Leibniz Institute
for Prevention Research and
Epidemiology – BIPS

Methodisch-statistische Herausforderungen an die genombasierte Vorhersage von Erkrankungen

Ronja Foraita, Martin Jäger, Iris Pigeot

DOI
10.1007/s00103-014-2091-4

Published in
Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz

Document version
Accepted manuscript

This is the author's final accepted version. There may be differences between this version and the published version. You are advised to consult the publisher's version if you wish to cite from it.

Online publication date
29 November 2014

Corresponding author
Ronja Foraita

Citation
Foraita R, Jäger M, Pigeot I. Methodisch-statistische Herausforderungen an die genombasierte Vorhersage von Erkrankungen. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2015;58(2):131-8.

This is a post-peer-review, pre-copyedit version of an article published in *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. The final authenticated version is available online at: https://doi.org/10.1007/s00103-014-2091-4.

Methodisch-statistische Herausforderungen an die genombasierte Vorhersage von Erkrankungen

R. Foraita, M. Jäger, I. Pigeot

Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS, Deutschland

Korrespondenzadresse

Dr. Ronja Foraita

Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS

Achterstr. 30

28359 Bremen

foraita@bips.uni-bremen.de

Zusammenfassung

Mittels der sich schnell entwickelnden Genotypisierungstechnologie wurden in den letzten Jahren viele genetische Faktoren entdeckt, die zur Pathogenese komplexer Krankheiten beitragen. Daraus hat sich das Ziel abgeleitet, diese Erkenntnisse zu nutzen, um auf Basis des individuellen genetischen Profils z.B. maßgeschneiderte Präventionsmaßnahmen oder Therapien anzubieten. Zu diesem Zweck werden genetische Tests entwickelt, die es erlauben sollen, Personen zu identifizieren, die aufgrund ihrer genetischen Prädisposition in Bezug auf eine bestimmte Krankheit zu einer Hochrisikogruppe gehören. Solche Tests basieren auf bekannten genetischen Risikofaktoren, die häufig in genomweiten Assoziationsstudien identifiziert wurden. Oft werden die Effektschätzer aus diesen Studien weiterverwendet, um ein genetisches Risikomaß zur Prognose eines Phänotyps zu entwickeln. Der vorliegende Beitrag beschreibt verschiedene statistisch-methodische Herausforderungen, die bei der Entwicklung eines genetischen Prädiktionsmodells berücksichtigt werden müssen: Ausgehend von dem Ziel, unverzerrte Effektschätzer zu erhalten, um geeignete genetische Risikoprädiktoren zu identifizieren, müssen genetische Risikomaße entwickelt und der prädiktive Wert eines neuen genetischen Tests etabliert werden. Diese zentralen Anforderungen bei der statistischen Risikoprädiktion in der Genetik werden in drei Abschnitten behandelt und abschließend unter Public-Health-Perspektive diskutiert.

Schlüsselwörter

Genomweite Assoziationsstudie, genetische Risikovorhersage, genetischer Test, statistisches Prädiktionsmodell

Methodological challenges for genome-based prediction of diseases

Abstract

The rapidly developing genotyping technology has led to the detection of many genetic factors that contribute to the pathogenesis of complex diseases. From this, the aim arose to use these results to offer tailored preventive measures or therapies based on an individual genetic profile. For this purpose, genetic tests are developed that should allow to identify individuals who belong to a high risk group with respect to a certain disease due to their genetic predisposition. Such tests are often based on known genetic risk factors that were identified in genome-wide association studies. Typically, the effect estimates obtained from these studies are further used to construct a genetic risk measure to predict a certain phenotype. This paper describes several statistical and methodological challenges that have to be coped with when establishing a genetic prediction model: Starting with the goal to obtain unbiased effect estimates to identify appropriate genetic risk predictors, genetic risk measures have to be developed and the predictive value of a new genetic test has to be established. These key requirements of a statistical risk prediction in genetics will be discussed in three sections and finally discussed under a public health perspective.

Keywords

Genome-wide association study, genetic prediction, genetic test, statistical prediction model

In den letzten Jahren konnten durch die sich rasch entwickelnde Genotypisierungstechnologie zahlreiche Gene entdeckt werden, die zur Pathogenese häufiger und komplexer Krankheiten beitragen [1]. Die große Hoffnung ist, dass diese Erkenntnisse genutzt werden können, um auf Basis des individuellen genetischen Profils maßgeschneiderte Präventionsmaßnahmen oder personalisierte Therapien anzubieten [2]. Ebenso ist es ein Ziel, die Vergabe von Medikamenten und deren Dosierung gemäß der spezifischen genetischen Ausstattung zu optimieren und Nebenwirkungen möglichst zu vermeiden.

