

SELEKTIONSPROZESSE IN REZENTEN MENSCHLICHEN BEVÖLKERUNGEN

H. D. SCHMIDT

*Abteilung Anthropologie und Wissenschaftsforschung, Universität Ulm,
Am Hochsträss 8, D-7900 Ulm*

(Einreichung des Manuskripts am 31. Mai 1988)

Zusammenfassung

Da beim Menschen der experimentelle Zugang nicht möglich ist, ist auch der Nachweis selektiver Vorgänge extrem schwierig.

In dieser Arbeit wird versucht, einige rezente Ergebnisse zusammenzufassen, die aufgrund serologischer und biochemischer, aber auch demographischer und pathologischer Daten auf abgelaufene oder noch im Gang befindliche Selektionsprozesse hinweisen. Ausserden werden einige Wege und Methoden zum Nachweis von Selektionsprozessen beim Menschen präsentiert.

Schlüsswörter: Rezente Populationen, Selektionsprozesse, Blutmerkmale, historische Demographie.

Theoretische Ansätze

In der Evolutionstheorie ist die Selektion als der wichtigste Faktor, der zu Veränderungen von Genfrequenzen führen kann, angesehen. Ein zunächst nur seltenes mutiertes Gen, das in einer bestimmten Umwelt dem Träger einen Vorteil verschafft, kann auf dem Weg über geringere Sterblichkeit oder höhere Fruchtbarkeit im Laufe der Generationen häufiger werden. Diese reproduktive Performanz bestimmter Genotypen im Vergleich zur Norm wird als Fitness bezeichnet und stellt das zentrale Konzept in der Selektionstheorie dar.

Die Fitness kann sich also auf zwei verschiedenen Wegen äussern:

1. Die genetische Konstitution vermindert die Chance eines Genotypen, das Erwachsenenalter zu erreichen (Verminderung der Variabilität).
2. Die genetische Konstitution verringert die Chance eines Genotypen, Nachkommen zu zeugen (Verringerung der Fertilität).

Medizinisch gesehen und vom Standpunkt der Gesellschaft aus gibt es wesentliche Unterschiede zwischen diesen beiden Phänomenen. Von der Populationsgenetik her ist diese Unterteilung aber nicht von grosser Bedeutung, da für das Endergebnis — also Genfrequenzänderung — keine Unterschiede zwischen einem Allel, das einen Spontanabort verursacht, und einem anderen, das für Sterilität verantwortlich ist, bestehen.

Selbst eine geringe Selektion kann ein wirksamer Faktor sein, durch den sich Allelenverhältnisse quantitativ von einem Extrem zum anderen verschieben. Wenn beispielsweise ein neues, dominantes Allel A^2 als heterozygoter A^1A^2 -Genotyp seinen Träger befähigt, je Generation 1/1000 mehr Nachkommen hervorzubringen

als die gleiche Zahl A^1A^1 -Individuen, so lässt sich errechnen dass es weniger als 10000 Generationen erfordert, um aus einer Population mit nur einem Bruchteil eines Prozentes an A^2 -Allelen solche mit 50 % A^2 -Allelen zu machen (Abb. 1a).

Um die Häufigkeit von A^2 von 50 % auf 90 % ansteigen zu lassen, erfordert es weniger als weitere 10000 Generationen. Der Anstieg über 90 % zum völligen Ersatz von A^1 durch A^2 erfolgt jedoch sehr langsam. Der Grund hierfür liegt darin, dass bei höheren Häufigkeitswerten für A^2 die meisten Individuen A^2A^2 und A^1A^2 und nur sehr wenige A^1A^1 sein werden. Damit verringert sich die Selektionswirkung gegenüber A^1A^1 , sodass man sie praktisch vernachlässigen kann, während die Fortpflanzung von A^1A^2 -Individuen das Fortbestehen von A^1 -Allelen in der Population zur Folge hat (FREYE, 1986).

Bei Rezessiven ist dagegen Selektion nur bei Homozygoten wirksam. Das heisst, ein seltenes rezessives und nur gelegentlich homozygot auftretendes Allel bleibt zunächst dem selektiven Einfluss entzogen. Erst wenn es so häufig geworden ist, dass eine grössere Zahl von Homozygoten auftritt, kann sich hier die Selektion bemerkbar machen (Abb. 1b).

Nachweis von Selektionsprozessen in menschlichen Bevölkerungen

So klar und deutlich das theoretische Konzept auch klingen mag, so ist der Nachweis selektiver Vorgänge beim Menschen doch extrem diffizil. Die experimentelle Evolutionsgenetik konnte durch Variierung kontrollierbarer Faktoren diesen Prozess direkt beobachten. Beim Menschen aber entfällt weitgehend der experimentelle Zugang zum Studium der Selektion.

