

# Populationsgenetik autosomaler Polymorphismen

Ein zentraler Bestandteil der forensisch-genetischen Analyse sowohl bei Abstammungs- als auch bei Spurenuntersuchungen ist die adäquate biostatistische Bewertung der genetischen Befunde. Im ersten Schritt steht dabei zunächst die Frage im Mittelpunkt, ob ein als Putativvater untersuchter Mann von der Vaterschaft bzw. ob ein Beschuldigter als Spurenleger einer biologischen Tatortspur (z. B. einer Blutspur) auszuschließen ist. Erst wenn dies nicht der Fall ist, wenn also der Putativvater alle unerlässlich väterlich ererbten Merkmale des Kindes aufweist, bzw. der Beschuldigte alle genetischen Merkmale besitzt, die auch in der Tatortspur nachgewiesen werden konnten, kommt es zu einer quantitativen Bewertung des Ergebnisses. Unter der „Nullhypothese“ einer Nichtbeteiligung des Beschuldigten sind für die biostatistische Analyse wiederum konkrete Annahmen über die Bevölkerungszugehörigkeit des alternativen Vaters bzw. des unbekanntes Spurenlegers zu machen. Anschließend müssen die Häufigkeiten der väterlichen genetischen Merkmale bzw. der Merkmale der Tatortspur in der relevanten Population adäquat abgeschätzt werden, wofür wiederum umfassende populationsgenetische Studien die Grundlage bilden.

Die forensische Genetik hat eine lange Tradition bis in die Zeit der Entdeckung der menschlichen Blutgruppen durch Landsteiner u. Richter [19], die damals schon das Potenzial ihrer forensischen Anwendung erkannten. Nachdem die biostatistischen Grundlagen für die Verwendung von Blutgruppenpolymorphismen in der Abstammungsbegutachtung durch Essen-Möller [9] gelegt worden

waren (zum aktuellen Stand vgl. Gjertson et al. [15]), führte die wissenschaftliche Charakterisierung einer Vielzahl weiterer Polymorphismen des Bluts mit Hilfe serologischer, enzymatischer und elektrophoretischer Verfahren etwa ab 1950 zum Aufbau umfangreicher populationsgenetischer Datensammlungen, die sowohl für anthropologische [5] als auch für forensisch-genetische Fragestellungen verwendet wurden (zusammengefasst in Prokop u. Göhler [29]). Im forensischen Kontext war die Nutzung jedoch fast ausschließlich auf die Abstammungsbegutachtung beschränkt, da blutgruppenserologische Verfahren bei der Spurenanalyse nur selten eine verfahrensentscheidende Bedeutung erlangten (zusammengefasst in Schleyer et al. [31]).

Die Verfügbarkeit von DNA-Polymorphismen hat in der forensischen Genetik zu einem dramatischen Paradigmenwechsel geführt, da der DNA-Beweis innerhalb weniger Jahre zu einem verfahrensentscheidenden Sachbeweis wurde [18]. In der Folge standen die eingesetzten Methoden ebenso wie die verwendeten populationsgenetischen Daten unter besonderer Aufmerksamkeit – nicht nur der wissenschaftlichen Öffentlichkeit. Von Anfang an hat die International Society for Forensic Genetics (ISFG) dazu beigetragen, durch wissenschaftliche Empfehlungen die Standardisierung der DNA-Analyse und ihrer Anwendung voranzutreiben [23, 24, 25, 26, 27]. Dabei machte sie stets deutlich, dass der populationsgenetischen Charakterisierung eines genetischen Markers die methodische Validierung seiner Darstellung und die eindeutige Definition seiner Allele vorausgehen muss.

## Standardisierung von DNA-Systemen

Gemäß ISFG-Empfehlungen wird ein genetisches PCR(Polymerasekettenreaktion)-Typisierungssystem durch den definierten Abschnitt einer DNA-Sequenz mit bekannter chromosomaler Lokalisation und durch die zugehörigen Primersequenzen beschrieben. Die Allele des Systems sind durch DNA-Fragmente variabler Länge definiert, die einen kodominanten Mendel-Erbgang aufweisen müssen. Dabei ist allerdings auch das Auftreten „stummer“ Allele in Betracht zu ziehen, z. B. durch Mutationen im Bereich der Primerbindungsstellen [7] – eine Situation, die formalgenetisch aus dem ABO-System wohlbekannt ist und biostatistisch entsprechend berücksichtigt werden kann. Schließlich sollen die genetischen Assoziationen zu den übrigen eingesetzten Systemen bekannt sein, um ggf. Haplotypinformationen berücksichtigen zu können.

