Schule Kreuztabelle

	Alter		Schule					Gesamt	
			0 FH	1 BORG	2 HTL	3 HAK	4 AHS		5 HBLVA
13	Anzahl	0	0	0	0	0	1	0	1
	% von Alter	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%	,0%	100,0%
14	Anzahl	0	0	0	0	5	20	25	
	% von Alter	,0%	,0%	,0%	,0%	20,0%	80,0%	100,0%	
15	Anzahl	0	19	13	17	18	47	114	
	% von Alter	,0%	16,7%	11,4%	14,9%	15,8%	41,2%	100,0%	
16	Anzahl	0	31	18	17	27	36	129	
	% von Alter	,0%	24,0%	14,0%	13,2%	20,9%	27,9%	100,0%	
17	Anzahl	0	26	16	20	20	22	104	
	% von Alter	,0%	25,0%	15,4%	19,2%	19,2%	21,2%	100,0%	
18	Anzahl	0	9	19	22	13	25	88	
	% von Alter	,0%	10,2%	21,6%	25,0%	14,8%	28,4%	100,0%	
19	Anzahl	3	1	26	10	0	9	49	
	% von Alter	6,1%	2,0%	53,1%	20,4%	,0%	18,4%	100,0%	
20	Anzahl	10	0	2	2	0	0	14	
	% von Alter	71,4%	,0%	14,3%	14,3%	,0%	,0%	100,0%	
21	Anzahl	5	0	0	0	0	0	5	
	% von Alter	100,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%	
22	Anzahl	3	0	0	0	0	0	3	
	% von Alter	100,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%	
23	Anzahl	3	0	0	0	0	0	3	
	% von Alter	100,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%	
26	Anzahl	1	0	0	0	0	0	1	
	% von Alter	100,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%	
Ge-	Anzahl	25	86	94	88	84	159	536	
samt	% von Alter	4,7%	16,0%	17,5%	16,4%	15,7%	29,7%	100,0%	

Kreuztabelle Alter/Schule (prozentmäßiger Anteil der Altersstufe innerhalb des Schultyps):

			Alter * Schule Kreuztabelle					Gesamt	
			Schule						
			0 FH	1 BORG	2 HTL	3 HAK	4 AHS	5 HBLVA	
Alter	13	Anzahl	0	0	0	0	1	0	1
		% von Schule	,0%	,0%	,0%	,0%	1,2%	,0%	,2%
14	Anzahl	0	0	0	0	5	20	25	
	% von Schule	,0%	,0%	,0%	,0%	6,0%	12,6%	4,7%	
15	Anzahl	0	19	13	17	18	47	114	
	% von Schule	,0%	22,1%	13,8%	19,3%	21,4%	29,6%	21,3%	
16	Anzahl	0	31	18	17	27	36	129	
	% von Schule	,0%	36,0%	19,1%	19,3%	32,1%	22,6%	24,1%	
17	Anzahl	0	26	16	20	20	22	104	
	% von Schule	,0%	30,2%	17,0%	22,7%	23,8%	13,8%	19,4%	
18	Anzahl	0	9	19	22	13	25	88	
	% von Schule	,0%	10,5%	20,2%	25,0%	15,5%	15,7%	16,4%	
19	Anzahl	3	1	26	10	0	9	49	
	% von Schule	12,0%	1,2%	27,7%	11,4%	,0%	5,7%	9,1%	
20	Anzahl	10	0	2	2	0	0	14	
	% von Schule	40,0%	,0%	2,1%	2,3%	,0%	,0%	2,6%	
21	Anzahl	5	0	0	0	0	0	5	
	% von Schule	20,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,9%	
22	Anzahl	3	0	0	0	0	0	3	
	% von Schule	12,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,6%	
23	Anzahl	3	0	0	0	0	0	3	
	% von Schule	12,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,6%	
26	Anzahl	1	0	0	0	0	0	1	
	% von Schule	4,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,2%	
Gesamt	Anzahl	25	86	94	88	84	159	536	
	% von Schule	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Analyse der „weiss nicht“-Antworten nach Altersgruppen

In fast allen Kategorien – außer erblich/gen.bedingt, Aggression und Gentest – war der prozentmäßige Anteil der „weiss nicht“-Antworten in der Gruppe der jüngeren SchülerInnen höher als in der Gruppe der älteren SchülerInnen. Grund dafür könnte ein bereits größeres Vorwissen der älteren SchülerInnen in Bezug auf Genetik und Umwelteinflüsse sein, das aus dem schulischen Bereich, dem privaten Umfeld und von den Medien herangetragen wird. Die Unterschiede waren am auffälligsten bei den Kategorien Alkoholismus, Krebs, Depression, Umweltpolitik und genetische Forschung. Es könnte sein, dass sich die jüngeren SchülerInnen allein aufgrund ihres Alters mit verschiedenen Fragestellungen noch nicht auseinandergesetzt und sich z.B. zu Umweltpolitik und genetischer Forschung noch keine eigene Meinung gebildet haben.

Häufigkeiten der „weiss nicht“-Antworten nach der Kategorie jüngere und ältere Schüler

	jüngere Schüler (< 17 J.)		ältere Schüler (≥ 17 J.)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
gen. Veranlagung	16	51,6%	15	48,4%
Lebensweise	2	100,0%	0	,0%
erblich / gen. bedingt	16	43,2%	21	56,8%
Alkoholismus	16	69,6%	7	30,4%
Schadstoffe	52	53,6%	45	46,4%
Krebs	44	57,9%	32	42,1%
Depression	20	58,8%	14	41,2%
Aggression	71	42,8%	95	57,2%
Bewegung	7	53,8%	6	46,2%
Gentest	52	49,1%	54	50,9%
Umweltpolitik	49	66,2%	25	33,8%
gen. Forschung	36	55,4%	29	44,6%

Analyse der Aussagen nach „Tendenz genetisch bedingt“ und „Tendenz umweltbedingt“

Bei der Berechnung der Korrelation zwischen Index G (Tendenz zu „genetisch bedingten“ Krankheitsursachen) und Index U (Tendenz zu „umweltbedingten“ Krankheitsursachen) ergibt sich eine gering positive, aber signifikante Korrelation von 0,006, was bedeutet, dass jene, die Aussagen zu „genetisch bedingt“ als richtig bewerteten, auch Aussagen zu „umweltbedingt“ als richtig bewerteten. Dies würde bedeuten, dass die SchülerInnen dazu tendierten, sowohl genetisch bedingte Krankheitsursachen als auch umweltbedingte für richtig zu halten. Bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,118 ist der Zusammenhang allerdings nur schwach ausgeprägt.

Nichtparametrische Korrelationen

Korrelationen

			Index für „Tendenz genetisch bedingt“	Index für „Tendenz umweltbedingt“
Spearman-Rho	Index für „Tendenz genetisch bedingt“	Korrelationskoeffizient	1,000	,118(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,006
		N	538	538
	Index für „Tendenz umweltbedingt“	Korrelationskoeffizient	,118(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,006	.
		N	538	538

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Analyse der Aussagen nach „Tendenz umweltbedingt“ und „Tendenz genetisch bedingt“ in Bezug auf Schultyp

Statistiken

Schule			„Tendenz umweltbedingt“	„Tendenz genetisch bedingt“
0 FH	N	Gültig	25	25
		Fehlend	0	0
1 BORG	N	Gültig	88	88
		Fehlend	0	0
2 HTL	N	Gültig	94	94
		Fehlend	0	0
3 HAK	N	Gültig	88	88
		Fehlend	0	0
4 AHS	N	Gültig	84	84
		Fehlend	0	0
5 HLW	N	Gültig	159	159
		Fehlend	0	0

Bei der Auswertung der „Tendenz umweltbedingt“-Aussagen nach Schultyp sind bei allen Schultypen die höchsten Häufigkeiten in Prozent bei den Wertelabels 3 und 4 zu finden. Es gibt keinen Unterschied abhängig vom Schultyp.

Index „Tendenz umweltbedingt“ nach Schultyp

Schule			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0 FH	Gültig	1 nicht umweltbedingt	1	4,0	4,0	4,0
		2	2	8,0	8,0	12,0
		3	20	80,0	80,0	92,0
		4 umweltbedingt	2	8,0	8,0	100,0
		Gesamt	25	100,0	100,0	
1 BORG	Gültig	1 nicht umweltbedingt	2	2,3	2,3	2,3
		2	16	18,2	18,2	20,5
		3	32	36,4	36,4	56,8
		4	35	39,8	39,8	96,6
		5 umweltbedingt	3	3,4	3,4	100,0
		Gesamt	88	100,0	100,0	
2 HTL	Gültig	1 nicht umweltbedingt	3	3,2	3,2	3,2
		2	14	14,9	14,9	18,1
		3	39	41,5	41,5	59,6
		4	35	37,2	37,2	96,8
		5 umweltbedingt	3	3,2	3,2	100,0
		Gesamt	94	100,0	100,0	
3 HAK	Gültig	1 nicht umweltbedingt	3	3,4	3,4	3,4
		2	18	20,5	20,5	23,9
		3	29	33,0	33,0	56,8
		4	33	37,5	37,5	94,3
		5 umweltbedingt	5	5,7	5,7	100,0
		Gesamt	88	100,0	100,0	
4 AHS	Gültig	1 nicht umweltbedingt	2	2,4	2,4	2,4
		2	4	4,8	4,8	7,1
		3	38	45,2	45,2	52,4
		4	34	40,5	40,5	92,9
		5 umweltbedingt	6	7,1	7,1	100,0
		Gesamt	84	100,0	100,0	
5 HLW	Gültig	0 nicht umweltbedingt	4	2,5	2,5	2,5
		1	7	4,4	4,4	6,9
		2	24	15,1	15,1	22,0
		3	66	41,5	41,5	63,5
		4	52	32,7	32,7	96,2
		5 umweltbedingt	6	3,8	3,8	100,0
		Gesamt	159	100,0	100,0	

Bei den „Tendenz genetisch bedingt“-Aussagen liegen bei allen Schultypen die höchsten Häufigkeiten in Prozent bei den Wertelabels 1 und 2. Wieder gibt es keinen Unterschied in Bezug auf die Schultypen.

Index „Tendenz genetisch bedingt“ nach Schultyp

Schule			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0 FH	Gültig	1 nicht genetisch bedingt	5	20,0	20,0	20,0
		2	10	40,0	40,0	60,0
		3	5	20,0	20,0	80,0
		4	3	12,0	12,0	92,0
		5 genetisch bedingt	2	8,0	8,0	100,0
		Gesamt	25	100,0	100,0	
		1 BORG	Gültig	0 nicht genetisch bedingt	9	10,2
1	24	27,3		27,3	37,5	
2	29	33,0		33,0	70,5	
3	17	19,3		19,3	89,8	
4 genetisch bedingt	9	10,2		10,2	100,0	
Gesamt	88	100,0		100,0		
2 HTL	Gültig	0 nicht genetisch bedingt	13	13,8	13,8	13,8
		1	40	42,6	42,6	56,4
		2	25	26,6	26,6	83,0
		3	13	13,8	13,8	96,8
		4 genetisch bedingt	3	3,2	3,2	100,0
		Gesamt	94	100,0	100,0	
3 HAK	Gültig	0 nicht genetisch bedingt	9	10,2	10,2	10,2
		1	26	29,5	29,5	39,8
		2	30	34,1	34,1	73,9
		3	16	18,2	18,2	92,0
		4	5	5,7	5,7	97,7
		5 genetisch bedingt	2	2,3	2,3	100,0
		Gesamt	88	100,0	100,0	
4 AHS	Gültig	0 nicht genetisch bedingt	17	20,2	20,2	20,2
		1	25	29,8	29,8	50,0
		2	24	28,6	28,6	78,6
		3	12	14,3	14,3	92,9
		4	5	6,0	6,0	98,8
		5 genetisch bedingt	1	1,2	1,2	100,0
		Gesamt	84	100,0	100,0	
5 HLW	Gültig	0 nicht genetisch bedingt	28	17,6	17,6	17,6
		1	56	35,2	35,2	52,8
		2	37	23,3	23,3	76,1
		3	30	18,9	18,9	95,0
		4 genetisch bedingt	8	5,0	5,0	100,0
		Gesamt	159	100,0	100,0	

Analyse der Aussagen nach „Tendenz umweltbedingt“ und „Tendenz genetisch bedingt“ in Bezug auf Altersgruppen

Statistiken

			„Tendenz umweltbedingt“	„Tendenz genetisch bedingt“
0 jüngere Schüler	N	Gültig	269	269
		Fehlend	0	0
1 ältere Schüler	N	Gültig	269	269
		Fehlend	0	0

Bei den „Tendenz umweltbedingt“-Aussagen gibt es bei beiden Altersgruppen einen Gipfel bei den Wertelabels 3 und 4. Abhängig vom Alter gibt es keinen Unterschied.