Nach MORTON (1968) gibt es mindestens sieben methodische Ansätze, Selektionsprozesse nachzuweisen:

1. Man sucht nach systematischen Umweltunterschieden zwischen Bevölkerungen mit hohen und niedrigen Frequenzen bestimmter Allele.
2. Weicht der Anteil der Homo- und Heterozygoten signifikant vom Hardy-Weinberg'schen Gleichgewicht ab, so kann das auf Selektion gegenüber bestimmten Genotypen hinweisen.
3. Man kann nach Beziehungen zwischen Genotypen und spezifischen Krankheiten suchen.
4. Die verschiedenen Genotypen werden auf Fruchtbarkeits- und Sterblichkeitsunterschiede geprüft.
5. Sind die Genfrequenzen in verschiedenen Altersklassen oder in verschiedenen Generationen einer Bevölkerung verschieden, so können Selektionsprozesse daran beteiligt sein.
6. Auch Geschlechtsunterschiede in der Häufigkeit von Genen oder Genkombinationen können Hinweise auf Selektionsprozesse geben.
7. Weichen in einer Nachkommengeneration die Phänotypen signifikant von den nach dem Mendel'schen Spaltungsgesetz erwarteten Häufigkeiten ab so dürfte Selektion im Spiel sein.

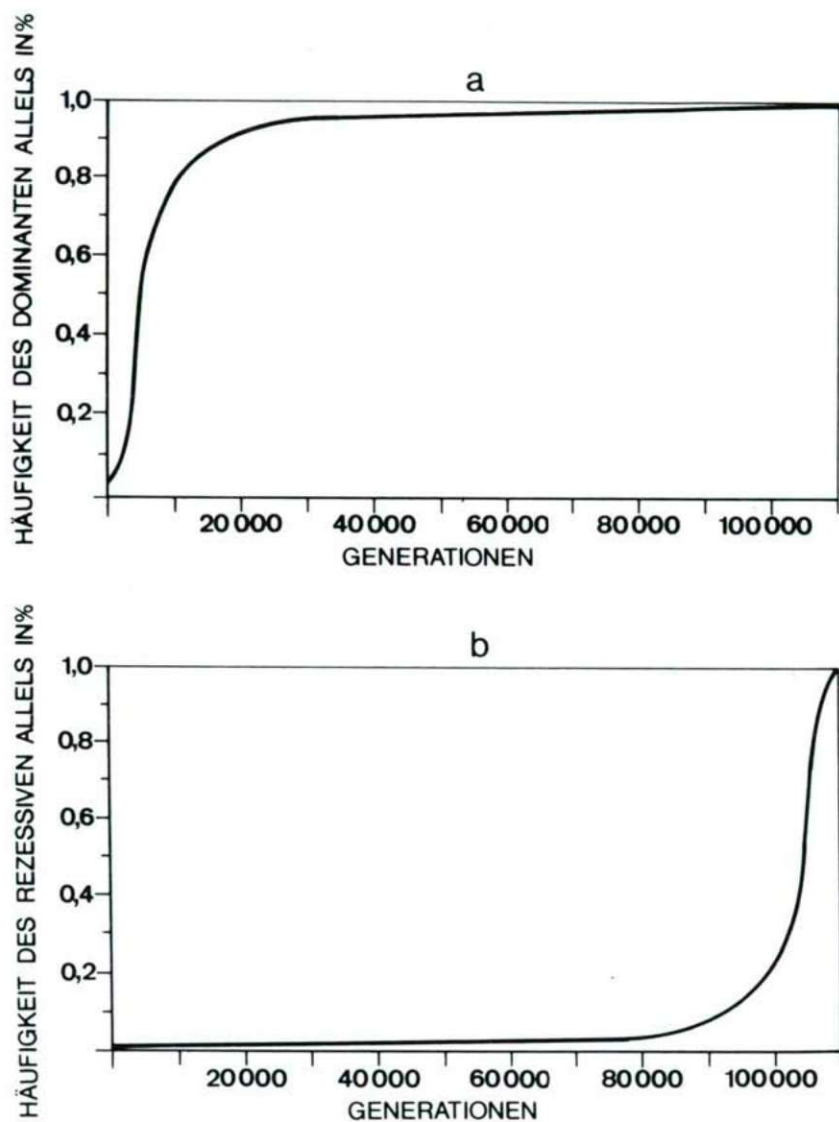


Abb. 1: Wirkung der Selektion a) zugunsten eines dominanten Allels b) zugunsten eines rezessiven Allels (nach STERN, 1968)

Infektionskrankheiten als Selektionsfaktoren

Als der bisher beste, wenn auch noch keineswegs vollkommen verständliche Selektionsmechanismus gilt der, der die Unterschiede in der Häufigkeit des Sichelzellgens in Verbindung mit der Malaria erklären konnte. Dem meisten Lesern ist dieser Mechanismus schon gut bekannt, darum verzichten wir, näher darauf einzugehen (siehe Literatur bei VOGEL und MOTULSKY, 1979). Es sollen in diesem Rahmen nur einige Folgen dieser extrem wichtigen Entdeckung erwähnt werden.

1. Es wurde zum ersten Mal gezeigt, dass Infektionskrankheiten eine selektive Kraft darstellen können.

2. Es wurde bewiesen, dass die Malaria ein extrem wichtiger Selektionsfaktor in der Evolution vieler Bevölkerungen aus dem tropischen und subtropischen Raum ist und dass möglicherweise auch andere Polymorphismen daran adaptiert sind.

3. Der Verdacht wurde geweckt, dass viele schädliche Gene, die in einigen Bevölkerungen in höheren Frequenzen auftreten, als man nur durch Mutationsdruck erwarten kann, von einem balancierten Polymorphismus in Verbindung mit infektiösen Krankheiten erhalten bleiben.