Eine wichtige Voraussetzung für das Erreichen dieser Ziele ist ein genetischer Test, der ein genetisches Risiko möglichst zweifelsfrei vorhersagen kann. Bei vollständig penetranten, monogen bedingten Krankheiten wie der Neurofibromatose Typ 1, führt das Vorliegen eines entsprechenden Genotyps immer zur Erkrankung, d.h. das Ergebnis eines genetischen Tests sagt ihr Auftreten nahezu „deterministisch“ vorher. Im Gegensatz dazu, hängt die Manifestation einer komplexen Krankheit von vielen genetischen und nicht-genetischen Faktoren ab, das Ergebnis eines genetischen Tests ist in diesen Fällen als „probabilistisch“ zu bewerten. Die einzelnen Faktoren haben dabei für sich genommen eher einen geringen Effekt, können sich aber gegenseitig beeinflussen und nur wenige sind für die Manifestation einer komplexen Krankheit erforderlich. Die Wahrscheinlichkeitsaussage, die man in diesen Fällen anhand des genetischen Tests erhält, beruht auf Erkenntnissen aus populationsbasierten Studien. Die Risikoschätzung für ein individuelles Genprofil erfolgt daher auf Gruppenebene und nicht auf individueller Ebene. Zum einen kann damit für ein individuelles Genprofil die Wahrscheinlichkeit geschätzt werden, dass sich ein bestimmter Phänotyp (Erscheinungsbild, Krankheit) ausprägt. Zum anderen lässt sich beurteilen, ob eine Person mit ihrem spezifischen Genprofil in eine „Hochrisikogruppe“ eingestuft werden sollte, die von bestimmten Therapien oder Präventionsmaßnahmen am stärksten profitiert. Es ist eine gewaltige Herausforderung, derartige Vorhersagen für einen individuellen Patienten möglichst zweifelsfrei zu treffen [3], insbesondere da der Weg von der Identifizierung der potentiell für eine Krankheit verantwortlichen Gene bis hin zur personalisierten Prävention/Therapie lang ist. Neben den

Entwicklungen auf medizinischer und molekulargenetischer Ebene, spielen dabei auch das Studiendesign, Aspekte der Qualitätssicherung und der statistischen Methodik eine bedeutende Rolle.

In den letzten Jahren haben speziell genomweite Assoziationsstudien (GWAS), die mittels Chip-basierter Microarray-Technologien bis zu 1 Million Einzelnukleotid-Polymorphismen (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP) pro Individuum bestimmen, einen entscheidenden Beitrag zur Identifizierung von Genen geleistet, die potentiell in die Pathogenese von Krankheiten involviert sind [4]. Ein SNP ist eine Veränderung an einem einzelnen Basenpaar in einer DNA-Sequenz, die in der Regel zwei mögliche Varianten, sogenannte Allele, besitzt. Bei den in GWAS eingesetzten SNPs tritt das in der Population seltener vorkommende Allel (*minor allele frequency*, MAF) mit einer Frequenz von mindestens 1-5% auf. Der Nachteil Chip-basierter GWAS ist u.a., dass seltene Genvarianten mit Einfluss auf eine Krankheit oder strukturelle Genvarianten wie Copy-number variations, Inversionen, Translokationen usw. nicht gefunden werden können. Eine bessere Technologie hierfür ist die DNA-Sequenzierung (*Next-Generation Sequencing*, NGS), die Millionen von Sequenzen mit hoher Geschwindigkeit darstellen kann und ein gigantisches Ausmaß an Daten produziert. GWA- und NGS-Studien haben beide den Vorteil, dass sie kein Vorwissen über die Lage der prädisponierenden Gene im Genom erfordern und daher zur Identifizierung neuer Genvarianten eingesetzt werden können. Die gängige Hypothese bei GWAS ist, dass die Manifestation häufiger Krankheiten durch viele, weit verbreitete Genvarianten vermittelt wird, die aber jeweils für sich genommen nur einen kleinen bis moderaten Effekte zeigen. Die Auswahl der SNPs soll daher das gesamte Genom hinsichtlich der genomischen Variation optimal abdecken. Dafür nutzt man die Tatsache, dass Polymorphismen, die auf einem Chromosom nahe zusammenliegen, häufiger gemeinsam vererbt werden als dies zufällig zu erwarten wäre. Diese nicht-zufällige Assoziation von Allelen benachbarter Genorte wird Linkage Disequilibrium (LD) genannt.

Hinsichtlich der Qualitätssicherung sind neben technisch präzisen und kohärenten Analysemethoden im Labor, ein sorgfältiges Datenmanagement und eine strenge Qualitätskontrolle erforderlich, um

falsch-negative sowie falsch-positive Befunde zu verhindern [5, 6]. Darüber hinaus sollten sowohl die im genetischen Test verwendeten genetischen Marker, als auch der genetische Test selbst sorgfältig validiert sein, um die Wahrscheinlichkeit für die Ausprägung einer komplexen Krankheit auf Basis eines genetischen Profils akkurat schätzen zu können.