Index „Tendenz umweltbedingt“

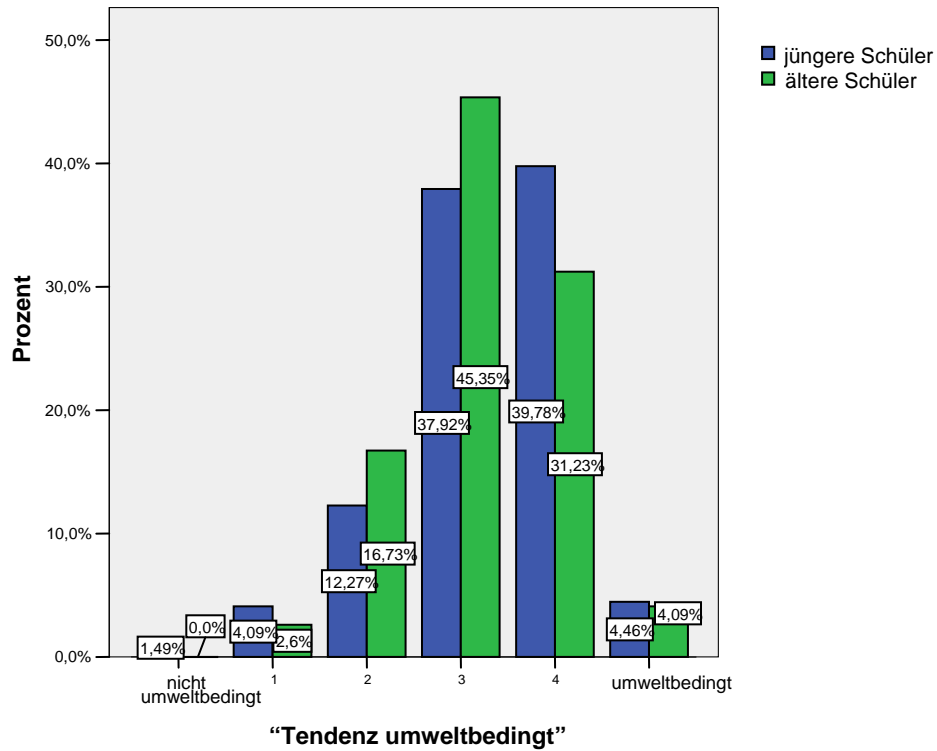
			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0 jüngere Schüler	Gültig	0 nicht umweltbedingt	4	1,5	1,5	1,5
		1	11	4,1	4,1	5,6
		2	33	12,3	12,3	17,8
		3	102	37,9	37,9	55,8
		4	107	39,8	39,8	95,5
		5 umweltbedingt	12	4,5	4,5	100,0
		Gesamt	269	100,0	100,0	
1 ältere Schüler	Gültig	1 nicht umweltbedingt	7	2,6	2,6	2,6
		2	45	16,7	16,7	19,3
		3	122	45,4	45,4	64,7
		4	84	31,2	31,2	95,9
		5 umweltbedingt	11	4,1	4,1	100,0
		Gesamt	269	100,0	100,0	

Auch bei den „Tendenz genetisch bedingt“-Aussagen sind beim Vergleich der Altersgruppen die Häufigkeiten in Prozent auf die verschiedenen Wertelabels ungefähr gleich verteilt. Es gibt keinen Unterschied zwischen jüngeren und älteren Schülern.

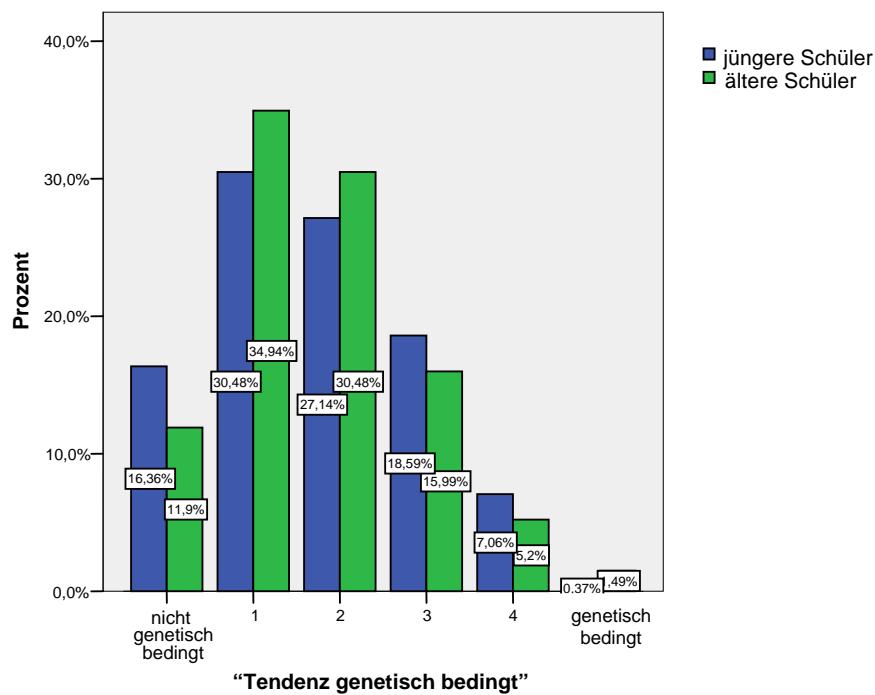
Index „Tendenz genetisch bedingt“

			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0 jüngere Schüler	Gültig	0 nicht genetisch bedingt	44	16,4	16,4	16,4
		1	82	30,5	30,5	46,8
		2	73	27,1	27,1	74,0
		3	50	18,6	18,6	92,6
		4	19	7,1	7,1	99,6
		5 genetisch bedingt	1	,4	,4	100,0
		Gesamt	269	100,0	100,0	
1 ältere Schüler	Gültig	0 nicht genetisch bedingt	32	11,9	11,9	11,9
		1	94	34,9	34,9	46,8
		2	82	30,5	30,5	77,3
		3	43	16,0	16,0	93,3
		4	14	5,2	5,2	98,5
		5 genetisch bedingt	4	1,5	1,5	100,0
		Gesamt	269	100,0	100,0	

Auch im Balkendiagramm zu „Tendenz umweltbedingt“ ist erkennbar, dass die Wertelabels von den jüngeren und älteren Schülern sehr ähnlich bewertet wurden.



Im Balkendiagramm zu „Tendenz genetisch bedingt“ gibt es ebenfalls kaum Unterschiede in Bezug auf die Altersgruppen.



Analyse der Aussagen nach „Tendenz umweltbedingt“ und „Tendenz genetisch bedingt“ in Bezug auf Schüler und Schülerinnen

Häufigkeiten

Statistiken

Geschlecht			Index für „Tendenz umweltbedingt“	Index für „Tendenz genetisch bedingt“
0 männlich	N	Gültig	181	181
		Fehlend	0	0
1 weiblich	N	Gültig	355	355
		Fehlend	0	0
999	N	Gültig	2	2
		Fehlend	0	0

Bei der Auswertung der „Tendenz umweltbedingt“-Aussagen in Bezug auf Geschlecht weisen die Häufigkeiten in Prozent nur sehr geringe Unterschiede auf.

Index für „Tendenz umweltbedingt“ nach Schülern und Schülerinnen

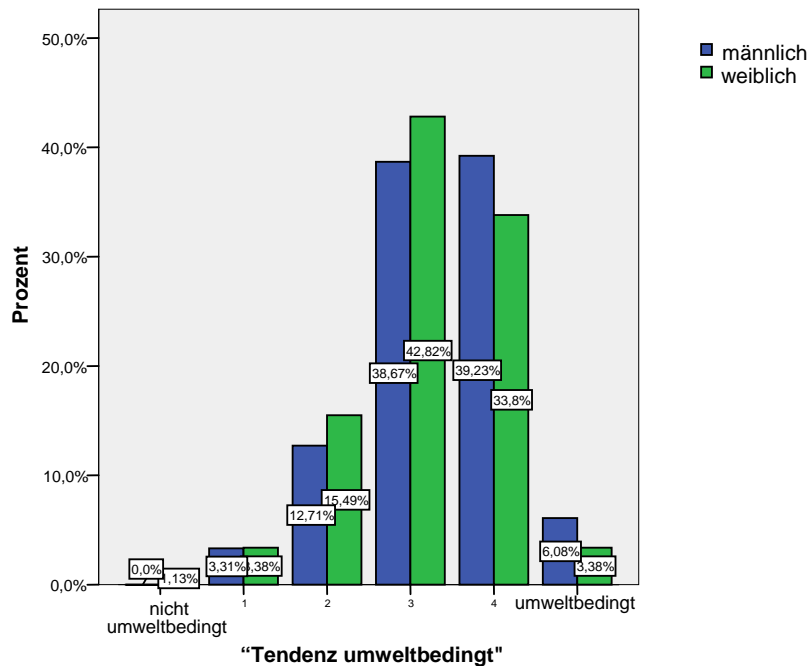
			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozepte	Kumulierte Prozepte
0 männlich	Gültig	1 nicht umweltbedingt	6	3,3	3,3	3,3
		2	23	12,7	12,7	16,0
		3	70	38,7	38,7	54,7
		4	71	39,2	39,2	93,9
		5 umweltbedingt	11	6,1	6,1	100,0
		Gesamt	181	100,0	100,0	
1 weiblich	Gültig	0 nicht umweltbedingt	4	1,1	1,1	1,1
		1	12	3,4	3,4	4,5
		2	55	15,5	15,5	20,0
		3	152	42,8	42,8	62,8
		4	120	33,8	33,8	96,6
		5 umweltbedingt	12	3,4	3,4	100,0
Gesamt		355	100,0	100,0		
999	Gültig	3	2	100,0	100,0	100,0

Bei der Auswertung der „Tendenz genetisch bedingt“-Aussagen nach Geschlecht zeigt sich sowohl bei den Schülern als auch bei den Schülerinnen beim Wertelabel 1 ein Gipfel, der dann bei den Schülern etwas stärker abflacht als bei den Schülerinnen. Es besteht kein auffälliger Unterschied zwischen Schülern und Schülerinnen.

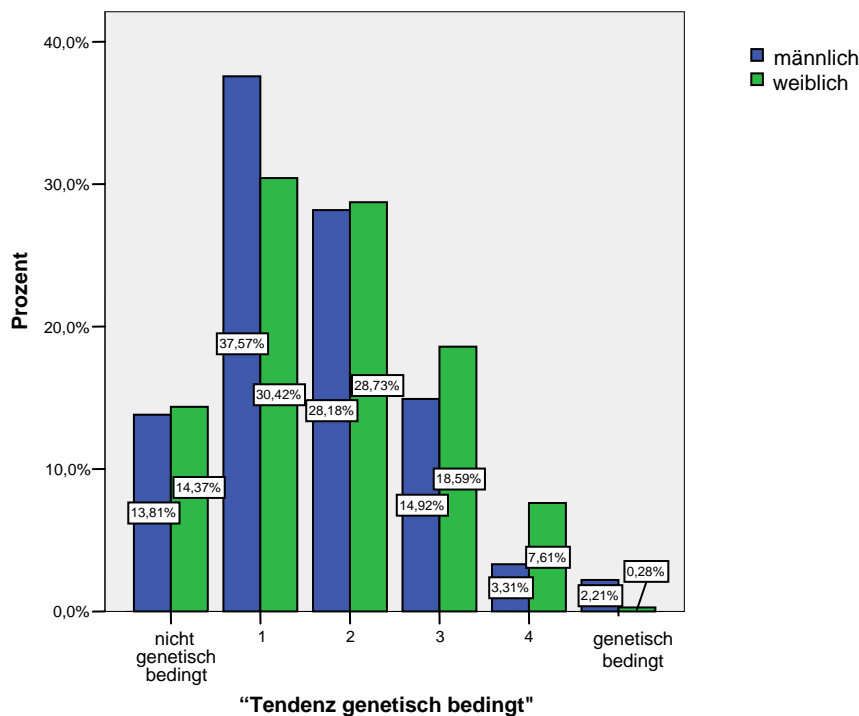
Index für „Tendenz genetisch bedingt“ nach Schülern und Schülerinnen

			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0 männlich	Gültig	0 nicht genetisch bedingt	25	13,8	13,8	13,8
		1	68	37,6	37,6	51,4
		2	51	28,2	28,2	79,6
		3	27	14,9	14,9	94,5
		4	6	3,3	3,3	97,8
		5 genetisch bedingt	4	2,2	2,2	100,0
		Gesamt	181	100,0	100,0	
1 weiblich	Gültig	0 nicht genetisch bedingt	51	14,4	14,4	14,4
		1	108	30,4	30,4	44,8
		2	102	28,7	28,7	73,5
		3	66	18,6	18,6	92,1
		4	27	7,6	7,6	99,7
		5 genetisch bedingt	1	,3	,3	100,0
		Gesamt	355	100,0	100,0	
999	Gültig	2	2	100,0	100,0	100,0

Anhand der graphischen Darstellung der Auswertung „Tendenz umweltbedingt“ nach Geschlechtern wird erkennbar, dass sowohl Schülerinnen als auch Schüler Aussagen mit „Tendenz umweltbedingt“ eher bestätigten, mit nur geringen Unterschieden zwischen Schülerinnen und Schülern.



Beim Diagramm zu „Tendenz genetisch bedingt“ nach Geschlechtern zeigt sich, dass Schülerinnen Aussagen mit „Tendenz genetisch bedingt“ durchschnittlich etwas häufiger als Schüler als richtig beurteilten, aber gesamt gesehen auch die Tendenz zeigten, diesen Aussagen nicht zuzustimmen.