4. Schliesslich wurde die Möglichkeit erwogen, dass viele der bekannten Polymorphismen wie z.B. die Blutgruppen, viele Serumproteine und Erythrozytenenzyme, balancierte Polymorphismen darstellen.

Diese Vermutungen wurden durch zahlreiche Untersuchungen geprüft, und die Ergebnisse haben viel Verständnis der genetischen Variation innerhalb menschlicher Bevölkerungen beigetragen.

Die Forschungsbemühungen der letzten Jahre führten zur Entdeckung auch anderer zahlreicher abnormer Hämoglobinvarianten, die in unterschiedlichen Häufigkeiten in den menschlichen Populationen auftreten. In Analogie zu dem Sichelzellgen wurde angenommen, dass die Varianten, die in höheren Frequenzen vorkommen, ebenfalls den heterozygoten Trägern eine bestimmte Resistenz gegen Malaria verschaffen. Obgleich wir heute über 300 verschiedene Hämoglobinvarianten kennen, sind es nur wenige, die polymorphische Frequenzen in grösseren Bevölkerungen erreichen: das HbS in grossen Teilen Afrikas, HbC in West-Afrika und HbE in Südost-Asien. Andere Varianten wurden, wenn auch nicht in hohen, so doch in polymorphischen Häufigkeiten innerhalb von kleinen, begrenzten Populationen gefunden; z.B. HbD_{Punjab} in Indien, HbG_{Accra} in Jamaica oder HbO_{Indonesia} in Sulawesi (BENDER, 1983). Eine andere Krankheit, die wahrscheinlich mit Malaria in Verbindung steht, ist die Thalassämie — ein genereller Begriff für mehrer erbliche Krankheiten, die sich durch einen Defekt im Hämoglobinmolekül charakterisieren. Verschiedene genetische Mechanismen wie Punktmutationen, ungleiche Crossing-over oder Deletionen führen zu einer verminderten Produktion oder zum kompletten Fehlen des α oder β Globinmoleküls. Mit der modernen Technik kann man heute die spezifische Alteration in der DNA-Struktur und somit die verschiedenen Varianten der Thalassämie klar feststellen. In homozygoter Form führen einige Varianten zu schweren Anämien. Die geographische Verteilung mit hohen Frequenzen im Mittelmeerraum — z.B. werden von der schweren Form der

β -Thalassämie, im homozygoten Zustand als Cooley's Anämie bekannt, mehr als 1% aller Neugeborenen in einigen Gebieten Südeuropas betroffen — deutet auf eine Assoziation mit der Malaria hin. Einige experimentelle Untersuchungen, die von FRIEDMAN und TRAGER (1981) durchgeführt wurden, liefern Hinweise, dass bei den heterozygoten Trägern eine zelluläre ungünstige Umwelt für die Entwicklung der Malaria-Erreger besteht.

Ähnliches wird auch für die Träger von G6PD-Mangel-Allele vermutet, die nach Einnahme von Drogen, Chemikalien, aber auch Naturstoffen wie Favabohnen, ein hämolytische Anämie aufzeigen. In diesen Fällen kommt es zu einer verminderten Konzentration von GSH, die zu einer Hemmung der Proteinsynthese bei Plasmodien führen kann. Ausserdem wurde statistisch nachgewiesen, dass die Häufigkeit der G6PD-Mangel-Allele parallel zur Häufigkeit von Malariafällen verläuft. Beeindruckend sind die Ergebnisse aus Sardinien; zahlreiche Fälle von G6PD-Mangel wurden in der Ebene gefunden, wo Malaria endemisch war, und nur wenige in der Gebirgszone, wo keine Malariafälle registriert wurden. Für andere genetische Marker waren die beiden Bevölkerungen identisch (LIVINGSTONE, 1967).

Ein anderer direkter Beweis wurde von LUZZATTO und BIENZLE (1979) gebracht, die zeigen konnten, dass bei den heterozygoten Frauen (G6PD ist X-gebunden), die ja zwei verschiedene Zellpopulationen besitzen, der Grad der Parasitierung in den normalen Erythrozyten höher war als in den Zellen mit G6PD-Mangel.

Es wurde immer wieder versucht, auch andere Polymorphismen wie z.B. Haptoglobine oder verschiedene Blutgruppen mit der Malaria in Verbindung zu bringen. Die meisten Studien führten aber nicht zu konkludenten Ergebnissen. Trotzdem konnten neuere Untersuchungen eine Korrelation zwischen Malaria und den Duffy-Blutgruppen finden. MILLER und Mitarbeiter (1975 und 1976) zeigten, dass Duffy-negative Erythrozyten (Fy a-b-) gegenüber der Invasion von *Plasmodium vivax* resistent sind, oder umgekehrt, dass Malariaplasmodien für das Eindringen in die Erythrozyten anscheinend die Antigene Fy^a und Fy^b als Rezeptoren benötigen. Das könnte ein wichtiger Selektionsfaktor sein, der auch die extrem hohen Häufigkeiten des Phänotypus Fy a-b- in vielen negriden Bevölkerungen Afrikas erklären kann. Dieser Phänotyp, fast unbekannt in anderen Bevölkerungen, findet sich bei den Negriden in einer Häufigkeit von 60 bis 90 %. Untersuchungen dieser Art haben mit Erfolg bewiesen, dass Malaria als selektiver Faktor viele genetische Polymorphismen bestimmt hat. Wie steht es aber mit anderen infektiösen Krankheiten? Bis heute konnten noch keine ähnlich guten und direkten Beweise, wie sie für die Malaria existieren, gefunden werden. Wir wissen aber, dass die Selektion besonders effektiv verläuft, wenn ihre Wirkung sich durch differentielle Mortalität bis ins Erwachsenenalter ausübt. Nun, unsere ersten Daten über Kindersterblichkeit in Europa stammen aus dem 18. Jahrhundert (RENNER und SCHMIDT, 1986). Mitte des 18. Jahrhunderts starben in Zentraleuropa mehr als 50 % der Kinder, bevor sie das 20. Lebensjahr erreichten, und davon ca. die Hälfte noch im ersten Lebensjahr. Welches waren die Gründe dieses frühen Sterbens? Wir können diese Frage nur teilweise beantworten, da nicht alle Todesursachen jener Zeit identifiziert werden konnten. Jedenfalls gibt es keinen Zweifel, dass die meisten