Zur Typisierung der seit etwa 15 Jahren generell in der forensischen Genetik verwendeten Short-Tandem-Repeat(STR)-Systeme wird die Mitführung von allelischen Leitern empfohlen, die alle häufig vorkommenden Fragmente des jeweiligen Systems umfassen sollen [25, 27]. Zur Nomenklatur der STR-Allele wurden detaillierte Richtlinien veröffentlicht [2, 13]. Sie beruhen auf der Übereinkunft, dass die Auftrennung von DNA-Fragmenten ausschließlich in denaturierenden Gelsystemen erfolgt. Dadurch wird nur die Länge eines DNA-Fragments gemessen, eine evtl. zusätzliche Sequenzvariation bleibt hingegen unberücksichtigt. In diesem

Zusammenhang ist die Verwendung bekannter Referenz-DNA-Proben z. B. aus allgemein verfügbaren Zelllinien sehr hilfreich, da diese zur Standardisierung selbst etablierter Typisierungsverfahren und Allelleitern verwendet werden können [34]. Durch die Verwendung von Referenzproben wird auch die Vorgabe der ISFG erfüllt, bei jeder Analyse eine bekannte humane Kontroll-DNA mitzuführen. Umfangreiche und detaillierte Angaben zu den weltweit eingesetzten STR-Systemen sind publiziert [4] und im Internet verfügbar [32].

### Forensische „Populationen“

Die Probleme einer angemessenen Definition von Populationen bzw. der „ethnisch-geografischen Herkunft“ im forensischen Kontext sind hinlänglich bekannt und werden auch aktuell kontrovers diskutiert [6, 33]. Wie bereits dargestellt, müssen bei der Quantifizierung des Beweiswerts eines Nichtausschlusses potenzieller Väter oder Spurenleger Annahmen über die Populationszugehörigkeit evtl. anderweitig beteiligter Personen zugrunde gelegt werden. Humane „Populationen“ sind jedoch in erster Linie durch soziale und kulturelle Eigenschaften definiert [11], und die geografische Herkunft von Personengruppen muss infolge historischer Migrationsergebnisse nicht notwendigerweise informativ für deren genetische Ausstattung sein. Die willkürliche Einteilung von Populationen auf der Basis sozialer und anthropologischer Kriterien – das klassische Beispiel sind die so genannten „Hispanics“ in den USA – wurde im Jahr 1991 durch die heftige Diskussion zur Frage der Existenz von Untergruppen innerhalb solcher Populationen offengelegt. Dabei wurde postuliert, dass sich die Genotyphäufigkeiten zwischen den Untergruppen stärker unterscheiden könnten als zwischen den Populationen selbst [20]. Die Folge waren eine umso intensivere Sammlung populationsgenetischer Daten für die in der forensischen Genetik routinemäßig eingesetzten Typisierungssysteme sowie eine Reihe von Empfehlungen des National Research Council der National Academy of Sciences der USA, die in der 2. Fassung von 1996 allgemein anerkannt wurden [22]. Die Vermutung, dass das Vorhandensein von

medgen 2008 · 20:298–301 DOI 10.1007/s11825-008-0127-6  
© Springer Medizin Verlag 2008

P.M. Schneider

### Populationsgenetik autosomaler Polymorphismen

#### Zusammenfassung

Für die Sammlung valider populationsgenetischer Daten zu den in der forensischen Genetik gebräuchlichen autosomalen DNA-Polymorphismen müssen eine Reihe von Kriterien erfüllt werden. Diese umfassen zunächst die untersuchten polymorphen Marker und ihre Typisierungsverfahren, da nur auf der Basis einer gesicherten Unterscheidung der Allele sowie einer verbindlichen Nomenklatur die Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit der gesammelten Daten gegeben ist. Die genetische Validierung umfasst den Nachweis des Mendel-Erbgangs sowie die Überprüfung der Mutationsrate. Die Selektion der Probanden für die Bestimmung der Allelhäufigkeiten, die für eine Bevölkerungsgruppe repräsentativ sein sollen, muss zufällig erfolgen, und die Daten müssen auf das Vorliegen