Der vorliegende Beitrag befasst sich mit den in diesem Bereich eingesetzten statistischen Methoden, für deren Verständnis die oben eingeführten Begriffe relevant sind. Im Folgenden werden wir – in drei Kapiteln – einen groben Überblick über die statistisch-methodischen Anforderungen geben, die sich speziell bei der Verwendung von SNPs ergeben: Anforderung 1 befasst sich mit den Herausforderungen, die bei der Schätzung der Effektstärke eines SNPs entstehen. Die Risikoschätzungen für genetische Faktoren werden häufig aus retrospektiven Fall-Kontroll-Studien, insbesondere aus GWAS, gewonnen. Neben der nur approximativen Schätzung des eigentlich interessierenden relativen Risikos durch das Odds Ratio besteht hier auch die Gefahr unerkannter Störgrößen oder einer zu erwartenden Überschätzung der Effektgrößen durch die Multiplizität der Hypothesen. Anforderung 2 widmet sich der Vorhersage einer komplexen Erkrankung unter Verwendung der geschätzten Effektstärken, während Anforderung 3 schließlich Verfahren diskutiert, mit denen die Qualität eines genetischen Tests beurteilt werden kann. Abschließend diskutieren wir kurz die Bedeutung genetischer Tests unter Public-Health-Gesichtspunkten.

Anforderung 1: Effektschätzer und Erblichkeit

Zur Vorhersage, ob aufgrund eines genetischen Profils ein erhöhtes Krankheitsrisiko besteht, müssen zunächst die genetischen Risikofaktoren identifiziert und deren Effekte möglichst unverzerrt geschätzt werden. Fehler in der Analyse können zu Überschätzungen und zu falschen Bewertungen der Ergebnisse führen, die die genetischen Risikofaktoren als genetische Risikoprädiktoren unbrauchbar machen können. Darüber hinaus ist eine Abschätzung des durch die genetische Prädisposition bedingten Anteils an der Gesamtvariabilität der interessierenden Krankheit relevant,

um z.B. beurteilen zu können, inwieweit entsprechend ausgerichtete Therapien überhaupt eine nennenswerte Auswirkung haben. Für dichotome Phänotypen wird das populationsattributable Risiko verwendet, das den Anteil der Erkrankungsfälle ermittelt, die auf ein entsprechendes Risikoallel zurückzuführen sind.

Statistische Absicherung potentieller genetischer Risikofaktoren

Bei GWAS werden durchschnittlich 500.000 bis 1 Million SNPs genotypisiert und üblicherweise unabhängig voneinander auf Assoziationen mit dem Phänotyp, d.h. hier auf Assoziationen mit der erkennbaren Ausprägung einer bestimmten Krankheit, analysiert. Konkret werden für solche Single-Marker-Analysen statistische Tests eingesetzt, die sich je nach Skalenniveau des Phänotyps und nach Berücksichtigung zusätzlicher Umweltfaktoren unterscheiden [7]. Multi-Marker-Analysen, in denen genomweit Interaktionen zwischen Genvarianten untersucht werden könnten, sind wesentlich rechenintensiver und stellen eine Herausforderung für die Auswertung dar [8]. Bei einer GWAS mit 500.000 SNPs wären die Analysen paarweiser SNP-Kombinationen selbst für die heutigen Computer und Algorithmen eine nicht zu bewältigende Aufgabe.

Die große Zahl an statistischen Testentscheidungen per SNP erhöht drastisch die Wahrscheinlichkeit, dass zufällig falsch-positive Ergebnisse gefunden werden. Um die Anzahl dieser Zufallsfunde einzuschränken, muss das statistische Signifikanzniveau möglichst unter Berücksichtigung der LD-Struktur zwischen den SNPs adjustiert werden (vgl. [9]). Die Folgen eines falsch-positiven Fundes können Konsequenzen für nachfolgende Studien und die daraus entstehenden Kosten haben, insbesondere für die nachfolgenden Laborexperimente. So muss eine neu entdeckte SNP-Phänotyp-Assoziation zunächst in unabhängigen Studien repliziert und dann validiert werden [10]. Die Replikation soll den Fund einer neuen SNP-Phänotyp-Assoziation verifizieren, indem sie unter Annahme desselben genetischen Modells und möglichst mit einer anderen Genotypisierungsmethode in einer unabhängigen, aber ähnlichen Stichprobe reproduziert wird. Die

Validierung des SNPs wird danach an einer Stichprobe aus einer sich von der Ursprungspopulation unterscheidenden Population durchgeführt. Damit wird überprüft, ob die Assoziation bei verändertem Phänotyp und abweichenden Einflussvariablen robust ist. Diese Bestätigungsstudien sind einerseits notwendig, um die falsch-positiven Assoziationen zu eliminieren, und anderseits, um den Effektschätzer zu korrigieren, der in der ersten Studie aus verschiedenen Gründen häufig zu hoch ausfällt [10].