Kinder an viralen und mikrobiellen Krankheiten starben (Tab. 1). Deshalb muss man die Infektionskrankheiten als wichtige Auslöser von selektiven Mechanismen ansehen.

Tab. 1. Vergleich der Todesursachen in zwei Gebieten der Ulmer Umgebung in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts

Todesursache	Gebiet	
	I	II
Diphtherie	25,2	2,6
Typhus	30,7	1,2
Ruhr, Brechruhr (Magendarmkatarrh)	5,0	30,9

Nach VOGEL und MOTULSKY (1979) kommen vier Gruppen von Infektionskrankheiten in Betracht, die die Genfrequenz beeinflussen konnten:

1. Akute Infektionen, die grosse Gebiete überfielen und einen grossen Teil der Bevölkerung betrafen, wie z.B. die Pest, die Cholera und die Pocken.
2. Chronische Infektionen wie Tuberkulose, Lepra und Syphilis.
3. Die Heterogene Gruppe der Darminfektionen, die bei Kleinkindern oft tödlich verliefen.
4. Tropische Krankheiten wie z.B. die Malaria.

Man hat versucht, anhand dieser Krankheitsgruppen die Existenz verschiedener Polymorphismen in den heutigen Bevölkerungen zu erklären. Ein Beispiel dafür die "AB0-Blutgruppen":

Die heutige Verteilung dieser Blutgruppen, die fast überall in der Welt polymorphisch erscheinen, weisen auf Selektionsprozesse hin. Das Allel 0 ist häufig in Populationen, die für lange Zeit relativ isoliert waren wie z.B. die Aborigines in Australien und Polynesien, die Bevölkerung Nordsibiriens und der Arktis. Eine besonders hohe Häufigkeit von 0 finden wir bei den Indianern Zentral- und Südamerikas. Auch in Europa treffen wir hohe Anteile von 0 in isolierten oder Randpopulationen (Iren, Isländer, Basken, Korsen, Sarden, Valser). Die Gruppe B zeigt hohe Frequenzen vor allem in Indien und Zentralasien, von wo aus die Häufigkeiten nach Osten und Westen stufenweise abnehmen.

Es wurde der Versuch gemacht, diese unterschiedliche Verbreitung in Verbindung mit den grossen Pest- und Pockenepidemien, aber auch mit Syphilis und anderen infektiösen Krankheiten zu erklären. Diese Hypothesen stützen sich fast ausschliesslich auf historisches Material, direkte Beweise gibt es nur in Bezug auf rezente Pockenfälle in Indien (Abb. 2). Die Untersuchungen von VOGEL und HELMBOLD (1972) deuten darauf hin, dass die Träger der A- und AB-Blutgruppen viel häufiger an Pocken erkranken, schwere Symptome aufzeigen und öfter an Pocken sterben als die Träger von B- und 0-Gruppen. Dieser Selektionsnachteil des A-Allels könnte teilweise die höheren Frequenzen von B in den von Pocken betroffenen Gebieten Asiens erklären.

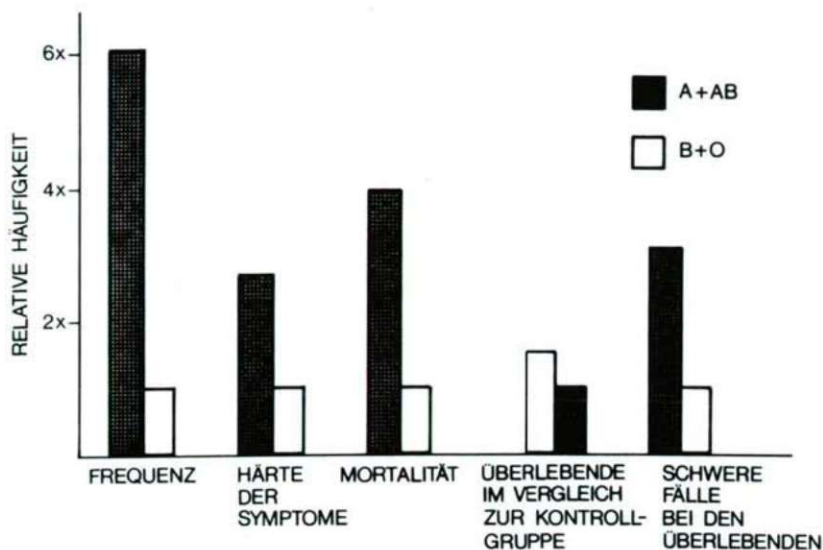


Abb. 2: Blutgruppenverteilung bei Pockenpatienten und Kontrollpersonen (nach VOGEL und MOTULSKY, 1979)