des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts geprüft werden. Eine allgemein anerkannte Definition von Populationen im forensisch-genetischen Kontext ist Gegenstand der aktuellen Diskussion. Daher beruht die Auswahl der Probanden aus pragmatischen Gründen primär auf ihrer geografischen Herkunft. Zusätzlich wird empfohlen, bei der biostatistischen Bewertung populationsgenetische Maßzahlen wie  $F_{ST}$  und  $\Theta$  als Korrekturen für mögliche Inhomogenitäten in der untersuchten Populationsstichprobe zu verwenden.

#### Schlüsselwörter

Genotyp · Forensische Genetik · Hardy-Weinberg-Gleichgewicht · Biostatistik · Populationsgenetische Maßzahlen

### Population genetics of autosomal polymorphisms

#### Abstract

For the collection of population data for DNA polymorphisms commonly used in forensic genetics, a number of criteria have to be considered, including the polymorphic marker and the detection method. Population frequencies can be compared only if a reproducible allelic discrimination as well as a generally accepted nomenclature have been established. Genetic validation includes the proof of Mendelian inheritance and knowledge of mutation rates. Sample donors for population studies should be selected at random, and the results need to be verified for the presence of Hardy-Weinberg equilibrium. A generally accepted definition of populations

in the context of forensic applications is still missing and is the subject of ongoing discussion. For practical reasons, the selection of sample donors is currently based only on the donors' geographic origin. Furthermore, population genetic parameters such as  $F_{ST}$  and  $\Theta$  should be used as correction factors for possible inhomogeneities in the study populations in the context of biostatistical evaluations.

#### Keywords

Genotype · Forensic genetics · Hardy-Weinberg equilibrium · Biostatistics · Population genetic parameters

Untergruppen zu einer antikonservativen Unterschätzung von Genotyphäufigkeiten führen könnte, wurde weitgehend widerlegt [21]. Darüber hinaus wurde eine Korrektur durch Verwendung der populationsgenetischen Maßzahlen  $F_{st}$  [1] bzw.  $\Theta$  (Theta) [22] vorgeschlagen, die sich wiederum leicht empirisch schätzen lassen. Während diese Korrekturen im englisch-amerikanischen Sprachraum generell akzeptiert sind, haben sie sich im deutschsprachigen Raum (noch) nicht durchgesetzt, zumal ihre Verwendung meist nur zu geringen Änderungen im biostatistischen Ergebnis führt.

Als Fazit muss festgehalten werden, dass zur Gewinnung aussagekräftiger populationsgenetischer Daten eine möglichst sorgfältige Probandenauswahl essenziell ist und auch durch die besten Korrekturfaktoren nicht ersetzt werden kann [14].

### Validierung populationsgenetischer Daten

Zum Nachweis der Mendel-Vererbung und zur Etablierung relevanter genetischer Parameter wie Mutationsrate und Allelhäufigkeiten sollen laut ISFG mindestens 500 Meiosen betrachtet werden [23, 24, 25]. Für STR-Systeme liegen die erwarteten Mutationsraten zwischen 0,1 und 0,5%, wobei ein Überschuss paternalen gegenüber maternalen Mutationseignissen beobachtet wurde [3]. Die Allelhäufigkeiten können aus den elterlichen Genotypen von Terzetenfällen (Mutter-Kind-Putativvater) durch Auszählen geschätzt werden, sofern die untersuchten Familien zufällig aus einer möglichst homogenen Bevölkerungsgruppe ausgewählt wurden. Für eine solche Stichprobe sollten die Voraussetzungen des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts gelten, was wiederum mit Hilfe statistischer Tests zum Vergleich der beobachteten und erwarteten Genotyphäufigkeiten überprüft werden kann [10]. Ein exakter Test [16] ist bei dieser Prüfung dem  $\chi^2$ -Test vorzuziehen, da Letzterer v. a. beim Vorliegen seltener Allele in der Stichprobe nicht valide sein könnte. Es muss auch beachtet werden, dass ein signifikanter Überschuss von homozygoten Genotypen auf technischen Problemen im Typisierungsverfahren wie

einer schlechten elektrophoretischen Auftrennung der Allele beruhen kann.