Analyse des Zusammenhangs der Aussagen gen. Veranlagung und Gentest

Um zu untersuchen, ob die inhaltlich verwandten Kategorien gen.Veranlagung und Gentest korrelierten, wurde eine Kreuztabelle erstellt. Diese lieferte keine signifikanten Ergebnisse (siehe Anhang) und auch die Anzahl der Fälle in einzelnen Kategorien war zum Teil so gering, dass die Antworten in drei Kategorien zusammengefasst wurden, um zu aussagekräftigeren Ergebnissen zu kommen:

- „völlig falsch“ und „ziemlich falsch“ => „falsch“
- „unentschieden“ => „unentschieden“
- „ziemlich richtig“ und „völlig richtig“ => „richtig“

	Verarbeitete Fälle					
	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Veranlagung in 3 Kategorien * Gentest in 3 Kategorien	374	69,5%	164	30,5%	538	100,0%

Standardisierte Residuen weisen ab einem Wert von 2 auf einen signifikanten Unterschied hin. Bei der Variable „falsch“ ist der Unterschied mit einem Wert von 1,9 nicht signifikant, aber es gibt eine Tendenz, dass diejenigen Schüler, die die Aussage „gen.Veranlagung“ mit „falsch“ beurteilten, auch die Aussage „Gentest“ mit „falsch“ beurteilten. Auch der Vergleich der Randsumme der Variable 1 (27,3%) mit den Spaltenprozent der Variable 1 (38,3%) weist auf einen derartigen Zusammenhang hin.

Kreuztabelle bzgl. des Zusammenhangs der Aussagen gen. Veranlagung und Gentest

			Gentest in 3 Kategorien			Gesamt
			falsch	unentschieden	richtig	
Veranlagung in 3 Kategorien	falsch	Anzahl	31	23	27	81
		% von Veranlagung in 3 Kategorien	38,3%	28,4%	33,3%	100,0%
		Standardisierte Residuen	1,9	-1,3	-,4	
	unentschieden	Anzahl	37	70	65	172
		% von Veranlagung in 3 Kategorien	21,5%	40,7%	37,8%	100,0%
		Standardisierte Residuen	-1,4	,8	,4	
	richtig	Anzahl	34	45	42	121
		% von Veranlagung in 3 Kategorien	28,1%	37,2%	34,7%	100,0%
		Standardisierte Residuen	,2	,1	-,2	
Gesamt	Anzahl	102	138	134	374	
	% von Veranlagung in 3 Kategorien	27,3%	36,9%	35,8%	100,0%	

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,347(a)	4	,080
Likelihood-Quotient	8,225	4	,084
Zusammenhang linear-mit-linear	,595	1	,440
Anzahl der gültigen Fälle	374		

a 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 22,09.

Der Chi-Quadrat-Test ist mit einer Signifikanz von 0,08 nicht signifikant. Die Nullhypothese wird beibehalten, dh es besteht kein Zusammenhang zwischen den beiden Kategorien gen. Veranlagung und Gentest.

Symmetrische Maße

		Wert	Näherungs- weise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	,149	,080
	Cramer-V	,106	,080
	Kontingenzkoeffizient	,148	,080
Anzahl der gültigen Fälle		374	

a Die Null-Hypothese wird nicht angenommen.

b Unter Annahme der Null-Hypothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet.

Auch das Nominalmaß Cramer-V zeigt mit einem Wert von 0,106 und einer Signifikanz von 0,080 keinen Zusammenhang zwischen den beiden Kategorien gen. Veranlagung und Gentest an.

Analyse des Zusammenhangs zwischen den einzelnen Kategorien

Um zu prüfen, ob es im Einzelnen auch bei den Antworten aller anderen Kategorien Zusammenhänge gibt, und um deren Stärke und Richtung zu untersuchen, wurde eine Korrelationsmatrix erstellt.

Nichtparametrische Korrelationen

Korrelationen

			gen.Veranlagung	Gentest
Spearman-Rho	gen.Veranlagung	Korrelationskoeffizient	1,000	-,014
		Sig. (2-seitig)	.	,778
		N	507	412
	Gentest	Korrelationskoeffizient	-,014	1,000
		Sig. (2-seitig)	,778	.
		N	412	431

In der untenstehenden Korrelationsmatrix besteht zwischen der Kategorie genetische Veranlagung und den Kategorien erblich/genetisch bedingt (- 0,193), Alkoholismus (0,185), Umweltpolitik (0,176) und genetischer Forschung (0,141) ein leichter, aber hochsignifikanter Zusammenhang. Dies lässt darauf schließen, dass denjenigen SchülerInnen, die es für richtig hielten, dass die meisten Krankheiten auf genetische Veranlagung zurückzuführen sind, der Unterschied zwischen erblich und genetisch bedingt nicht bekannt war, bzw. denjenigen SchülerInnen, die die Aussage gen. Veranlagung für falsch hielten, der Unterschied bekannt war. Dies könnte bedeuten, dass die SchülerInnen, die über ein besseres Wissen in Bezug auf Genetik verfügten, eher bezweifelten, dass sich die meisten Krankheiten auf genetische Veranlagung zurückführen lassen. Diejenigen, die die genetische Veranlagung für entscheidend hielten, meinten, dass Alkoholismus erblich ist, was wiederum deren Meinung zur genetischen Veranlagung bestätigen würde. Sie waren auch der Meinung, dass sowohl die Umwelt- und Sozialpolitik, als auch die genetische Forschung in Zukunft die meisten unserer gesundheitlichen Probleme lösen werden (siehe auch Korrelation Umweltpolitik/gen.Forschung).

Zwischen Lebensweise und Bewegung besteht ein hochsignifikanter und mit einem Wert von 0,287 mittelstarker Zusammenhang. Weiters korreliert die Lebensweise hochsignifikant mit Alkoholismus (-0,146) und Schadstoffe (0,155). Diejenigen SchülerInnen, die eine gesunde Lebensweise für wichtig hielten, hielten auch Bewegung für sehr wichtig. Beurteilten die SchülerInnen eine gesunde Lebensweise als wichtig, so lehnten sie die Aussage, dass Alkoholismus erblich sei, ab. Der Aussage, dass Schadstoffe die Gesundheit mehr gefährden als krankheitsdisponierende, genetische Anlagen, stimmten sie zu. Dadurch bestätigt sich die Annahme, dass gesundheitsbewusste Menschen Lifestyle-Faktoren stärkeren Einfluss auf die Gesundheit des Einzelnen zuschreiben als der genetischen Veranlagung.

Zwischen erblich/genetisch bedingt und Alkoholismus besteht ein signifikanter leicht negativer Zusammenhang (- 0,164). Diejenigen SchülerInnen, denen der Unterschied zwischen erblich und genetisch bedingt bekannt war, distanzieren sich von der Aussage, Alkoholismus sei erblich.

Signifikante, leichte Korrelationen sind zwischen Alkoholismus und Depression (- 0,104), Gentest (0,108) und Umweltpolitik (0,107) zu finden. Waren die SchülerInnen der Meinung, dass Alkoholismus erblich sei, meinten sie nicht, dass Depression einen wenig erblichen, aber starken Bezug zur Umwelt und dem sozialen Umfeld hatte, und umgekehrt. Sie waren auch

der Meinung, dass Gentests für Krankheitsanfälligkeiten derzeit schon sinnvoll sind. Diese SchülerInnen scheinen tendenziell der Meinung zu sein, dass Krankheiten vor allem genetisch bedingt sind. Im Gegensatz dazu meinten sie aber auch, dass die Umwelt- und Sozialpolitik in Zukunft die meisten unserer gesundheitlichen Probleme lösen wird. Eventuell könnte dies auf eine „Jasage-Tendenz“ am Ende des Fragebogens zurückzuführen sein.

Schadstoffe korreliert hochsignifikant mit Bewegung (0,139). Wer Schadstoffe aus der Umwelt für gesundheitsschädlich hielt, hielt Bewegung für gesundheitsförderlich. Krebs korreliert signifikant mit Bewegung (0,111), dh jene, die Krebs für vorwiegend genetisch veranlagt betrachteten, bewerteten Bewegung als wichtig für die Gesundheit. Zwischen Depression und Bewegung gibt es eine hochsignifikante Korrelationsstärke von 0,129. Wenn die SchülerInnen der Depression einen starken Umweltbezug zuschrieben, dann hielten sie auch Bewegung für wichtig. Aggression korreliert hochsignifikant mit Umweltpolitik (0,175), dh SchülerInnen, die aggressives Verhalten für genetisch veranlagt betrachteten, meinten auch, dass die Umwelt- und Sozialpolitik unsere gesundheitlichen Probleme wird lösen können. Gentest korreliert mit Umweltpolitik signifikant (0,115) und hochsignifikant mit genetischer Forschung (0,179). SchülerInnen, die Gentests zurzeit schon sinnvoll fanden, meinten auch, dass die Umwelt- und Sozialpolitik und die genetische Forschung in Zukunft unsere gesundheitlichen Probleme werden lösen können, bzw. verhielten sich diejenigen, die Gentests kritisch gegenüber standen, auch der Umweltpolitik und der genetischen Forschung gegenüber kritisch. Die positive Korrelation Gentest-genetische Forschung ist nachvollziehbar. Die positive Korrelation Gentest und genetische Forschung mit Umweltpolitik könnte auf eine allgemein größere Aufgeschlossenheit jener SchülerInnen gegenüber künftigen Entwicklungen oder auf eine „Jasage-Tendenz“ am Ende des Fragebogens zurückzuführen sein. Die Korrelation dieser drei Aussagen könnte auch bedeuten, dass man weiss, dass Organismen sowohl durch genetische Veranlagung als auch durch Umwelteinflüsse erkranken, und dass deshalb Lösungen für gesundheitliche Probleme sowohl im Bereich der Umwelt- und Sozialpolitik als auch in der genetischen Forschung zu suchen sind.

Ein mittelstarker und hochsignifikanter Zusammenhang ist zwischen Umweltpolitik und genetischer Forschung zu finden (0,339). Diejenigen SchülerInnen, die der Umwelt- und Sozialpolitik zutrauten, in Zukunft unsere gesundheitlichen Probleme zu lösen, glaubten dies auch bei der genetischen Forschung bzw. wenn sie der Umweltpolitik diesbezüglich kein Vertrauen schenkten, dann auch nicht der genetischen Forschung. Auch hier zeigt sich, dass die SchülerInnen zu „Ja-“ oder „Nein-Antworten“ tendieren oder eine eher positive bzw. eher negative Grundeinstellung gegenüber Entwicklungen in der Zukunft haben könnten. Das Vertrauen in die Umwelt- und Sozialpolitik in Bezug auf die Lösung gesundheitlicher Probleme und folglich in die öffentliche Gesundheitsvorsorge ist mit 54,23% „falsch“-Antworten, 17,39% „richtig“-Antworten und 42,18% „unentschieden“ bzw. „weiss nicht“ eher gering. Bei der genetischen Forschung betragen die „falsch“-Antworten 21,91%, die „richtig“-Antworten 41,28%, die „unentschieden“ und „weiss nicht“-Antworten 48,91%. Sowohl bei Aussage 11 als auch 12 war ein großer Anteil der SchülerInnen unentschieden. Berücksichtigt man jedoch die „falsch“- und die „richtig“-Antworten, so tendieren die SchülerInnen hinsichtlich der Lösung gesundheitlicher Probleme eher dazu, der genetischen Forschung gegenüber der Umwelt- und Sozialpolitik mehr Bedeutung beizumessen.

Nichtparametrische Korrelationen

Spearman		gen. Ver- anlagung	Lebens- weise	erblich / gen.bed.	Alkoho- lismus	Schad- stoffe	Krebs	Depres- sion	Aggres- sion	Bewe- gung	Gentest	Umwelt- politik	gen. Forschung
gen. Ver- anlagung	Korr.	1,000	-,021	,193(**)	,185(**)	-,016	,068	-,010	,101	-,004	-,014	,176(**)	,141(**)
	Sig. (2)	.	,638	,006	,000	,741	,153	,824	,057	,929	,778	,000	,003
	N	507	506	203	488	414	444	470	357	494	412	413	445
Lebens- weise	Korr.	-,021	1,000	,122	,146(**)	,155(**)	-,045	,097(*)	,055	,287(**)	,028	-,054	,010
	Sig. (2)	,638	.	,077	,001	,001	,332	,031	,294	,000	,560	,263	,837
	N	506	536	209	514	434	461	497	369	523	429	436	468
erblich/ gen.bed.	Korr.	-,193(**)	,122	1,000	-,164(*)	,141	,052	,009	,069	,095	,069	-,054	,026
	Sig. (2)	,006	,077	.	,020	,061	,496	,899	,406	,175	,371	,469	,727
	N	203	209	211	203	176	177	197	148	207	168	180	183
Alkoho- lismus	Korr.	,185(**)	,146(**)	-,164(*)	1,000	,009	,098(*)	-,104(*)	,054	-,094(*)	,108(*)	,107(*)	-,002
	Sig. (2)	,000	,001	,020	.	,851	,039	,023	,308	,035	,028	,027	,968
	N	488	514	203	515	418	445	478	358	502	413	425	452
Schad- stoffe	Korr.	-,016	,155(**)	,141	,009	1,000	-,033	-,013	,034	,139(**)	,035	,004	,044
	Sig. (2)	,741	,001	,061	,851	.	,524	,797	,554	,004	,510	,944	,387
	N	414	434	176	418	435	383	407	310	429	355	359	386
Krebs	Korr.	,068	-,045	,052	,098(*)	-,033	1,000	-,023	,073	,111(*)	,038	,052	,004
	Sig. (2)	,153	,332	,496	,039	,524	.	,631	,189	,018	,464	,311	,934
	N	444	461	177	445	383	461	427	323	451	371	380	405
Depres- sion	Korr.	-,010	,097(*)	,009	-,104(*)	-,013	-,023	1,000	-,014	,129(**)	-,081	-,039	-,008
	Sig. (2)	,824	,031	,899	,023	,797	,631	.	,791	,004	,102	,435	,864
	N	470	497	197	478	407	427	497	343	487	404	411	443
Aggres- sion	Korr.	,101	,055	,069	,054	,034	,073	-,014	1,000	,070	,109	,175(**)	,028
	Sig. (2)	,057	,294	,406	,308	,554	,189	,791	.	,184	,054	,002	,609
	N	357	369	148	358	310	323	343	370	366	311	308	328
Bewe- gung	Korr.	-,004	,287(**)	,095	-,094(*)	,139(**)	,111(*)	,129(**)	,070	1,000	,066	-,024	,058
	Sig. (2)	,929	,000	,175	,035	,004	,018	,004	,184	.	,173	,616	,217
	N	494	523	207	502	429	451	487	366	525	422	430	461
Gentest	Korr.	-,014	,028	,069	,108(*)	,035	,038	-,081	,109	,066	1,000	,115(*)	,179(**)
	Sig. (2)	,778	,560	,371	,028	,510	,464	,102	,054	,173	.	,031	,000
	N	412	429	168	413	355	371	404	311	422	431	352	380
Umwelt- politik	Korr.	,176(**)	-,054	-,054	,107(*)	,004	,052	-,039	,175(**)	-,024	,115(*)	1,000	,339(**)
	Sig. (2)	,000	,263	,469	,027	,944	,311	,435	,002	,616	,031	.	,000
	N	413	436	180	425	359	380	411	308	430	352	437	407
gen. For- schung	Korr.	,141(**)	,010	,026	-,002	,044	,004	-,008	,028	,058	,179(**)	,339(**)	1,000
	Sig. (2)	,003	,837	,727	,968	,387	,934	,864	,609	,217	,000	,000	.
	N	445	468	183	452	386	405	443	328	461	380	407	470