Die aus einer GWAS gewonnenen Effektschätzer (gewöhnlich ausgedrückt in relativen Risiken (RR) oder Odds Ratios (OR)) geben allein keine Anhaltspunkte darüber, wie relevant das genetische Risiko aus Public-Health-Sicht ist. So kann ein kleines genetisches Risiko bedingt durch eine genetische Variation, die sehr häufig vorkommt, auf die gesamte Population bezogen schwerer wirken als ein großes Risiko bedingt durch eine sehr seltene genetische Variation. Ein Maß, das die Häufigkeit eines Risikoallels (*effect allele frequency*, EAF) berücksichtigt, ist das populationsattributable Risiko (PAR). Es berechnet sich mithilfe des RR oder durch die Inzidenzen in der gesamten (I) und der nicht-exponierten Population (I_0) [11, 12]:

$$\mathrm{PAR} = \frac{\mathrm{EAF} \cdot (\mathrm{RR} - 1)}{\mathrm{EAF} \cdot (\mathrm{RR} - 1) + 1} = \frac{I - I_0}{I}.$$

Ein PAR von 0,3 bedeutet dabei, dass 30% der Erkrankungsfälle auf das entsprechende genetische Risikoallel zurückzuführen sind. Bei einem angenommenen niedrigen RR von 1,1 und einer hohen EAF von 50% ergibt sich ein PAR von 4,8%. Wird von einem mit 5 vergleichsweise sehr hohen RR und einem niedrigeren EAF von 1% ausgegangen, reduziert sich das PAR auf 3,9% (siehe Tabelle 1).

Die geschätzten Effektmaße üblicher Genvarianten aus GWAS sind meistens gering (1,1- bis 1,5-fach erhöhtes Risiko). Um ein solch geringes Risiko mit ausreichender statistischer Power aufdecken zu können, muss die Studie einen sehr großen Stichprobenumfang aufweisen. Eine geringe Schätzgenauigkeit stellt ein weiteres Problem dar, dem zum Teil durch eine sorgfältige Charakterisierung des Phänotyps entgegengewirkt werden kann.

Bestimmung der Erblichkeit

Neben den geringen Effekten zeigt sich ein zusätzliches Problem bzgl. des Nutzens von GWAS. Es besteht darin, dass die in diesen Studien identifizierten SNPs nur einen geringen Anteil der Erblichkeit erklären. Dieser wird über den Anteil der phänotypischen Varianz in der Bevölkerung bestimmt, der den genetischen Faktoren zurechenbar ist [13]. Dabei wird die Erblichkeit (genauer die sogenannte *narrow-sense heritability*) für eine bestimmte Erkrankung (Phänotyp) *P* bestimmt als

$$h^2 = \sigma_A^2 / \sigma_P^2,$$

wobei σ_A^2 die vollständige additive genetische, d.h. die auf sämtliche genetischen Faktoren zurückführbare, Varianz und σ_P^2 die beobachtbare phänotypische Varianz ist, die sich aus der genetischen und der umweltbedingten Varianz zusammensetzt. Eine hohe Erblichkeit bedeutet, dass die beobachtbare Variation der Krankheit in der Bevölkerung zum Großteil durch die Variation im Erbgut bedingt ist [14]. Wie oben ausgeführt, geht in die phänotypische Varianz aber auch die umweltbedingte Varianz ein, was bedeutet, dass die Erblichkeit auch von Umweltbedingungen abhängt. So kann dieselbe genetische Ausstattung in zwei verschiedenen Umwelten, z.B. in zwei Ländern mit unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten, zu unterschiedlichen Erblichkeitsschätzern führen. Die Bestimmung der Erblichkeit erfolgt gewöhnlich in Familienstudien. Wird sie in GWAS bestimmt, zeigt sich dabei in der Regel ein Unterschied in den ermittelten Erblichkeitsschätzern, der als „fehlende Erblichkeit“ (*missing heritability*) bezeichnet wird. So erklärt selbst die Kombination mehrerer SNPs im Rahmen einer GWAS oft nur bis zu 10% der in Familienstudien geschätzten Erblichkeit [15], wofür es zahlreiche Erklärungsversuche gibt, die entweder den Fehler in der GWAS suchen (u.a. zu niedriger Stichprobenumfang [16]) oder in den Familienstudien (z.B. Überschätzung von h^2 [13]). Die Kenntnis darüber, welche genetischen Variationen in welchem Umfang die Variabilität des Phänotyps bestimmen, ist jedoch für die Entwicklung von Präventionsmaßnahmen, Diagnosen oder Therapien wichtig. Gemäß Manolio [15] ist eine hohe Erblichkeit ein Schlüsselelement für die genetische Risikoprädiktion, da ausschließlich diese den genetischen Anteil des Phänotyps beeinflusst.