Obwohl direkte Beweise für einen selektiven Effekt dieser Krankheiten sehr spärlich sind, besteht kein Zweifel, dass infektiöse Krankheiten wie Pocken, Typhus oder Pest die ja viel mehr Todesopfer gefordert haben als genetisch bedingte Krankheiten, einen enormen selektiven Druck darstellten. Wenn es Gene gibt, die irgend einen Schutz gegen diese Krankheiten boten, so konnten diese Gene sich in der Bevölkerung schnell verbreiten.

Auf einen letzten Zusammenhang soll noch hingewiesen werden:

Vor einiger Zeit berechneten EALES und Mitarbeiter (1987), dass zwischen dem Gc-System und der AIDS-Erkrankung eine hohe Korrelation besteht.

Diese Studie basiert auf Untersuchungen an 203 Homosexuellen, die mit dem AIDS-Virus infiziert oder einem hohen Risiko ausgesetzt waren. Darunter befanden sich auch 16 Homosexuelle, die keine Infektion aufwiesen, obwohl sie regulären Kontakt mit bekannten AIDS-Trägern hatten. Als Kontrolle wurde eine Stichprobe von 50 zufällig gewählten Homosexuellen und 122 gesunden Heterosexuellen untersucht.

Das auffälligste Ergebnis war, dass unter denjenigen, die mit AIDS-Trägern Kontakt hatten, aber selbst nicht erkrankten, die meisten Gc 2—2 Homozygoten waren. Umgekehrt: diejenigen, die sich infizierten und schwere Symptome aufwiesen, waren vorwiegend Gc 1F—1F Homozygoten. Keiner der 63 AIDS-Erkrankten hatte das Gc² Allel doppelt vorhanden. Ausserdem war die Entwicklung von leichten zu schwere Formen der Krankheit streng mit dem Besitz eines Gc^{1F}, aber nicht mit einem Gc² Allel korreliert.

Die britischen Wissenschaftler verbinden diese Ergebnisse mit der biochemischen Struktur der drei Allele, die sich unter anderem durch unterschiedliche Mengen von Sialinsäuren unterscheiden. Gc^{1F} besitzt die Säure in doppelter Dosis, Gc^{1S} in einfacher Dosis, während Gc² keine Sialinsäuren besitzt. Die Autoren sind der Meinung, dass die Sialinsäure auf irgend eine Weise die Bindung des AIDS-Virus an den T4 Lymphozyten favorisiert und das Durchdringen des Virus durch die Zellmembranen ermöglicht.

In Bezug auf diese Ergebnisse ist interessant, zu erwähnen, dass in Zentral-Afrika, wo die AIDS-Krankheit viel häufiger auftritt als anderswo, das Gc^{1F} Allel auch häufiger vorkommt. So haben z.B. einige rezente Untersuchungen in Zentral-Afrika eine Häufigkeit von 58 % gefunden, während für Ulm und Umgebung unsere eigenen Untersuchungen einen Wert von 11 bis 14 % ergaben. Es stellt sich selbstverständlich die Frage, woher dieser gewaltige Unterschied in der Genfrequenz stammt. Die erwähnten Häufigkeiten charakterisieren grosse Bevölkerungen, und somit kommen nur Selektionsprozesse in Frage. Welches waren aber die auslösenden Faktoren? Nachdem bekannt wurde, dass das Gc-Protein die Transportfunktion für Vitamin D besitzt, hat man versucht, die Allelenhäufigkeit mit der Intensität der Sonnenbestrahlung in Verbindung zu bringen. Diese Untersuchungen führten aber zu keinen konkludenten Ergebnissen, und somit müssten es wahrscheinlich andere Faktoren gewesen sein, die in vergangenen Generationen dem Gc^{1F} Allel in Afrika einen selektiven Vorteil oder umgekehrt in Europa einen selektiven Nachteil gebracht haben. Dieses Beispiel zeigt uns, wie sehr sich Selektionsprozesse in Raum und Zeit verändern können. Die Tatsache, dass die gleichen Genotypen in verschiedenen Gebieten, in verschiedenen Zeitperioden, ja sogar in verschiedenen Lebensstadien eines Individuums unterschiedliche Fitnesswerte bekommen können, führt zu grossen Schwierigkeiten in der Erforschung von Selektionsprozessen.

Korrelationen mit anderen Krankheiten

Nicht nur Infektionskrankheiten wurden mit verschiedenen Polymorphismen in Verbindung gebracht. Es stehen uns heute zahlreiche Arbeiten zur Verfügung, die anhand grosser Stichproben Korrelationen zwischen bestimmten Genotypen und Krankheiten beweisen konnten. Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, dass beispielsweise Patienten mit Karzinomen häufiger Angehörige der Blutgruppe A sind, Ulkusträger häufiger der Gruppe 0 oder Epileptiker öfter der Gruppe B zugehören.

Noch viel höhere Korrelationen bestehen zwischen einigen HLA-Allelen und bestimmten Krankheiten (Tabelle 3). So liegt z.B. für Individuen mit HLA-B 27 das relative Risiko mit 87 % höher, an Morbus Bechterew zu erkranken als für andere Personen.