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Anhang

Fragebogen:

Im Rahmen meiner Diplomarbeit ist der folgende Fragebogen zum Thema Umwelt, Gesundheit und Genetik auszuwerten. Die Diplomarbeit ist Teil des Projekts Genomforschung, Umwelteinflüsse und Biodatenbanken des Forums Österreichischer Wissenschaftler für Umweltschutz. Ziel dieses Projekts ist es, ein besseres Verständnis der Wechselwirkungen zwischen Genetik und Umwelt zu entwickeln.

Deine Meinung dazu ist wichtig und wird völlig anonym behandelt. Es gibt weder „richtige“ noch „falsche“ Antworten. Jeder Fragebogen zählt.

Wie bewerten Sie folgende Aussagen:

1. Die meisten Krankheiten lassen sich auf genetische Veranlagung zurückführen.
völlig falsch ziemlich falsch unentschieden ziemlich richtig völlig richtig weiss nicht
2. Die Erhaltung der Gesundheit lässt sich durch eine gesunde Lebensweise (z. B. Nicht-Rauchen, gesunde Ernährung, Sport) fördern.
völlig falsch ziemlich falsch unentschieden ziemlich richtig völlig richtig weiss nicht
3. Eine Krankheit kann zwar nicht erblich, aber dennoch genetisch bedingt sein.
völlig falsch ziemlich falsch unentschieden ziemlich richtig völlig richtig weiss nicht
4. Alkoholismus ist erblich. Vorsorgemaßnahmen und Rehabilitation sind daher wenig sinnvoll.
völlig falsch ziemlich falsch unentschieden ziemlich richtig völlig richtig weiss nicht
5. Das Einbringen von Schadstoffen (Pestiziden, Schwermetallen etc.) in Umweltgüter wie Wasser, Boden, Luft gefährdet die Gesundheit mehr als krankheitsdisponierende, genetische Anlagen.
völlig falsch ziemlich falsch unentschieden ziemlich richtig völlig richtig weiss nicht
6. Krebsarten wie Brust- oder Prostatakrebs sind vorwiegend genetisch veranlagt.
völlig falsch ziemlich falsch unentschieden ziemlich richtig völlig richtig weiss nicht
7. Depression hat einen eher wenig erblichen, aber starken Bezug zur Umwelt und dem sozialen Umfeld.
völlig falsch ziemlich falsch unentschieden ziemlich richtig völlig richtig weiss nicht
8. Für die Neigung zu aggressivem Verhalten ist besonders eine Variante eines Gens verantwortlich.
völlig falsch ziemlich falsch unentschieden ziemlich richtig völlig richtig weiss nicht
9. Mehr Bewegung im Alltag verringert das Risiko für Herz-Kreislauf-Krankheiten, Altersdiabetes, gewisse Krebserkrankungen und Knochenschwund.
völlig falsch ziemlich falsch unentschieden ziemlich richtig völlig richtig weiss nicht
10. Es ist zurzeit schon sinnvoll, sich einem Gentest zu unterziehen, um zu wissen, für welche Krankheiten man anfällig ist.
völlig falsch ziemlich falsch unentschieden ziemlich richtig völlig richtig weiss nicht
11. In Zukunft wird es der Umwelt- und Sozialpolitik gelingen, die meisten unserer gesundheitlichen Probleme zu lösen.
völlig falsch ziemlich falsch unentschieden ziemlich richtig völlig richtig weiss nicht
12. In Zukunft wird es der genetischen Forschung gelingen, die meisten unserer gesundheitlichen Probleme zu lösen.
völlig falsch ziemlich falsch unentschieden ziemlich richtig völlig richtig weiss nicht

Kommentare und Anregungen: _____

Fragen zur Person:

Schultyp _____ Alter _____ männl. weibl.

Beruf des Vaters _____ Beruf der Mutter _____

Kommentare und Anregungen:**FH:**

Nr. 14: „Es sollte mehr öffentlich dafür geworben werden, sich medizinischen Untersuchungen zu unterziehen, um Krankheiten früh genug entgegen zu wirken. An genetisch bedingte Krankheiten denkt man nicht oft, wie wahrscheinlich sie eintreten können.“

Nr. 22: „Ein gesundes Leben ist keine Garantie dafür, nicht an Krebs oder an anderen Krankheiten zu leiden; Depressionen sind sowohl von Umwelteinflüssen als auch genetisch bedingt => ich glaube, dass, wenn Depressionen in der Familie auftreten, man anfälliger ist, wenn man mit dem Umfeld nicht zurechtkommt.“

Nr. 25: „Frage 5 wurde nicht verstanden.“

BORG:

Nr. 93: „Viele Krankheiten sind erblich bedingt, jedoch die richtige und gesunde Lebensgewohnheit begünstigt mehr Gesundheit.“

HTL:

Nr. 139: „Nr. 5 versteht doch kein Mensch!!!“

Nr. 153: „Ich denke, dass man gewissen Krankheiten trotz gesunder Lebensweise/Sport nicht vorbeugen kann.“

Nr. 166: „Bei Frage 7 denke ich, dass es weniger auf die Umwelt, sondern mehr auf das soziale Umfeld ankommt. Mehr Sport in den höheren Schulen (z. B. HTL 4.&5. Klasse nur 1 h Turnen).“

Nr. 169: „Grundsätzlich sollte mehr Sport in der Schule betrieben werden. 1 Stunde pro Woche ist viel zu wenig!!!“

Nr. 176: „Bezüglich der Fragen 11 und 12 glaube ich, dass gewisse Krankheiten verschwinden, allerdings neue auftreten werden. Fazit: es wird immer gesundheitliche Probleme und Krankheiten geben, solange es Lebewesen gibt.“

Nr. 185: „Eine Aufklärung zu solchen Themen fände ich sinnvoller, da kaum jemand auch nur irgendetwas zu diesem Thema wirklich weiß!!!“

Nr. 186: „Man kann ohne Background die Antworten nur erraten.“

Nr. 187: „Etwas komplexe Ausdrucksweise der Fragen!!!“

Nr. 188: „Frage 5 ist unverständlich.“

Nr. 190: „Frage Nr. 12: Es werden dadurch auch neue Krankheiten entstehen.“

Nr. 193: „Was ist der Unterschied zwischen erblich und genetisch bedingt? Versteh i net!“

HAK:

Nr. 242: „Man kann viele Fragen nur mit „unentschieden“ bewerten, da sehr viele Faktoren einfließen.“

Nr. 294: „10., 11. => für reiche Menschen, die es sich leisten können. 4. nur teilweise.“

AHS:

Nr. 299: „Ich finde es eine gute Idee, solche Umfragen durchzuführen.“

Nr. 310: „Ich denke, dass durch genetische Forschung in Zukunft viel verbessert werden kann!“

HLW:

Nr. 383: „Ich hoffe, dass die Anzahl an Nicht-Rauchern und Hobby-Sportlern steigt.“

Nr. 389: „Viele dieser Fragen können wir doch gar nicht beantworten!“

Nr. 394: „Die Gentechnik kann Krankheiten vielleicht verhindern, doch dafür kommen wieder andere.“

Nr. 425: „ziemlich unverständlich für mich“

Nr. 439: „Die Ankreuzentscheidung ist schwierig bei diesem Test, weil die Antworten meiner Meinung nach sehr vage sind.“

Nr. 459: „Diese Fragen kann man schwer beantworten, wenn man sich nicht mit diesem Thema beschäftigt.“

Nr. 460: „Leider ist dieser Fragebogen nur dann treffsicher zu beantworten, wenn man sich genauer mit diesem Thema auseinandergesetzt hat.“

Nr. 465: „Bei jeder Krankheit spielt auch die Psyche eine große Rolle.“

Nr. 519: „Woher sollte ich das wissen.“

Nr. 520: detto

Nr. 528: „Rauchen ist zwar schädlich, passiv rauchen aber noch viel schädlicher, da kann man sich ja nirgends mehr aufhalten als Nicht-Raucher.“

Nr. 539: „Nicht-Rauchen fördert die Gesundheit! Passiv-Rauchen ist schädlich ...“

Post-Hoc-Mehrfachvergleiche zu Analyse der Aussagen nach Schultyp

Mehrfachvergleiche

Bonferroni-Test auf signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Schultypenpaaren.

Abhängige Variable	(I) Schule	(J) Schule	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze
gen.Veranlagung	0 FH	1 BORG	,310	,185	1,000	-,23	,85
		2 HTL	,299	,184	1,000	-,24	,84
		3 HAK	,165	,185	1,000	-,38	,71
		4 AHS	,500	,185	,105	-,04	1,04
		5 HLW	,216	,176	1,000	-,30	,73
	1 BORG	0 FH	-,310	,185	1,000	-,85	,23
		2 HTL	-,011	,122	1,000	-,37	,35
		3 HAK	-,145	,123	1,000	-,51	,22
		4 AHS	,190	,123	1,000	-,17	,55
		5 HLW	-,093	,109	1,000	-,42	,23
	2 HTL	0 FH	-,299	,184	1,000	-,84	,24
		1 BORG	,011	,122	1,000	-,35	,37
		3 HAK	-,134	,122	1,000	-,50	,23
		4 AHS	,201	,122	1,000	-,16	,56
		5 HLW	-,083	,108	1,000	-,40	,24
	3 HAK	0 FH	-,165	,185	1,000	-,71	,38
		1 BORG	,145	,123	1,000	-,22	,51
		2 HTL	,134	,122	1,000	-,23	,50
		4 AHS	,335	,123	,102	-,03	,70
		5 HLW	,051	,110	1,000	-,27	,38
4 AHS	0 FH	-,500	,185	,105	-1,04	,04	
	1 BORG	-,190	,123	1,000	-,55	,17	
	2 HTL	-,201	,122	1,000	-,56	,16	
	3 HAK	-,335	,123	,102	-,70	,03	
	5 HLW	-,284	,109	,145	-,61	,04	
5 HLW	0 FH	-,216	,176	1,000	-,73	,30	
	1 BORG	,093	,109	1,000	-,23	,42	
	2 HTL	,083	,108	1,000	-,24	,40	
	3 HAK	-,051	,110	1,000	-,38	,27	
	4 AHS	,284	,109	,145	-,04	,61	