Anforderung 2: Ermittlung genetischer Risikoprädiktoren

Ein genetischer Test zur Risikoprädiktion kann zwei Ziele verfolgen:

a) **Klassifikation** von Patienten in unterschiedliche Risikogruppen,

b) individuelle **Wahrscheinlichkeitsvorhersage**.

Bei der Klassifikation ist von Interesse, ob eine Person auf Basis ihres Genprofils z.B. in eine Hochrisikogruppe für Brustkrebs eingestuft werden sollte, die dann in kürzeren Zeitintervallen zur Vorsorgeuntersuchung eingeladen wird. Wie hoch das Risiko jedoch ist, dass diese Person in den nächsten 10 Jahren tatsächlich Brustkrebs entwickelt, ist eine individuelle Wahrscheinlichkeitsvorhersage. Für beide Ziele ist es zunächst notwendig, ein genetisches Risikomodell (GRM) zu erstellen, das beschreibt, wie und welche genetischen Informationen zur Risikoprädiktion kombiniert werden sollen [17].

Auswahl der SNPs

Die Quantifizierung eines kumulativen Risikos, das sich aus verschiedenen SNPs ergibt, erfordert zunächst, dass eine Auswahl an geeigneten SNPs getroffen wird. Am besten werden für die Prädiktion validierte SNPs verwendet (→ Anforderung 1), deren Effektschätzer stabil sind. Die Auswahl der SNPs, die später in das GRM einfließen, basiert häufig auf den Effektstärken bzw. den *p*-Werten der in den Single-Marker-Analysen eingesetzten statistischen Tests. Dieses naheliegende Vorgehen wirft jedoch Probleme auf: Zum einen sind SNP-Effekte durch die LD-Struktur der Marker untereinander korreliert. Ein möglicher Ausweg besteht darin, sich auf „unabhängige“ SNPs zu beschränken, d.h. zum Beispiel auf solche, deren paarweise Korrelation unter einem festgelegten Schwellenwert liegt oder/und die einen Mindestabstand zueinander aufweisen. Zum anderen ist die Vorhersage basierend auf den J SNPs, die die höchsten Effektschätzer bzw. die niedrigsten *p*-Werte

aufweisen, verzerrt, wenn die Effektschätzer nicht sorgfältig ermittelt wurden. Ergänzend zur Effektstärke kann zur Beurteilung der Relevanz eines SNPs sein Anteil an der Erblichkeit des Phänotyps herangezogen werden, also der durch den SNP erklärte Anteil an der Varianz des Phänotyps. Im Gegensatz zur Erblichkeit wird hier nicht die vollständige genetisch erklärte Variabilität betrachtet, sondern nur der Anteil eines bestimmten SNPs. Dieser Anteil ergibt sich aus dem Effektschätzer (hier dem OR), der EAF und der phänotypischen Varianz σ_P^2 als

$$R^2 = 2 \cdot \mathrm{EAF}(1 - \mathrm{EAF})(\log OR)^2/\sigma_P^2.$$

Tabelle 1 zeigt unter Annahme einer phänotypischen Varianz von $\sigma_P^2 = 1{,}36^2$, dass abhängig von EAF und OR der erklärte genetische Varianzanteil sehr unterschiedlich sein kann.

Bestimmung der Anzahl auszuwählender SNPs

Neben der Frage, nach welchen Kriterien SNPs ausgewählt werden sollen, ist die Anzahl der für die genetische Vorhersage erforderlichen SNPs ein offenes Problem. Da sich typischerweise weniger als 20 SNPs in den genomweiten Analysen als statistisch signifikant herauskristallisieren und diese zudem noch eine geringe Effektstärke aufweisen, wird für komplexe Erkrankungen vermutet, dass viele – auch noch unbekannte und seltene – Genvarianten für den Großteil des vererbten Risikos verantwortlich sind [18]. Daher hofft man, dass die Aufnahme vieler oder aller zur Verfügung stehenden Genvarianten die Präzision der Vorhersage des Phänotyps verbessert. Während einige Autoren in Simulationen zeigen, dass eine große Zahl an SNPs die Vorhersage verbessert [19, 20], wird diese pauschale Aussage allerdings von anderen widerlegt [2, 17].