Hohe Korrelationen bestehen auch zwischen B 27 und Morbus Reiter, Cw6 und Psoriasis, DR3 und Dermatitis herpetiformis und noch vielen anderen.

Tab. 2. Assoziationen zwischen Blutmerkmalen und Krankheiten (nach KNUSSMANN, 1980)

Krankheit	Blutmerkmal
Karzinome des Verdauungstraktes	A +
Eierstockkarzinom	A +
Gebärmutterkarzinom	A (+), D (+)
Brustkarzinom	A (+), M (—), Se (—)
Prostata-Karzinom	A (+)
Leukämie	Hpl +, D —
Magen-Darm-Geschwüre (Ulcera)	O +, Se —, D (+)
Leberzirrhose	A +, B (+)
chron. Leberentzündung (Hepatitis)	HLA—A1 (+), —B8 +
Gallenblasenentzündung, Gallensteine	A +
Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus)	Se +, PTC —
Altersform	O (—)
juvenile Form	O (+), HLA—B7 —, —B8 +, —B15 +, —B18 (+)
Herzinfarkt	A +, B (+), D +
Arteriosklerose	A +, B (+)
Thrombose, Embolie	A +, B (+)
Heuschnupfen	D —
Asthma	A (+), B +, D (—)
Lungentuberkulose	A (—), D (—), Hp2 (+)
Lepra (nicht-tuberkulöse Formen)	A (+), D (+), Gc1 +, PTC +
Syphilis	O (—)
Scharlach	A (—)
Kinderlähmung (Poliomyelitis)	O (+)
Pocken	A +
Masern	A (—)
Mumps	O +
Grippe, Typ A	O +
Erkältungen (Adenoviren)	A +
Malaria	A +
Schuppenflechte (Psoriasis)	O (+), M +, HLA—B7 —, —B8 —, —B13 +, —B17 +, —B37 +
rheumatische Erkrankungen (rheumatoide) Arthritis	O —, Se —, HLA—B27 +
Kurzsichtigkeit (Myopie)	O +, D +
multiple Sklerose	O —
Schizophrenie	O (+), HLA—A3 (+), —B7 (+)
manisch—depressive Erkrankung	B (+), M (—), HLA—A28 +
Epilepsie	A (—), HLA—Bw16 + B +

Als Ursache dieser Assoziationen kommen nach PROKOP und GÖHLER (1986) mehrere Möglichkeiten in Frage:

1. Das HLA-Allel, das das korrespondierende Allel steuert, stellt ein Ir-Gen dar, das eine die Krankheit verursachende pathologische Immunantwort bewirkt.

2. Das HLA-Antigen stellt einen Rezeptor für ein Pathogen dar; oder es besitzt gemeinsame antigene Determinanten mit dem Pathogen und der Organismus bildet

keine Immunantwort; oder es wird durch den Pathogen verändert, wodurch es zu einer die Krankheit auslösenden Immunantwort kommt.

3. Einige Erkrankungen mit autosomal rezessivem Erbgang werden durch Genmutanten verursacht, die mit HLA-Allelen gekoppelt sein können, z.B. das adrenogenitale Syndrom durch 21-Hydroxylase-Mangel sowie die C2- und C4-Defizienzen.

Schwierigkeiten in der Erforschung von Selektionsprozessen

Wir haben bis jetzt nur über die Auswirkung von Selektionsfaktoren auf einzelne Genloci gesprochen. In den natürlichen Populationen ist die Lage viel komplizierter. Ein Mensch besitzt Tausende von Genloci. Die Selektion wirkt sich aber nicht auf die einzelnen Loci aus, sondern auf das gesamte Individuum, also auf die Kombination zwischen Genprodukt und Umwelt. Vom Standpunkt der Selektion aus ist der "bestgeeignete Gesamtphänotyp" entscheidend. Diese Gesamtheit

Tab. 3. Assoziationen zwischen HLA-Merkmalen und Krankheiten bei Europiden (nach SVEJGAARD, 1983)

Krankheit	Antigen des HLA-Systems	RR* %
Rheumatologie		
Morbus Bechterew	B27	87,4
Morbus Reiter	B27	37,0
Akute vordere Uveitis	B27	10,4
Juvenile Rheumatoid-Arthritis	D/DR5	5,2
Dermatologie		
Psoriasis vulgaris	Cw6	13,3
Dermatitis herpetiformis	D/DR3	15,4
Pemphigus	D/DR4	14,4
Neurologie		
Multiple Sklerose	D/DR2	4,1
Myasthonia gravis	D/DR3, B8	2,7
Endokrinologie		
Deabetes mellitus	D/DR2	0,2
	D/DR3	3,3
	D/DR4	6,4
	D/DR3	3,7
Thyreotoxikose		
Gastroenterologie		
Zöliakie	D/DR3, D/DR7	10,8
Idiopath. Hämochromatose	A3	8,2
	B14	4,7
Perniziöse Anämie	D/DR5	5,4

* RR = relatives Risiko, das angibt, wie viele Male die betreffende Krankheit bei den Merkmalsträgern häufiger ist als bei Antigennegativen Individuen

kann aber von zahlreichen und sehr komplexen Faktoren beeinflusst werden. Die menschliche Existenz ist sehr kompliziert, und in unserer langen Lebensspanne kann es viele Selektionsepisoden geben. Die Geschichte des Lebens wurde von GOULD (1977) als "lange Perioden von Langweile und kurze Perioden von Terror" bezeichnet. Vom Standpunkt der Selektion aus scheint das sehr zutreffend, denn es können im Laufe des Lebens für jeden Locus mehrere Selektionsepisoden gegeben sein, für die der Genotyp verschiedene Fitness-Werte besitzt.