Lebensweise	0 FH	1 BORG	-,100	,132	1,000	-,49	,29	
		2 HTL	-,105	,131	1,000	-,49	,28	
		3 HAK	,014	,132	1,000	-,38	,40	
		4 AHS	-,187	,133	1,000	-,58	,21	
		5 HLW	-,042	,126	1,000	-,41	,33	
	1 BORG	0 FH	,100	,132	1,000	-,29	,49	
		2 HTL	-,006	,087	1,000	-,26	,25	
		3 HAK	,114	,088	1,000	-,15	,37	
		4 AHS	-,087	,089	1,000	-,35	,18	
		5 HLW	,057	,078	1,000	-,17	,29	
	2 HTL	0 FH	,105	,131	1,000	-,28	,49	
		1 BORG	,006	,087	1,000	-,25	,26	
		3 HAK	,119	,087	1,000	-,14	,37	
		4 AHS	-,082	,088	1,000	-,34	,18	
		5 HLW	,063	,076	1,000	-,16	,29	
	3 HAK	0 FH	-,014	,132	1,000	-,40	,38	
		1 BORG	-,114	,088	1,000	-,37	,15	
		2 HTL	-,119	,087	1,000	-,37	,14	
		4 AHS	-,201	,089	,366	-,46	,06	
		5 HLW	-,056	,078	1,000	-,29	,17	
	4 AHS	0 FH	,187	,133	1,000	-,21	,58	
		1 BORG	,087	,089	1,000	-,18	,35	
		2 HTL	,082	,088	1,000	-,18	,34	
		3 HAK	,201	,089	,366	-,06	,46	
		5 HLW	,144	,079	1,000	-,09	,38	
	5 HLW	0 FH	,042	,126	1,000	-,33	,41	
		1 BORG	-,057	,078	1,000	-,29	,17	
		2 HTL	-,063	,076	1,000	-,29	,16	
		3 HAK	,056	,078	1,000	-,17	,29	
		4 AHS	-,144	,079	1,000	-,38	,09	
	Alkoholismus	0 FH	1 BORG	1,056(*)	,223	,000	,40	1,71
			2 HTL	,930(*)	,221	,000	,28	1,58
			3 HAK	,986(*)	,223	,000	,33	1,64
			4 AHS	1,088(*)	,225	,000	,42	1,75
			5 HLW	,999(*)	,212	,000	,37	1,62
		1 BORG	0 FH	-1,056(*)	,223	,000	-1,71	-,40
			2 HTL	-,125	,147	1,000	-,56	,31
			3 HAK	-,070	,150	1,000	-,51	,37
			4 AHS	,032	,152	1,000	-,42	,48
			5 HLW	-,057	,133	1,000	-,45	,34
		2 HTL	0 FH	-,930(*)	,221	,000	-1,58	-,28
			1 BORG	,125	,147	1,000	-,31	,56
			3 HAK	,056	,147	1,000	-,38	,49
			4 AHS	,157	,150	1,000	-,29	,60
			5 HLW	,068	,131	1,000	-,32	,45
		3 HAK	0 FH	-,986(*)	,223	,000	-1,64	-,33
			1 BORG	,070	,150	1,000	-,37	,51
			2 HTL	-,056	,147	1,000	-,49	,38
			4 AHS	,101	,152	1,000	-,35	,55
			5 HLW	,013	,133	1,000	-,38	,41
4 AHS		0 FH	-1,088(*)	,225	,000	-1,75	-,42	

		1 BORG	-,032	,152	1,000	-,48	,42
		2 HTL	-,157	,150	1,000	-,60	,29
		3 HAK	-,101	,152	1,000	-,55	,35
		5 HLW	-,089	,136	1,000	-,49	,31
	5 HLW	0 FH	-,999(*)	,212	,000	-1,62	-,37
		1 BORG	,057	,133	1,000	-,34	,45
		2 HTL	-,068	,131	1,000	-,45	,32
		3 HAK	-,013	,133	1,000	-,41	,38
		4 AHS	,089	,136	1,000	-,31	,49
Schadstoffe	0 FH	1 BORG	,983(*)	,200	,000	,39	1,58
		2 HTL	,941(*)	,199	,000	,35	1,53
		3 HAK	,987(*)	,206	,000	,38	1,59
		4 AHS	1,022(*)	,201	,000	,43	1,62
		5 HLW	,958(*)	,191	,000	,39	1,52
	1 BORG	0 FH	-,983(*)	,200	,000	-1,58	-,39
		2 HTL	-,042	,137	1,000	-,45	,36
		3 HAK	,003	,147	1,000	-,43	,44
		4 AHS	,038	,141	1,000	-,38	,45
		5 HLW	-,025	,126	1,000	-,40	,35
	2 HTL	0 FH	-,941(*)	,199	,000	-1,53	-,35
		1 BORG	,042	,137	1,000	-,36	,45
		3 HAK	,045	,144	1,000	-,38	,47
		4 AHS	,080	,138	1,000	-,33	,49
		5 HLW	,017	,123	1,000	-,35	,38
	3 HAK	0 FH	-,987(*)	,206	,000	-1,59	-,38
		1 BORG	-,003	,147	1,000	-,44	,43
		2 HTL	-,045	,144	1,000	-,47	,38
		4 AHS	,035	,148	1,000	-,40	,47
		5 HLW	-,028	,134	1,000	-,42	,37
	4 AHS	0 FH	-1,022(*)	,201	,000	-1,62	-,43
		1 BORG	-,038	,141	1,000	-,45	,38
		2 HTL	-,080	,138	1,000	-,49	,33
		3 HAK	-,035	,148	1,000	-,47	,40
		5 HLW	-,063	,127	1,000	-,44	,31
	5 HLW	0 FH	-,958(*)	,191	,000	-1,52	-,39
		1 BORG	,025	,126	1,000	-,35	,40
		2 HTL	-,017	,123	1,000	-,38	,35
		3 HAK	,028	,134	1,000	-,37	,42
		4 AHS	,063	,127	1,000	-,31	,44
Krebs	0 FH	1 BORG	-,004	,215	1,000	-,64	,63
		2 HTL	,962(*)	,217	,000	,32	1,60
		3 HAK	,202	,217	1,000	-,44	,84
		4 AHS	,370	,217	1,000	-,27	1,01
		5 HLW	,197	,205	1,000	-,41	,80
	1 BORG	0 FH	,004	,215	1,000	-,63	,64
		2 HTL	,966(*)	,149	,000	,53	1,40
		3 HAK	,206	,149	1,000	-,23	,64
		4 AHS	,375	,149	,187	-,07	,82
		5 HLW	,201	,131	1,000	-,19	,59
	2 HTL	0 FH	-,962(*)	,217	,000	-1,60	-,32

		1 BORG	-,966(*)	,149	,000	-1,40	-,53
		3 HAK	-,760(*)	,151	,000	-1,21	-,31
		4 AHS	-,591(*)	,152	,002	-1,04	-,14
		5 HLW	-,765(*)	,134	,000	-1,16	-,37
	3 HAK	0 FH	-,202	,217	1,000	-,84	,44
		1 BORG	-,206	,149	1,000	-,64	,23
		2 HTL	,760(*)	,151	,000	,31	1,21
		4 AHS	,169	,152	1,000	-,28	,62
		5 HLW	-,005	,134	1,000	-,40	,39
	4 AHS	0 FH	-,370	,217	1,000	-1,01	,27
		1 BORG	-,375	,149	,187	-,82	,07
		2 HTL	,591(*)	,152	,002	,14	1,04
		3 HAK	-,169	,152	1,000	-,62	,28
		5 HLW	-,173	,134	1,000	-,57	,22
	5 HLW	0 FH	-,197	,205	1,000	-,80	,41
		1 BORG	-,201	,131	1,000	-,59	,19
		2 HTL	,765(*)	,134	,000	,37	1,16
		3 HAK	,005	,134	1,000	-,39	,40
		4 AHS	,173	,134	1,000	-,22	,57
Depression	0 FH	1 BORG	-1,326(*)	,219	,000	-1,97	-,68
		2 HTL	-1,501(*)	,219	,000	-2,15	-,86
		3 HAK	-1,579(*)	,220	,000	-2,23	-,93
		4 AHS	-1,748(*)	,220	,000	-2,40	-1,10
		5 HLW	-1,364(*)	,211	,000	-1,99	-,74
	1 BORG	0 FH	1,326(*)	,219	,000	,68	1,97
		2 HTL	-,175	,135	1,000	-,57	,22
		3 HAK	-,253	,137	,971	-,66	,15
		4 AHS	-,421(*)	,137	,032	-,82	-,02
		5 HLW	-,038	,122	1,000	-,40	,32
	2 HTL	0 FH	1,501(*)	,219	,000	,86	2,15
		1 BORG	,175	,135	1,000	-,22	,57
		3 HAK	-,078	,136	1,000	-,48	,32
		4 AHS	-,246	,136	1,000	-,65	,15
		5 HLW	,137	,121	1,000	-,22	,49
	3 HAK	0 FH	1,579(*)	,220	,000	,93	2,23
		1 BORG	,253	,137	,971	-,15	,66
		2 HTL	,078	,136	1,000	-,32	,48
		4 AHS	-,169	,137	1,000	-,57	,24
		5 HLW	,215	,122	1,000	-,15	,57
	4 AHS	0 FH	1,748(*)	,220	,000	1,10	2,40
		1 BORG	,421(*)	,137	,032	,02	,82
		2 HTL	,246	,136	1,000	-,15	,65
		3 HAK	,169	,137	1,000	-,24	,57
		5 HLW	,383(*)	,122	,027	,02	,74
	5 HLW	0 FH	1,364(*)	,211	,000	,74	1,99
		1 BORG	,038	,122	1,000	-,32	,40
		2 HTL	-,137	,121	1,000	-,49	,22
		3 HAK	-,215	,122	1,000	-,57	,15
		4 AHS	-,383(*)	,122	,027	-,74	-,02
Aggression	0 FH	1 BORG	,133	,268	1,000	-,66	,93
		2 HTL	-,286	,265	1,000	-1,07	,50

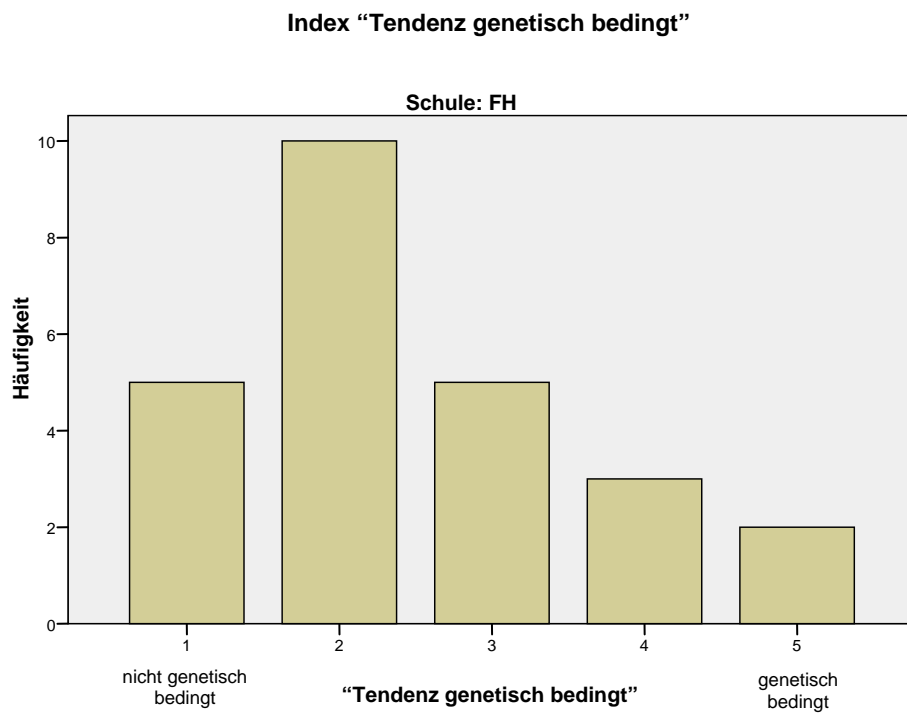
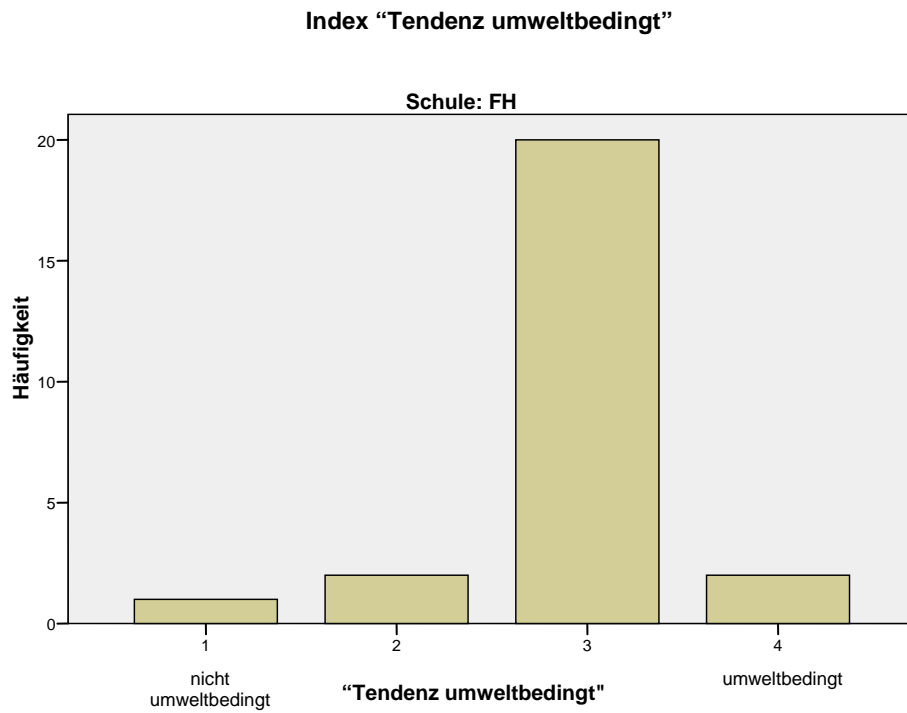
		3 HAK	,018	,269	1,000	-,78	,81
		4 AHS	-,237	,263	1,000	-1,01	,54
		5 HLW	-,352	,251	1,000	-1,10	,39
	1 BORG	0 FH	-,133	,268	1,000	-,93	,66
		2 HTL	-,419	,192	,452	-,99	,15
		3 HAK	-,115	,198	1,000	-,70	,47
		4 AHS	-,370	,189	,761	-,93	,19
		5 HLW	-,485	,173	,080	-1,00	,03
	2 HTL	0 FH	,286	,265	1,000	-,50	1,07
		1 BORG	,419	,192	,452	-,15	,99
		3 HAK	,304	,193	1,000	-,27	,87
		4 AHS	,048	,184	1,000	-,50	,59
		5 HLW	-,067	,168	1,000	-,56	,43
	3 HAK	0 FH	-,018	,269	1,000	-,81	,78
		1 BORG	,115	,198	1,000	-,47	,70
		2 HTL	-,304	,193	1,000	-,87	,27
		4 AHS	-,255	,190	1,000	-,82	,31
		5 HLW	-,370	,174	,511	-,88	,14
	4 AHS	0 FH	,237	,263	1,000	-,54	1,01
		1 BORG	,370	,189	,761	-,19	,93
		2 HTL	-,048	,184	1,000	-,59	,50
		3 HAK	,255	,190	1,000	-,31	,82
		5 HLW	-,115	,164	1,000	-,60	,37
	5 HLW	0 FH	,352	,251	1,000	-,39	1,10
		1 BORG	,485	,173	,080	-,03	1,00
		2 HTL	,067	,168	1,000	-,43	,56
		3 HAK	,370	,174	,511	-,14	,88
		4 AHS	,115	,164	1,000	-,37	,60
Bewegung	0 FH	1 BORG	,261	,166	1,000	-,23	,75
		2 HTL	,074	,165	1,000	-,41	,56
		3 HAK	,164	,166	1,000	-,33	,65
		4 AHS	-,018	,166	1,000	-,51	,47
		5 HLW	,078	,158	1,000	-,39	,54
	1 BORG	0 FH	-,261	,166	1,000	-,75	,23
		2 HTL	-,187	,108	1,000	-,51	,13
		3 HAK	-,096	,110	1,000	-,42	,23
		4 AHS	-,279	,110	,178	-,60	,05
		5 HLW	-,183	,097	,884	-,47	,10
	2 HTL	0 FH	-,074	,165	1,000	-,56	,41
		1 BORG	,187	,108	1,000	-,13	,51
		3 HAK	,090	,108	1,000	-,23	,41
		4 AHS	-,092	,109	1,000	-,41	,23
		5 HLW	,004	,095	1,000	-,28	,28
	3 HAK	0 FH	-,164	,166	1,000	-,65	,33
		1 BORG	,096	,110	1,000	-,23	,42
		2 HTL	-,090	,108	1,000	-,41	,23
		4 AHS	-,182	,111	1,000	-,51	,14
		5 HLW	-,087	,097	1,000	-,37	,20
	4 AHS	0 FH	,018	,166	1,000	-,47	,51
		1 BORG	,279	,110	,178	-,05	,60