Leider gibt es in der Literatur eine Vielzahl populationsgenetischer Studien zu forensisch genutzten STR, die die empfohlene Zahl von 500 Meiosen unterschreiten, da keine ausreichende Anzahl von Familienterzetten mit gesicherter Herkunft zur Verfügung stand. Diese Daten sind mit Vorsicht zu behandeln, zumal ohne hinreichende Genotypinformationen keine verlässliche Überprüfung des Vorliegens eines Hardy-Weinberg-Gleichgewichts möglich ist. Die Allelhäufigkeiten der weltweit am häufigsten in der forensischen Genetik verwendeten STR-Systeme wurden von Huckenbeck et al. [17] aus publizierten Daten zusammengestellt; für die europäischen STR-Standardsysteme der forensischen Spurenkunde sind sie als Datenbank mit Online-Berechnung der Genotypfrequenzen verfügbar [8].

### Ausblick

Auch wenn die aktuell eingesetzten STR-Systeme wegen der Existenz nationaler Datenbanken mit den standardisierten DNA-Identifizierungsmustern von Straftätern und biologischen Spuren nicht aufgekklärter Straftaten auf absehbare Zeit erhalten bleiben und weiter verwendet werden müssen, werden neue Systeme auf der Basis von SNP („single nucleotide polymorphism“) derzeit intensiv als Ergänzung zum vorhandenen Markerrepertoire erforscht. Da es sich hier um diallelische Systeme handelt, muss im Vergleich zu STR-Systemen eine wesentlich größere Anzahl von Markern untersucht werden, um die gleiche biostatistische Effizienz zu erzielen [12]. Die Entwicklungen konzentrieren sich einerseits auf reine Diskriminierungs-SNP, die wie die STR-Systeme dem nichtkodierenden Teil des Genoms entstammen [30] und für die Analyse von problematischem Spurenmaterial geeignet sind, andererseits auf SNP aus dem kodierenden Teil des Genoms, die die Möglichkeit zur Vorhersage der geografischen Herkunft unbekannter Spurenleger eröffnen sollen [28]. Erste Multiplexe stehen bereits zur Verfügung und unabhängig von den ggf. erforderlichen gesetzlichen Grundlagen für den Einsatz derartiger Systeme ist der Bedarf an neu-

en, forensisch validierten populationsgenetischen Daten auch weiterhin gegeben.

### Korrespondenzadresse

**P.M. Schneider**

Institut für Rechtsmedizin,  
Universitätsklinikum Köln,  
Melatengürtel 60–62, 50858 Köln  
peter.schneider@uk-koeln.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- Balding DJ, Nichols RA (1994) DNA profile match probability calculation: how to allow for population stratification, relatedness, database selection and single bands. *Forensic Sci Int* 64: 125–140
- Bär W, Brinkmann B, Budowle B et al. (1997) DNA recommendations. Further report of the DNA Commission of the ISFH regarding the use of short tandem repeat systems. *International Society for Forensic Haemogenetics. Int J Legal Med* 110: 175–176
- Brinkmann B, Klitsch M, Neuhuber F et al. (1998) Mutation rate in human microsatellites: influence of the structure and length of the tandem repeat. *Am J Hum Genet* 62: 1408–1415
- Butler JM (2006) Genetics and genomics of core short tandem repeat loci used in human identity testing. *J Forensic Sci* 51: 253–265
- Cavalli-Sforza LL, Bodmer WF (1971) *The genetics of human populations*. Dover Publications, Mineola, NY
- Cho MK, Sankar P (2004) Forensic genetics and ethical, legal and social implications beyond the clinic. *Nat Genet* [Suppl 11] 36: S8–S12
- Clayton TM, Hill SM, Denton LA et al. (2004) Primer binding site mutations affecting the typing of STR loci contained within the AMPFISTR SGM Plus kit. *Forensic Sci Int* 139: 255–259
- ENFSI DNA WG STR Population Database (2008) <http://www.str-base.org> (Stand 24.08.2008)
- Essen-Möller E (1938) Die Beweiskraft der Ähnlichkeit im Vaterschaftsnachweis – Theoretische Grundlagen. *Mitt Anthropol Ges (Wien)* 68: 9–53
- Eveit I, Weir BS (1998) *Interpreting DNA evidence: statistical genetics for forensic scientists*. Sinauer Associates, Sunderland, MA
- Foster MW, Sharp RR (2002) Race, ethnicity and genomics: social classification as proxies of biological heterogeneity. *Genome Res* 12: 844–850
- Gill P (2001) An assessment of the utility of single nucleotide polymorphisms (SNPs) for forensic purposes. *Int J Legal Med* 114: 204–210
- Gill P, Brinkmann B, d'Aloja E et al. (1997) Considerations from the European DNA profiling group (EDNAP) concerning STR nomenclature. *Forensic Sci Int* 87: 185–192
- Gill P, Foreman L, Buckleton JS et al. (2003) A comparison of adjustment methods to test the robustness of an STR DNA database comprised of 24 European populations. *Forensic Sci Int* 131: 184–196
- Gjertson DW, Brenner CH, Baur MP et al. (2007) ISFG: Recommendations on biostatistics in paternity testing. *Forensic Sci Int Genet* 1: 223–231
- Guo SW, Thompson EA (1992) Performing the exact test of Hardy-Weinberg proportion for multiple alleles. *Biometrics* 48: 359–363