Wir haben schon erwähnt, dass die Selektion als "differentieller reproduktiver Erfolg" definiert wird. Es ist klar, dass sich nicht jeder Mensch in gleichem Masse fortpflanzt, und diese Unterschiede sind teilweise auch genetisch bedingt. DAMON (1977) schätzt, dass sich heute von der Gesamtzahl der Zygoten die meisten nicht weiter fortpflanzen (Abb. 3a). Ungefähr 50 % sterben vor der Geburt, 3 % sind Totgeburten, 2 % sterben kurze Zeit nach der Geburt und andere 3 % bis zum Erwachsenenalter. Von denjenigen, die das Erwachsenenalter erreichen, sind 20 %, die nie heiraten, und andere 10 % die heiraten, deren Ehe aber kinderlos bleibt. Übrig bleiben nur ca. 10 bis 15 %, die Nachkommen haben und somit ihre Gene weitervererben. Und diese Zahlen lagen in den vorigen Jahrhunderten noch viel höher.

Hier ein Beispiel aus unseren eigenen Untersuchungen in einem ländlichen Gebiet um Ulm (Tab. 4): Die Daten schildern die Zahl der im ersten Lebensjahr verstorbenen Kinder in vier Dekaden des 19. Jahrhunderts. Insgesamt wurden 4,9 % Totgeburten registriert; 3,4 % starben in der ersten Woche, 11,5 % zwischen acht Tagen und dem ersten Monat und noch einmal 20,2 % zwischen dem ersten Monat und dem ersten Lebensjahr. Daraus ergibt sich, dass nur ca. 65 % der Neugeborenen überlebten, während eine unglaublich hohe Prozentzahl von 35 % schon im ersten Lebensjahr starb. Setzen wir diese Zahlen ins vorige Schema (Abb. 3b), so ergibt sich, dass ein noch geringerer Prozentsatz aller Zygoten (9 %) die nächste Generation gesichert hat.

Die Reproduktionsrate menschlicher Bevölkerungen ist durch zahlreiche sehr komplexe Faktoren sowohl biologischer als auch sozialer und kultureller Art beeinflusst. Manche Bevölkerungen zeigen eine hohe Fertilitätsrate, die zu einem rapiden Zuwachs der Bevölkerungsgröße führte. In dem meisten Ländern der westlichen Welt wurde in den letzten hundert Jahren eine starke Abnahme der Kinderzahl pro

Tab. 4. Prozentzahl der im ersten Lebensjahr verstorbenen Kinder in einer dörflichen Bevölkerung bei Ulm in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts

Geschlecht	Zahl der Geburten	Totgeburten	1 bis 7 Tage	8 Tg. bis 1 Monat	1 Monat bis 1 Jahr	Überlebende
M	686	6,0	3,7	12,9	22,9	60,8
F	674	3,7	3,1	10,2	17,5	69,1
M + F	1360	4,9	3,4	11,5	20,2	64,9

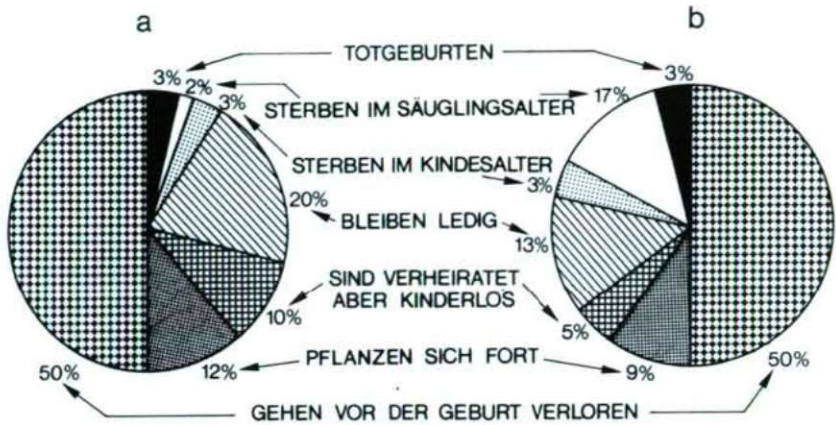


Abb. 3: Selektion in den rezenten Bevölkerungen a) 20. Jahrhundert
b) 19. Jahrhundert in Süddeutschland

Familie registriert. Auch hier ein Beispiel aus unseren eigenen Untersuchungen (Tab. 5). Mit Sicherheit ist der Geburtenrückgang vorwiegend auf den sozialen Druck unserer urbanisierten und technologisierten Gesellschaft zurückzuführen, aber nach NELSON und JURMAIN (1985) könnte auch eine biologische Komponente dazu beigetragen haben. Die Autoren fragen sich, ob der Geburtenrückgang nicht auch das Ergebnis eines veränderten Selektionsdrucks in unserer überbevölkerten urbanen Umwelt sein mag.