		2 HTL	,092	,109	1,000	-,23	,41
		3 HAK	,182	,111	1,000	-,14	,51
	5 HLW	5 HLW	,096	,097	1,000	-,19	,38
		0 FH	-,078	,158	1,000	-,54	,39
		1 BORG	,183	,097	,884	-,10	,47
		2 HTL	-,004	,095	1,000	-,28	,28
		3 HAK	,087	,097	1,000	-,20	,37
		4 AHS	-,096	,097	1,000	-,38	,19
Gentest	0 FH	1 BORG	,276	,240	1,000	-,43	,98
		2 HTL	1,087(*)	,240	,000	,38	1,79
		3 HAK	,594	,241	,213	-,12	1,31
		4 AHS	,521	,244	,502	-,20	1,24
	1 BORG	5 HLW	,396	,227	1,000	-,27	1,07
		0 FH	-,276	,240	1,000	-,98	,43
		2 HTL	,811(*)	,168	,000	,32	1,31
		3 HAK	,318	,170	,931	-,18	,82
		4 AHS	,245	,174	1,000	-,27	,76
		5 HLW	,120	,150	1,000	-,32	,56
	2 HTL	0 FH	-1,087(*)	,240	,000	-1,79	-,38
		1 BORG	-,811(*)	,168	,000	-1,31	-,32
		3 HAK	-,493	,170	,059	-,99	,01
		4 AHS	-,566(*)	,174	,019	-1,08	-,05
		5 HLW	-,690(*)	,150	,000	-1,13	-,25
	3 HAK	0 FH	-,594	,241	,213	-1,31	,12
		1 BORG	-,318	,170	,931	-,82	,18
		2 HTL	,493	,170	,059	-,01	,99
		4 AHS	-,073	,176	1,000	-,59	,45
		5 HLW	-,198	,152	1,000	-,65	,25
	4 AHS	0 FH	-,521	,244	,502	-1,24	,20
		1 BORG	-,245	,174	1,000	-,76	,27
		2 HTL	,566(*)	,174	,019	,05	1,08
		3 HAK	,073	,176	1,000	-,45	,59
		5 HLW	-,125	,157	1,000	-,59	,34
	5 HLW	0 FH	-,396	,227	1,000	-1,07	,27
		1 BORG	-,120	,150	1,000	-,56	,32
		2 HTL	,690(*)	,150	,000	,25	1,13
		3 HAK	,198	,152	1,000	-,25	,65
		4 AHS	,125	,157	1,000	-,34	,59
gen.Forschung	0 FH	1 BORG	,049	,224	1,000	-,61	,71
		2 HTL	,169	,224	1,000	-,49	,83
		3 HAK	-,050	,225	1,000	-,71	,61
		4 AHS	,323	,226	1,000	-,34	,99
		5 HLW	,179	,216	1,000	-,46	,82
	1 BORG	0 FH	-,049	,224	1,000	-,71	,61
		2 HTL	,120	,140	1,000	-,29	,53
		3 HAK	-,099	,141	1,000	-,51	,32
		4 AHS	,275	,143	,842	-,15	,70
		5 HLW	,131	,127	1,000	-,24	,50
	2 HTL	0 FH	-,169	,224	1,000	-,83	,49
		1 BORG	-,120	,140	1,000	-,53	,29

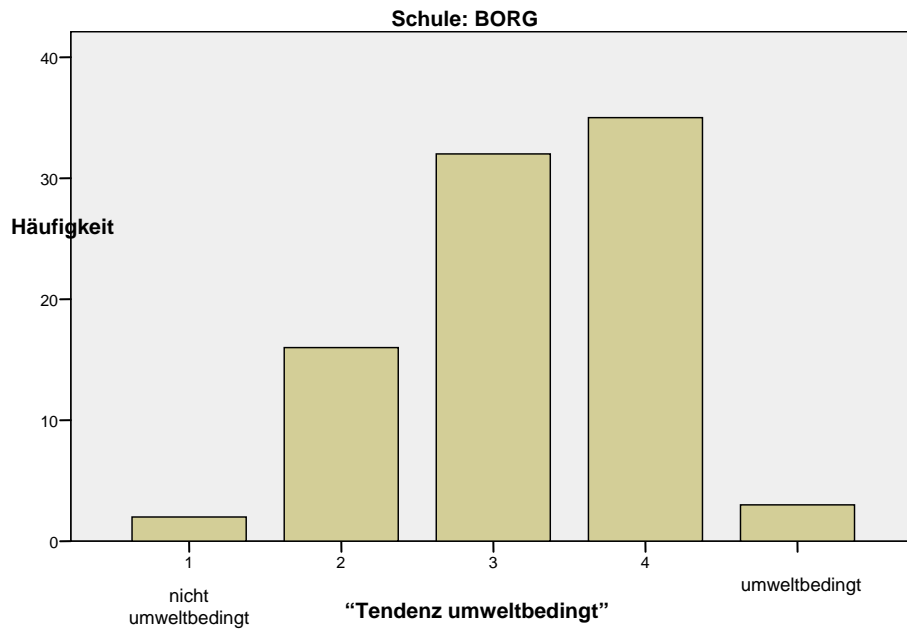
	3 HAK	-,219	,141	1,000	-,64	,20
	4 AHS	,154	,143	1,000	-,27	,58
	5 HLW	,010	,127	1,000	-,36	,38
3 HAK	0 FH	,050	,225	1,000	-,61	,71
	1 BORG	,099	,141	1,000	-,32	,51
	2 HTL	,219	,141	1,000	-,20	,64
	4 AHS	,373	,145	,152	-,05	,80
	5 HLW	,229	,128	1,000	-,15	,61
4 AHS	0 FH	-,323	,226	1,000	-,99	,34
	1 BORG	-,275	,143	,842	-,70	,15
	2 HTL	-,154	,143	1,000	-,58	,27
	3 HAK	-,373	,145	,152	-,80	,05
	5 HLW	-,144	,131	1,000	-,53	,24
5 HLW	0 FH	-,179	,216	1,000	-,82	,46
	1 BORG	-,131	,127	1,000	-,50	,24
	2 HTL	-,010	,127	1,000	-,38	,36
	3 HAK	-,229	,128	1,000	-,61	,15
	4 AHS	,144	,131	1,000	-,24	,53

* Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau .05 signifikant.

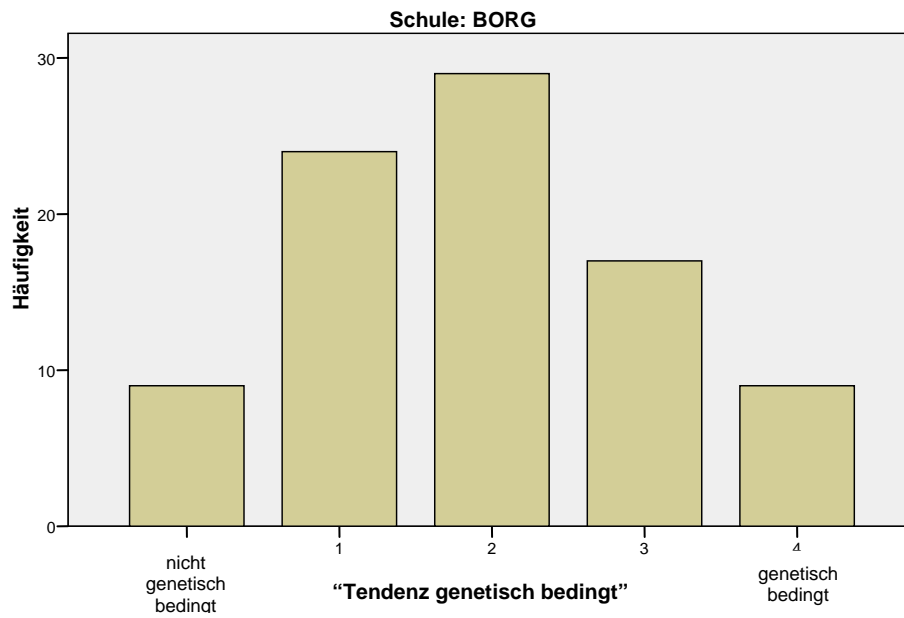
Balkendiagramme zu den Indizes „Tendenz umweltbedingt“ und „Tendenz genetisch bedingt“ nach Schultyp:



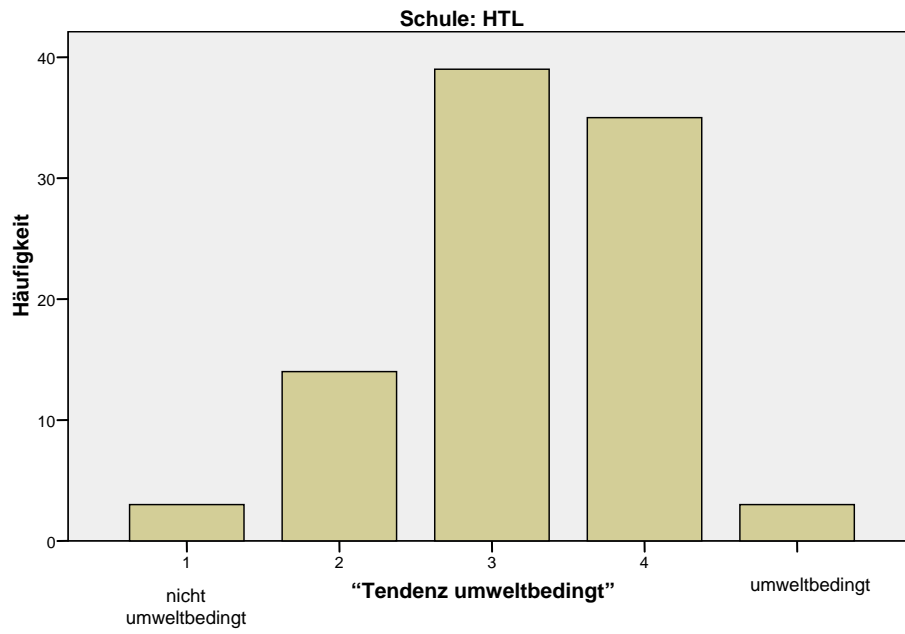
Index "Tendenz umweltbedingt"