Konstruktion eines genetischen Risikomaßes

Ist die Auswahl der SNPs letztlich getroffen, gibt es mehrere Wege, ein GRM zu konstruieren, um das kumulative genetische Risiko zu schätzen. Gewöhnlich werden dafür die aussagekräftigen SNPs in

einem Score integriert. Für die gängigen Scores wird vorausgesetzt, dass die einbezogenen SNPs voneinander unabhängig sind und einen additiven Zusammenhang mit dem Phänotyp aufweisen, d.h. jeder Person wird mit jedem weiteren prädisponierenden Allel ein höheres Risiko zugewiesen, das sich aus einer Addition der SNPs oder aus ihrer geeigneten Gewichtung ergibt. In der Literatur finden sich verschiedene Vorschläge für solche Scores S basierend auf *J* SNPs mit Anzahl der Risikoallele $N_j = 0,1,2$ [21]:

(1) Genetischer Risikoscore (GRS): $S = \sum_{j=1}^{J} \mathrm{N}_j$,

(2) Odds Ratio-gewichteter GRS: $S = \sum_{j=1}^{J} w_{OR_j} \mathrm{N}_j$ mit $w_{OR_j} = \log \mathrm{OR}_j$,

(3) Erklärter varianzgewichteter GRS: $S = \sum_{j=1}^{J} w_{EV_j} \mathrm{N}_j$ mit $w_{EV_j} = \log \mathrm{OR}_j \sqrt{2\mathrm{MAF}(1 - \mathrm{MAF})}$.

Der genetische Risikoscore [22] wird häufig verwendet, weil er einfach zu bestimmen ist und kein Vorwissen über die Effektschätzer benötigt. Dies ist insbesondere dann ein Vorteil, wenn keine stabilen Effektschätzer in der Literatur berichtet werden [23]. Allerdings hat dieser Score auch den Nachteil, dass fälschlicherweise von einem gleichen mittleren Effekt der SNPs ausgegangen wird. Beim Odds Ratio-gewichteten GRS [22, 24, 25] wird diesem Einwand Rechnung getragen, indem die Anzahl der Risikoallele durch die Effektschätzer gewichtet wird. Die Odds Ratios stammen aus externen Quellen wie z.B. publizierten Meta-Analysen. Che und Motsinger-Reif [21] modifizieren diese Gewichte noch hinsichtlich der Aufnahme der MAF, um den vom SNP erklärten Anteil der phänotypischen Varianz zu berücksichtigen (→ Anforderung 1).

Vorhersage des Phänotyps

Der Effekt des Scores kann dann bei einem quantitativen Phänotyp D mithilfe einer linearen Regression oder bei einem qualitativen Phänotyp *D* mithilfe einer logistischen Regression geschätzt werden, d.h. im letzten Fall also durch

$$\mathrm{logit}(D = \mathrm{erkrankt}|\mathrm{SNPs}) = \alpha + \beta S,$$

wobei α, β die zu schätzenden Regressionsparameter bezeichnen.

Ein gravierender Nachteil der obigen Scores besteht darin, dass sie nicht in der Lage sind, mögliche Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen oder Abweichungen vom additiven Vererbungsmodell zu modellieren. Sollte dies erforderlich sein, kann das sogenannte polygenetische Modell (PGM) verwendet werden [26]. Das PGM schätzt die Effekte der SNPs aus den Daten und benötigt daher eine zusätzliche Validierung, z.B. mittels Kreuzvalidierung oder Bootstrapping. Zudem weist das PGM eine höhere Zahl an zu schätzenden Parametern und so eine höhere Komplexität auf, was im Vergleich zu den obigen Scores einen größeren Stichprobenumfang erfordert, um eine vorgegebene Stabilität der Schätzer oder eine vorgegebene Power zu erreichen.

Weitere Ansätze zur Verbesserung der Vorhersage des Phänotyps berücksichtigen z.B. das gesamte Genom [27] oder die Familienanamnese [28] sowie bekannte umwelt- oder lebensstilbedingte Risikofaktoren und Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen. Durch die Aufnahme seltener Varianten oder struktureller Genveränderungen wird zudem eine Verbesserung des Risikomodells erwartet [13]. Ferner gibt es Ansätze, die darüber hinaus molekulare Daten (z.B. aus dem Transkriptom, Metabolom, Proteom sowie aus funktionalen wie regulatorischen Netzwerken) in die Modelle integrieren [29].

Anforderung 3: Genetische Prädiktion

Während das PAR geeignet ist, die Bedeutung eines Risikoalleles für das einer Krankheit darzustellen, lässt sich aus ihm aber keine Aussage zur Relevanz für den klinischen Alltag ableiten [11]. Wenn beispielsweise eine Krankheit ausschließlich durch eine genetische Mutation verursacht wird, das PAR also gleich 1 ist, hilft dieses Wissen nur dann weiter, wenn darauf basierend ein genetischer Test durchgeführt werden kann, der geeignet ist, ihre Entstehung zuverlässig zu prognostizieren oder zu erkennen. Ein genetischer Test basiert auf einem GRM und hat zum Ziel, anhand der genetischen Information Personen in verschiedene Risikogruppen einzuordnen. Der Test ist so konstruiert, dass er

ab einem bestimmten Schwellenwert des genetischen Risikoscores (GRS) positiv ausfällt (z.B. Personen mit mehr als t Risikoallelen werden in die Hochrisikogruppe eingestuft). Zur Beurteilung der „Qualität“ des genetischen Tests können verschiedene Kriterien herangezogen werden. Zu den bekanntesten gehören Sensitivität, Spezifität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert (PPW, NPW [30]), die im Folgenden exemplarisch für einen GRS erläutert werden:

Die Sensitivität (Sens) ist die bedingte Wahrscheinlichkeit für ein positives Testergebnis, wenn die Person tatsächlich erkrankt:

$$\text{Sens} = P(\text{Test ist positiv}|\text{Person erkrankt}).$$

Demgegenüber gibt die Spezifität (Spez) die Wahrscheinlichkeit für ein negatives Testergebnis bei Personen an, die gesund bleiben:

$$\text{Spez} = P(\text{Test ist negativ}|\text{Person bleibt gesund}).$$

PPW und NPW sind hilfreiche Maße, um die Vorteile und die Risiken einer potentiellen Präventionsmaßnahme gegeneinander abzuwägen. Dabei ist der PPW definiert als die Wahrscheinlichkeit, die Krankheit zu entwickeln, wenn der Test positiv ist, während der NPW gerade der Wahrscheinlichkeit entspricht, die Krankheit nicht zu entwickeln, wenn der Test negativ ist, d.h. PPW und NPW sind definiert als:

$$\text{PPW} = P(\text{Person erkrankt}|\text{Test ist positiv})$$

und

$$\text{NPW} = P(\text{Person bleibt gesund}|\text{Test ist negativ}).$$

Die Anzahlen von Personen, die erkranken oder nicht und bei denen der Test positiv oder negativ ist, lassen sich in einer Vierfeldertafel anordnen (Tabelle 2). Aus diesen Anzahlen lassen sich dann die oben angegebenen Qualitätskriterien berechnen als:

$$\text{Sens} = \frac{a}{a+c}, \text{Spez} = \frac{d}{b+d}, \text{PPW} = \frac{a}{a+b}, \text{NPW} = \frac{d}{c+d}.$$

Während Sensitivität und Spezifität die Eigenschaften des genetischen Tests beschreiben, quantifizieren PPW und NPW die Bedeutung des Testergebnisses für den Probanden. PPW und NPW lassen sich aus Sensitivität und Spezifität berechnen und hängen außerdem von der Prävalenz ab: Mit steigender Prävalenz steigt auch der PPW, während der NPW sinkt [31].

Anders als bei komplexen Krankheiten, fällt die Bestimmung dieser Qualitätskriterien bei monogen bedingten Krankheiten vergleichsweise einfach aus. Bei Chorea Huntington z.B. gilt ein Test als positiv, sobald im Huntingtin-Gen mindestens 40 Wiederholungen der Basenfolge Cytosin – Adenin – Guanin gezählt werden [32]. Zudem entwickelt jede positiv getestete Person im Laufe ihres Lebens die Krankheit. Sens, Spez, PPW, NPW und PAR liegen in diesem Fall jeweils bei 100% [30]. Betrachtet man im Vergleich dazu, die in Tabelle 3 aufgeführten komplexen Krankheiten, so fällt auf, dass die jeweils verwendeten genetischen Tests zum Teil in einem nur sehr geringen Umfang den oben aufgeführten Qualitätsansprüchen genügen. Damit muss im Einzelfall sehr genau abgewogen werden, ob aufgrund des Ergebnisses eines Tests mit z.B. einem schlechten PPW eine Präventionsmaßnahme ergriffen werden soll.

Die Herausforderung bei komplexen Krankheiten ergibt sich dadurch, dass deren Entwicklung nicht mit 100%iger Wahrscheinlichkeit erfolgt. Der genetische Test wird daher einige Patienten zu Unrecht als Hochrisikopatienten klassifizieren, während er bei anderen fälschlicherweise negativ bleibt. Je nachdem, wie der Schwellenwert des GRS angesetzt wird, verändern sich die Sensitivität und Spezifität des Tests.

Ein häufig gewähltes Verfahren, mit dem sich dieses Verhältnis von Sensitivität zu Spezifität grafisch darstellen lässt, ist die sogenannte Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve), bei der die Sensitivität gegen die Falsch-Positiv-Rate, also 1 – Spezifität, abgetragen wird (siehe Abbildung 1). Jeder Punkt auf der ROC-Kurve repräsentiert einen Test mit einem anderen Schwellenwert des GRS. Der Punkt (0,1) im Diagramm ist gleichbedeutend mit Sens = Spez = 100% und spiegelt die perfekte Klassifikation wider. Die Fläche unter der ROC-Kurve (*area under ROC curve*, AUC) bildet ein Maß zur Beurteilung der Diskriminationsfähigkeit eines genetischen Tests. Die AUC kann Werte von 0 bis 1