Zweifellos haben sich die Verhältnisse in den heutigen Bevölkerungen durch ein besseres Gesundheitswesen, bessere Transportmöglichkeiten, Zunahme der

Tab. 5. Daten aus dem bio-demographischen Lebenslauf der Frau (nach STÄTTNER, 1984, und IMHOF, 1981)

	1840—1869	1945—1959	1972—1974
Lebensspanne von Frauen, die mindestens das heiratsfähige Alter erreicht haben (in Jahren)	64,2	73,5	76,5
Alter bei der Menarche (in Jahren)	16	14	12
Alter bei der Menopause (in Jahren)	45	49	51
Fruchtbare Jahre (in Jahren)	29	35	39
in % der Lebensspanne	45,2%	50%	51%
Anzahl der Kinder bzw. Geburten	7	3	1,53
Zeitraum zwischen Heirat und der letzten Geburt (in Jahren)	12,4	5,5	4,5
Zeit in % der Lebensspanne	19,3%	7,4 %	5,9%
Zeitraum zwischen 20. Geburtstag des letzten Kindes und Tod der Mutter (in Jahren)	2,9		29,1
Zeit in % der Lebensspanne	4,5%		38%

Bevölkerungsdichte, Auflösung der Isolate und starke Durchmischung der Bevölkerung verändert. Mit Sicherheit können aber Faktoren wie die überbevölkerten Städte, die synthetische, oft unadäquate Ernährung, die Vielfalt psychologischer Stresssituationen in unserer komplexen Gesellschaft wie auch die durch Umweltverschmutzung zunehmende Mutationsrate neue Formen von Selektionsdruck auslösen, und die menschliche Art muss sich ständig an die neue geschaffenen Umweltbedingungen anpassen.

Literaturverzeichnis

- BENDER, K. (1983): Das HLA-System. 3. Aufl. — Biotest Diagnostics. Frankfurt(M).
- DAMON, A. (1977): Human Biology and Ecology. — New York, W.W.Norton and Co.
- EALES, L.J., NYE, K.E., PARKIN, J.M., WEBER, J.N., FORSTER, S.M., HARRIS, J.R.W. and PINCHING, A.J. (1987): Association of different allelic forms of group specific component with susceptibility to and clinical manifestation of human immunodeficiency virus infection. — *Lancet*, 8540, 999—1002.
- FREYE, N.A. (1986): Humangenetik. — Stuttgart, G. Fischer Verl.
- FRIEDMAN, M.J. and TRAGER, W. (1981): The biochemistry of resistance to malaria. — *Scientific American*, 244, 154—164.
- GOULD, S.J. (1977): Evolution's erratic pace. — *Nat. Hist.*, 86, 12, 14, 16.
- IMHOF, A. (1981): Die gewonnenen Jahre. — München, C.H. Beck Verl.
- KNUSSMANN, R. (1980): Vergleichende Biologie des Menschen. — Stuttgart, G. Fischer Verl.
- LIVINGSTONE, F.B. (1967): Abnormal hemoglobins in human populations. — Chicago, Aldine.
- LIVINGSTONE, F.B. (1980): Natural selection and the origin and maintenance of standard genetic marker systems. — *Yearbook Physic. Anthropol.*, 25—42.
- LUZATTO, L. and BIENZLE, U. (1979): The malaria/G-6-PD hypothesis. — *Lancet*, 1, 1183—1184.
- MILLER, L.H., MASON, S.J., CLYDE, D.F. and MCGINNISS, M.H. (1976): The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks: the Duffy-blood-group genotype, FyFy. — *New Engl. J. Med.*, 295, 302.
- MILLER, L.H., MASON, S.J., DVORAK, J.A., MCGINNISS, M.H. and ROTHMAN, I.K. (1975): Erythrocyte receptors for (*Plasmodium knowlesi*) malaria: Duffy blood group determinants. — *Science*, 189, 561.
- MORTON, N.E. (1968): Problems and methods in the genetics of primitive groups. — *Am.J.Phys.Anthropol.*, 28, 191—202.
- NELSON, H. and JURMAIN, R. (1985): Introduction to Physical Anthropology. — St.Paul, West Publishing Company.
- PROKOP, O. und GÖHLER, W. (1986): Die menschlichen Blutgruppen. — Stuttgart, G.Fischer Verl.
- RENNER, B. and SCHMIDT, H.D. (1986): Demography of the Steinheim Forest in the second half of the nineteenth century. II. Births. — *Homo*, 37, 39—45.
- STÄTTNER, I. (1984): Demographische Untersuchungen eines Isolats unter besonderer Berücksichtigung familienspezifischer Daten. — Ulm, Med.Diss.
- STERN, C. (1968): Grundlagen der Humangenetik. — Jena, G.Fischer Verl.
- SVEJGAARD, A., PLATZ, P. and RYDER, L.P. (1983): HLA and disease 1982— a survey. — *Immunological Rev.*, 70, 193.
- VOGEL, F. und HELMBOLD, W. (1972): Blutgruppen-Populationsgenetik und Statistik. — in: Humangenetik, ein kurzes Handbuch. BECKER, P.E. (ed.), Vol. 1/4. Stuttgart, Thieme Verl.
- VOGEL, F. and MOTULSKY, A.G (1979): Human Genetics. — Berlin, Springer Verl.