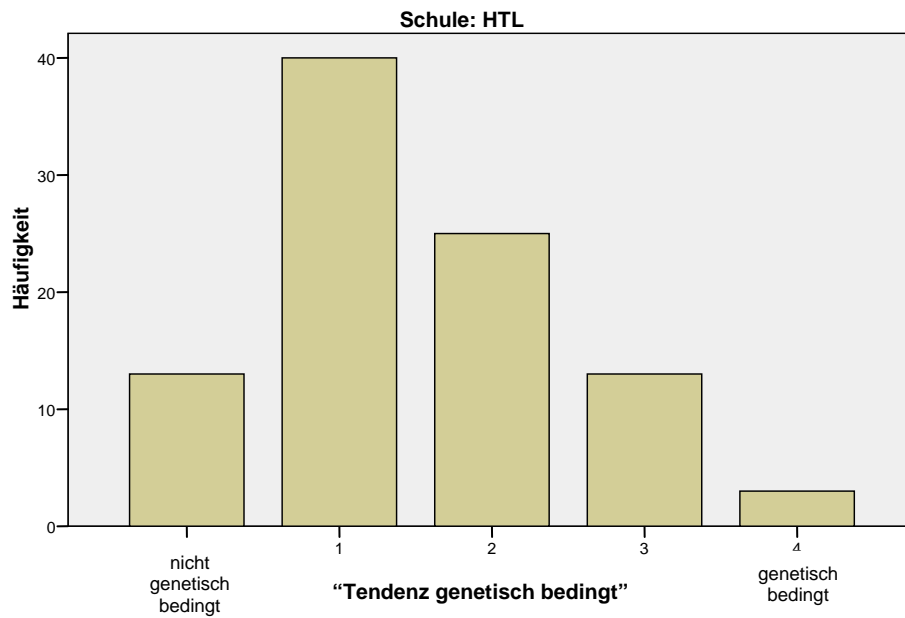
Index "Tendenz genetisch bedingt"



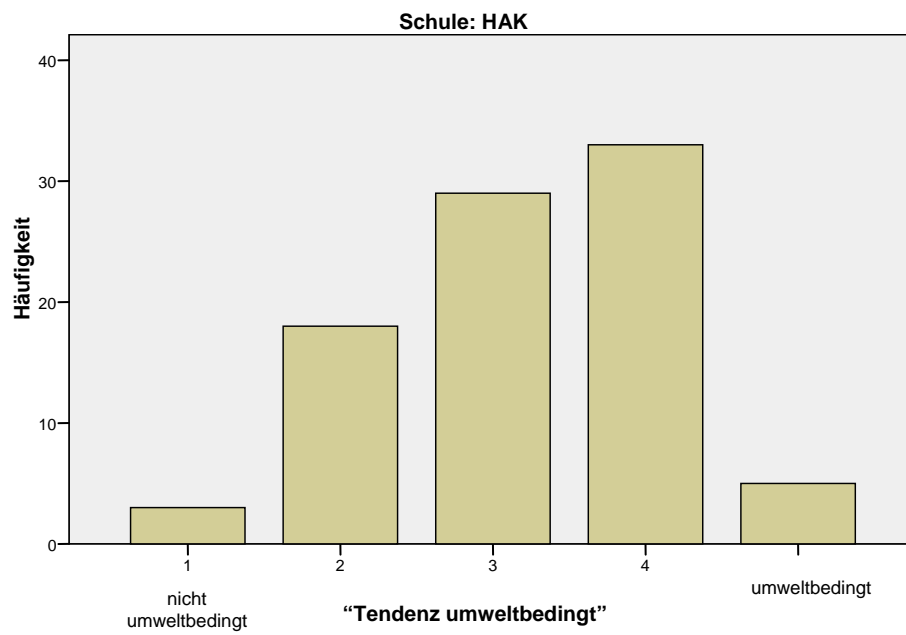
Index "Tendenz umweltbedingt"



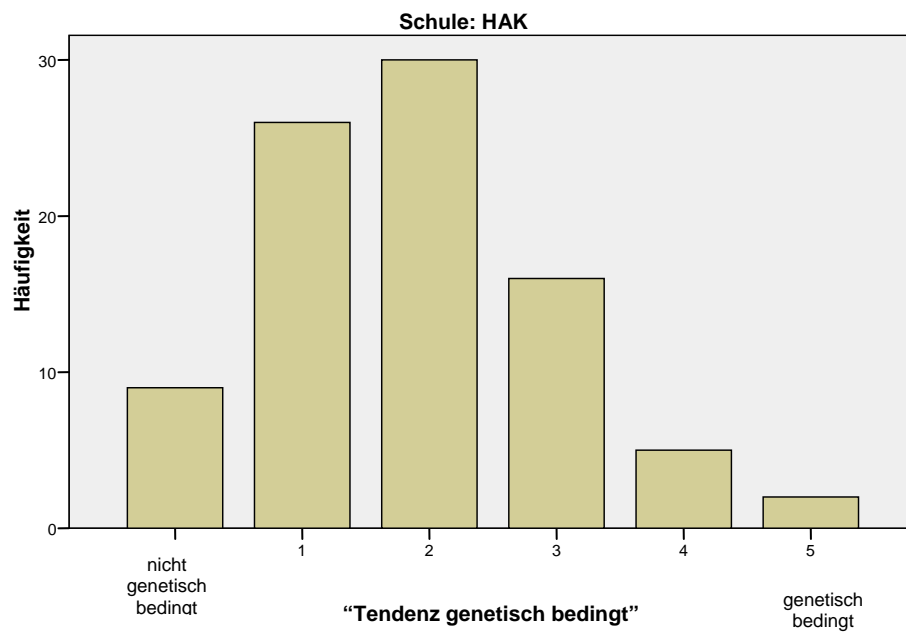
Index "Tendenz genetisch bedingt"



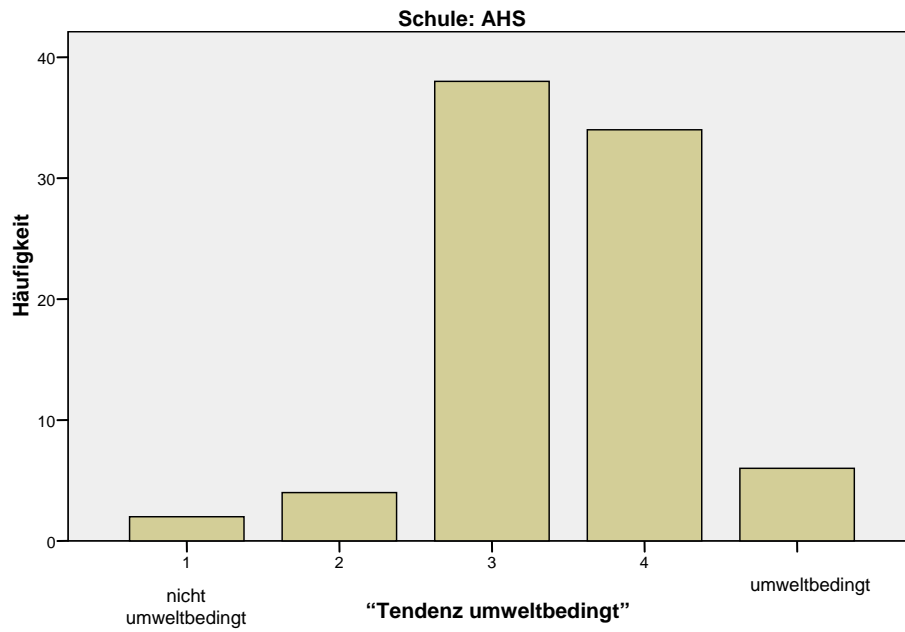
Index "Tendenz umweltbedingt"



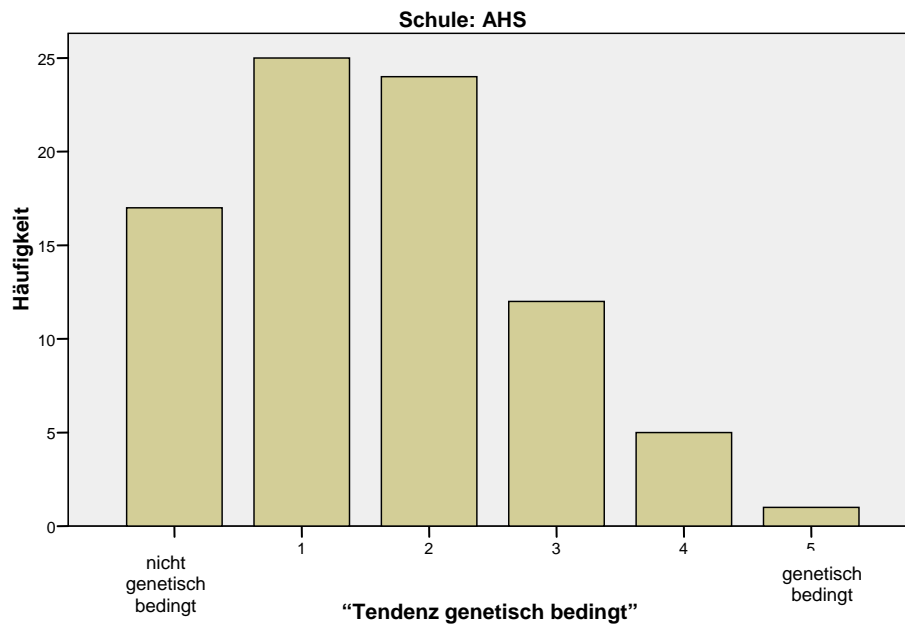
Index "Tendenz genetisch bedingt"



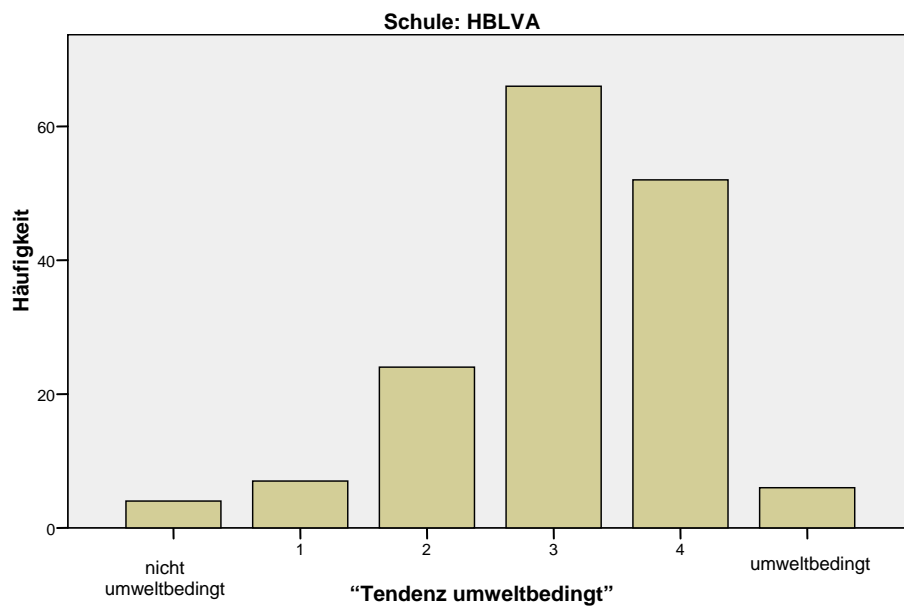
Index "Tendenz umweltbedingt"



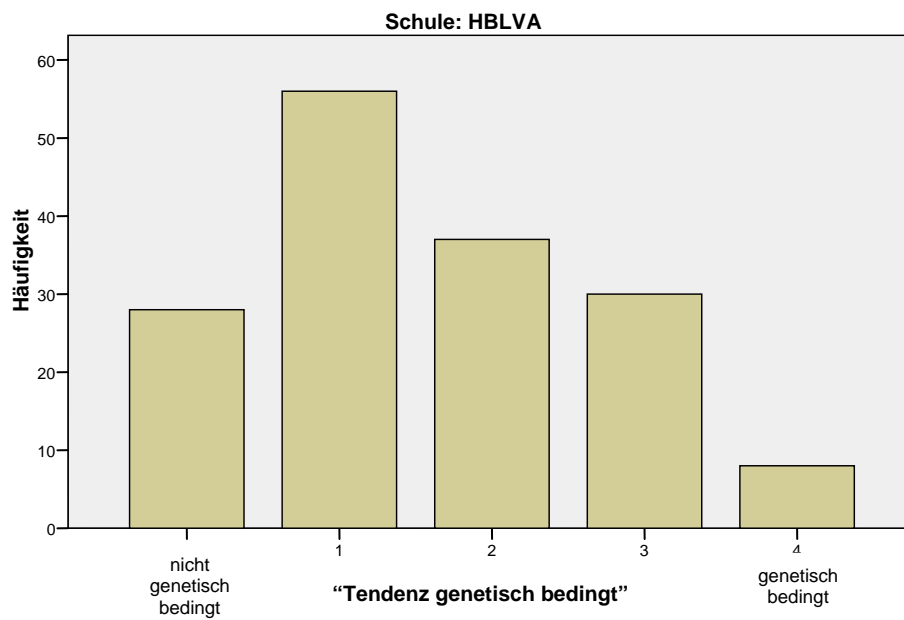
Index "Tendenz genetisch bedingt"



Index "Tendenz umweltbedingt"



Index "Tendenz genetisch bedingt"



Häufigkeitsauszählungen zu Analyse der „weiss nicht“-Antworten

Häufigkeitsauszählungen inkl. „weiss nicht“-Antworten:

		Anzahl	Anzahl der Spalten (%)
gen. Veranlagung	1 völlig falsch	12	2,2%
	2 ziemlich falsch	106	19,7%
	3 unentschieden	236	43,9%
	4 ziemlich richtig	146	27,1%
	5 völlig richtig	7	1,3%
	6 weiss nicht	31	5,8%
Lebensweise	1 völlig falsch	1	,2%
	2 ziemlich falsch	2	,4%
	3 unentschieden	13	2,4%
	4 ziemlich richtig	203	37,7%
	5 völlig richtig	317	58,9%
	6 weiss nicht	2	,4%
erblich / gen.bedingt	1 völlig falsch	18	7,3%
	2 ziemlich falsch	20	8,1%
	3 unentschieden	43	17,3%
	4 ziemlich richtig	101	40,7%
	5 völlig richtig	29	11,7%
	6 weiss nicht	37	14,9%
Alkoholismus	1 völlig falsch	233	43,3%
	2 ziemlich falsch	189	35,1%
	3 unentschieden	49	9,1%
	4 ziemlich richtig	30	5,6%
	5 völlig richtig	14	2,6%
	6 weiss nicht	23	4,3%
Schadstoffe	1 völlig falsch	8	1,5%
	2 ziemlich falsch	28	5,3%
	3 unentschieden	134	25,2%
	4 ziemlich richtig	198	37,2%
	5 völlig richtig	67	12,6%
	6 weiss nicht	97	18,2%
Krebs	1 völlig falsch	18	3,4%
	2 ziemlich falsch	66	12,3%
	3 unentschieden	131	24,4%
	4 ziemlich richtig	204	38,0%
	5 völlig richtig	42	7,8%
	6 weiss nicht	76	14,2%
Depression	1 völlig falsch	4	,8%
	2 ziemlich falsch	36	6,8%
	3 unentschieden	68	12,8%
	4 ziemlich richtig	199	37,5%
	5 völlig richtig	190	35,8%
	6 weiss nicht	34	6,4%
Aggression	1 völlig falsch	45	8,4%
	2 ziemlich falsch	121	22,6%
	3 unentschieden	101	18,8%
	4 ziemlich richtig	91	17,0%
	5 völlig richtig	12	2,2%
	6 weiss nicht	166	31,0%

Bewegung	1 völlig falsch	2	,4%
	2 ziemlich falsch	8	1,5%
	3 unentschieden	40	7,4%
	4 ziemlich richtig	226	42,0%
	5 völlig richtig	249	46,3%
	6 weiss nicht	13	2,4%
Gentest	1 völlig falsch	33	6,1%
	2 ziemlich falsch	72	13,4%
	3 unentschieden	144	26,8%
	4 ziemlich richtig	146	27,2%
	5 völlig richtig	36	6,7%
	6 weiss nicht	106	19,7%
Umweltpolitik	1 völlig falsch	59	11,5%
	2 ziemlich falsch	178	34,8%
	3 unentschieden	124	24,3%
	4 ziemlich richtig	69	13,5%
	5 völlig richtig	7	1,4%
	6 weiss nicht	74	14,5%
gen. Forschung	1 völlig falsch	12	2,2%
	2 ziemlich falsch	91	17,0%
	3 unentschieden	173	32,3%
	4 ziemlich richtig	170	31,8%
	5 völlig richtig	24	4,5%
	6 weiss nicht	65	12,1%

Häufigkeitsauszählungen inkl. „weiss nicht“-Antworten nach Altersgruppen:

		jüngere Schüler (< 17 J.)	ältere Schüler (≥ 17 J.)
		Anzahl	Anzahl
gen. Veranlagung	1 völlig falsch	9	3
	2 ziemlich falsch	48	58
	3 unentschieden	125	111
	4 ziemlich richtig	69	77
	5 völlig richtig	2	5
	6 weiss nicht	16	15
Lebensweise	1 völlig falsch	1	0
	2 ziemlich falsch	0	2
	3 unentschieden	8	5
	4 ziemlich richtig	100	103
	5 völlig richtig	158	159
	6 weiss nicht	2	0
erblich / gen.bedingt	1 völlig falsch	7	11
	2 ziemlich falsch	9	11
	3 unentschieden	24	19
	4 ziemlich richtig	38	63
	5 völlig richtig	12	17
	6 weiss nicht	16	21
Alkoholismus	1 völlig falsch	115	118
	2 ziemlich falsch	87	102
	3 unentschieden	28	21
	4 ziemlich richtig	16	14
	5 völlig richtig	7	7

	6 weiss nicht	16	7
Schadstoffe	1 völlig falsch	4	4
	2 ziemlich falsch	13	15
	3 unentschieden	68	66
	4 ziemlich richtig	103	95
	5 völlig richtig	26	41
	6 weiss nicht	52	45
Krebs	1 völlig falsch	6	12
	2 ziemlich falsch	36	30
	3 unentschieden	64	67
	4 ziemlich richtig	98	106
	5 völlig richtig	21	21
	6 weiss nicht	44	32
Depression	1 völlig falsch	2	2
	2 ziemlich falsch	10	26
	3 unentschieden	27	41
	4 ziemlich richtig	101	98
	5 völlig richtig	106	84
	6 weiss nicht	20	14
Aggression	1 völlig falsch	23	22
	2 ziemlich falsch	68	53
	3 unentschieden	49	52
	4 ziemlich richtig	50	41
	5 völlig richtig	6	6
	6 weiss nicht	71	95
Bewegung	1 völlig falsch	1	1
	2 ziemlich falsch	6	2
	3 unentschieden	21	19
	4 ziemlich richtig	108	118
	5 völlig richtig	126	123
	6 weiss nicht	7	6
Gentest	1 völlig falsch	14	19
	2 ziemlich falsch	36	36
	3 unentschieden	69	75
	4 ziemlich richtig	79	67
	5 völlig richtig	19	17
	6 weiss nicht	52	54
Umweltpolitik	1 völlig falsch	31	28
	2 ziemlich falsch	81	97
	3 unentschieden	63	61
	4 ziemlich richtig	39	30
	5 völlig richtig	4	3
	6 weiss nicht	49	25
gen. Forschung	1 völlig falsch	5	7
	2 ziemlich falsch	43	48
	3 unentschieden	90	83
	4 ziemlich richtig	84	86
	5 völlig richtig	8	16
	6 weiss nicht	36	29

Kreuztabelle zu Analyse des Zusammenhangs der Aussagen gen.Veranlagung und Gentest

Kreuztabellen

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
gen.Veranlagung * Gentest	412	76,6%	126	23,4%	538	100,0%

gen. Veranlagung * Gentest Kreuztabelle

		Gentest					Gesamt
		völlig falsch	ziemlich falsch	unentschieden	ziemlich richtig	völlig richtig	
gen. Veranlagung	Anzahl	1	1	4	2	2	10
	% von gen.Veranlagung Standardisierte Residuen	10,0%	10,0%	40,0%	20,0%	20,0%	100,0%
völlig falsch		,3	-,6	,3	-,7	1,3	
ziemlich falsch	Anzahl	9	20	19	25	8	81
	% von gen.Veranlagung Standardisierte Residuen	11,1%	24,7%	23,5%	30,9%	9,9%	100,0%
unentschieden		1,1	1,6	-1,6	-,3	,6	
unentschieden	Anzahl	11	26	70	65	15	187
	% von gen.Veranlagung Standardisierte Residuen	5,9%	13,9%	37,4%	34,8%	8,0%	100,0%
ziemlich richtig		-,9	-1,2	,8	,5	,0	
ziemlich richtig	Anzahl	11	23	45	42	8	129
	% von gen.Veranlagung Standardisierte Residuen	8,5%	17,8%	34,9%	32,6%	6,2%	100,0%
völlig richtig		,3	,1	,2	,0	-,7	
Gesamt	Anzahl	0	2	2	1	0	5
	% von gen.Veranlagung Standardisierte Residuen	,0%	40,0%	40,0%	20,0%	,0%	100,0%
		-,6	1,2	,2	-,5	-,6	
	Anzahl	32	72	140	135	33	412
	% von gen.Veranlagung	7,8%	17,5%	34,0%	32,8%	8,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	15,754(a)	16	,470
Likelihood-Quotient	15,870	16	,462
Zusammenhang linear-linear	,054	1	,816
Anzahl der gültigen Fälle	412		

a 10 Zellen (40,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,39.

Der Wert in den Zellen darf nicht > 20 % sein. Der Chi-Quadrat-Test darf sonst nicht berücksichtigt werden, da zu wenige Fälle enthalten sind. Deshalb wurden die Variablen zusammengefasst.

Das Zusammenhangsmaß Cramer-V erreicht 0,098% des maximal möglichen Zusammenhangs (Signifikanz = 0,470). Es besteht ein mittelstarker Zusammenhang zwischen den Kategorien „gen.Veranlagung“ und „Gentest“.

Symmetrische Maße

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	,196	,470
	Cramer-V	,098	,470
	Kontingenzkoeffizient	,192	,470
Anzahl der gültigen Fälle		412	

a Die Null-Hyphothese wird nicht angenommen.

b Unter Annahme der Null-Hyphothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet.

Anteile der Schüler und Schülerinnen nach Schultyp:

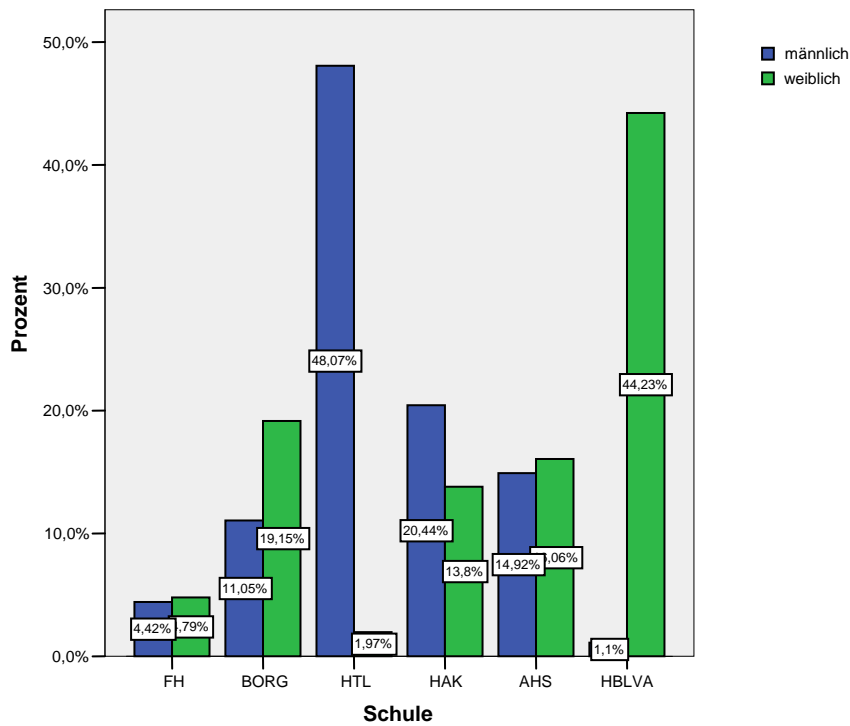
Kreuztabellen

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Schule * Geschlecht	536	99,6%	2	,4%	538	100,0%

Schule * Geschlecht Kreuztabelle

			Geschlecht		Gesamt
			0 männlich	1 weiblich	
Schule	0 FH	Anzahl	8	17	25
		% von Geschlecht	4,4%	4,8%	4,7%
1 BORG	2 HTL	Anzahl	20	68	88
		% von Geschlecht	11,0%	19,2%	16,4%
3 HAK	4 AHS	Anzahl	87	7	94
		% von Geschlecht	48,1%	2,0%	17,5%
4 AHS	5 HLW	Anzahl	37	49	86
		% von Geschlecht	20,4%	13,8%	16,0%
5 HLW	Gesamt	Anzahl	27	57	84
		% von Geschlecht	14,9%	16,1%	15,7%
Gesamt		Anzahl	2	157	159
		% von Geschlecht	1,1%	44,2%	29,7%
		Anzahl	181	355	536
		% von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%



Verarbeitete Fälle

Schule * Geschlecht	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
	536	99,6%	2	,4%	538	100,0%

Schule * Geschlecht Kreuztabelle

Schule	Anzahl	Geschlecht		Gesamt
		0 männlich	1 weiblich	
0 FH	Anzahl	8	17	25
	% von Schule	32,0%	68,0%	100,0%
1 BORG	Anzahl	20	68	88
	% von Schule	22,7%	77,3%	100,0%
2 HTL	Anzahl	87	7	94
	% von Schule	92,6%	7,4%	100,0%
3 HAK	Anzahl	37	49	86
	% von Schule	43,0%	57,0%	100,0%
4 AHS	Anzahl	27	57	84
	% von Schule	32,1%	67,9%	100,0%
5 HLW	Anzahl	2	157	159
	% von Schule	1,3%	98,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl	181	355	536
	% von Schule	33,8%	66,2%	100,0%

Lebenslauf

Gerlinde Weinhäupl
 geboren am 29.10.1965 in Ried i. I.
 A-4925 Pramet 45
g.weinhaupl@gmx.net

Ausbildung

WS 2000 – WS 2008	Biologiestudium an der Universität Wien (Studienzweig Ökologie). Schwerpunktsetzung in Humanökologie, Limnologie und Wildbiologie Diplomarbeitsthema: Analyse epigenetischer Mechanismen in der Wirkung von Umweltfaktoren auf die menschliche Gesundheit basierend auf modernen Forschungsergebnissen
1985 – 1987	ESA – Ausbildung zur Europasekretärin, Wien
1984 – 1985	Pädagogische Akademie, Linz
1976 – 1984	AHS, Ried i. I.
1972 – 1976	Volksschule, Pramet

Berufstätigkeit

04/2000 – 10/2000	QM4, Dublin – Sachbearbeiterin
08/1998 – 08/1999	United Parcel Service, Dublin – Customer Service Representative
12/1987 – 07/1998	Millipore GmbH, Wien – Sekretärin
07/1987 – 11/1987	job-service – Sekretärin