17. Huckenbeck W, Kuntze K, Scheil HG (1997) The distribution of human DNA-PCR polymorphisms. Köster, Berlin
18. Jobling MA, Gill P (2004) Encoded evidence: DNA in forensic analysis. *Nat Rev Genet* 5: 739–751
19. Landsteiner K, Richter M (1903) Über die Verwertbarkeit individueller Blutdifferenzen für die forensische Praxis. *Z Medizinalbeamte* 16: 85–89
20. Lewontin RC, Hartl DL (1991) Population genetics in forensic DNA typing. *Science* 254: 1745–1750
21. Morton NE (1995) DNA forensic science 1995. *Eur J Hum Genet* 3: 139–144
22. National Research Council (U.S.) (1996) Commission on DNA Forensic Science: an Update. The evaluation of forensic DNA evidence. National Academy Press, Washington, DC
23. NN (Editorial) (1989) Recommendations of the Society for Forensic Haemogenetics concerning DNA polymorphisms. *Forensic Sci Int* 43: 109–111
24. NN (Editorial) (1992) 1991 report concerning recommendations of the DNA Commission of the International Society for Forensic Haemogenetics relating to the use of DNA polymorphisms. *Forensic Sci Int* 52: 125–130
25. NN (Editorial) (1992) DNA recommendations – 1992 report concerning recommendations of the DNA Commission of the International Society for Forensic Haemogenetics relating to the use of PCR-based polymorphisms. *Int J Legal Med* 105: 63–64
26. NN (Editorial) (1993) Statement by DNA Commission of the International Society for Forensic Haemogenetics concerning the National Academy of Sciences report on DNA Technology in Forensic Science in the USA. *Forensic Sci Int* 59: 1–2
27. NN (Editorial) (1995) DNA recommendations – 1994 report concerning further recommendations of the DNA Commission of the ISFH regarding PCR-based polymorphisms in STR (short tandem repeat) systems. *Vox Sang* 69: 70–71
28. Phillips C, Salas A, Sánchez JJ et al. (2007) Inferring ancestral origin using a single multiplex assay of ancestry-informative marker SNPs. *Forensic Sci Int Genet* 1: 273–280
29. Prokop O, Göhler W (1986) Die menschlichen Blutgruppen. Fischer, Stuttgart
30. Sanchez JJ, Phillips C, Børsting C et al. (2006) A multiplex assay with 52 single nucleotide polymorphisms for human identification. *Electrophoresis* 27: 1713–1724
31. Schleyer F, Oepen I, Henke J (Hrsg) (1995) Humanbiologische Spuren. Kriminallistik, Heidelberg
32. Short Tandem Repeat DNA Internet DataBase (2008) <http://www.cstl.nist.gov/div831/strbase> (Stand 24.08.2008)
33. Shriver M, Frudakis T, Budowle B (2005) Getting the science and the ethics right in forensic genetics. *Nat Genet* 37: 449–450
34. Szibor R, Edelmann J, Hering S et al. (2003) Cell line DNA typing in forensic genetics – the necessity of reliable standards. *Forensic Sci Int* 138: 37–43

# Hier steht eine Anzeige.