annehmen. Sie entspricht der Wahrscheinlichkeit, dass einer zufällig ausgewählten erkrankten Person ein höherer Risikoscore zugeteilt wird als einer zufällig ausgewählten gesunden Person [33]. Der maximale AUC-Wert hängt u.a. von der Erblichkeit, der Prävalenz und den Genotyphäufigkeiten ab [20]. Eine praktische Eigenschaft der AUC ist dadurch gegeben, dass sich mit ihrer Hilfe verschiedene GRS bezüglich ihrer Qualität vergleichen lassen: Das GRM mit der größten AUC bietet die besten Diskriminierungseigenschaften. Im abgebildeten Beispiel nimmt die AUC den Wert 0,6 an. Sie ist damit lediglich etwas besser als ein auf einem Münzwurf basierendes GRS, das eine AUC von 0,5 aufweisen würde (in Abbildung 1 als graue Diagonale dargestellt). Für einen genetischen Test gibt es keine allgemein gültigen Schwellenwerte, um zu beurteilen, ab wann dieser ausreichend diskriminiert und als klinisch validiert gilt. Als Daumenregel wird ein AUC-Wert > 0,8 empfohlen, um Personen mit einem erhöhten Krankheitsrisiko als Hochrisikopatienten zu erkennen, und ein AUC-Wert > 0,99, um symptomfreie Personen als Hochrisikopatienten einzustufen.

Bei einem stetigen GRS ergibt sich als optimaler Schwellenwert zur Diskriminierung von Hoch- und Normalrisikogruppe der Wert, in dem die ROC-Kurve von einer Parallele der Winkelhalbierenden berührt wird. Im nicht-stetigen Fall wird stattdessen häufig der Schwellenwert verwendet, dessen ROC-Kurvenwert den geringsten Abstand zum Punkt (0,1) im Diagramm aufweist. Je nach unterschiedlichem GRS-Schwellenwert verändern sich Sensitivität und Spezifität, die grundsätzliche Eignung des genetischen Tests zur Diskriminierung bleibt jedoch unverändert.

Es ist immer empfehlenswert, verschiedene Maße zur Beurteilung des GRM miteinander zu vergleichen. So sollte auch die AUC nie isoliert betrachtet werden, da sie z.B. keine Funktion der tatsächlichen vorhergesagten Erkrankungswahrscheinlichkeiten ist [17].

Diskussion

Das Ziel des öffentlichen Gesundheitswesens ist es, Gesundheit zu fördern und Krankheiten zu verhindern. Genetische Tests können hier einen Beitrag leisten, sofern sie aussagekräftige Ergebnisse

liefern und eine bewährte und kosteneffiziente Intervention existiert, die Morbidität, Mortalität oder Behinderung vermeiden kann [34, 35]. Der Vorteil einer Krankheitsprädiktion, die auf genetischen Informationen basiert, ist einerseits, dass bereits frühzeitig präventive Schritte eingeleitet werden können, d.h. also bevor eine betroffene Person verschiedenen Umweltrisikofaktoren ausgesetzt ist. Andererseits sollte vor dem Einsatz eines genetischen Tests gesichert sein, dass dieser einen messbaren zusätzlichen Nutzen für den Patienten hat, da die Kenntnis über eine vorliegende genetische Prädisposition gravierende Konsequenzen haben kann. Somit sind vor dem Einsatz genetischer Tests, insbesondere auch für genetische Screenings, sowohl ethische als auch soziale Aspekte zu bedenken [36, 37, 38].

Damit sind genetische Tests vor dem Hintergrund von Krankheitslast, Krankheitskosten, möglichen Therapien oder Präventionsmaßnahmen und den möglichen Konsequenzen eines falsch-positiven bzw. falsch-negativen Testergebnisses [20] kritisch zu bewerten. Aktuell erklären die bekannten Genvarianten häufig noch zu wenig von der phänotypischen Varianz, um klinisch relevante prädiktive Modelle aufzustellen. Ein Positivbeispiel sind die Vorhersagen bei der altersbedingten Maculadegeneration, die genau genug sind, um klinisch bedeutsam zu sein [39] (AUC-Wert > 0,8), während die Vorhersagen für viele andere Krankheiten (z.B. Typ-2-Diabetes: AUC-Wert = 0,55-0,60 [2]) nur leicht besser sind als zufälliges Raten [33]. Tabelle 4 zeigt beispielhaft für verschiedene Krankheiten die AUC-Werte der zugehörigeren genetischen Tests. Die Vorhersagekraft eines genetischen Tests verbessert sich erheblich, wenn zumindest einige SNPs im GRM jeweils gute Prädiktoren für den Phänotyp sind [20]. Jedoch ist ein SNP mit hoher Effektstärke kein Garant dafür, dass dieser auch ein guter Klassifizierer ist und dass das genetische Profil einen klinischen Nutzen hat [40]. Umgekehrt kann ein SNP mit guten Diskriminierungseigenschaften, der somit auch gut zur Vorhersage geeignet ist, nur sehr schwach mit dem Phänotyp assoziiert sein. Diese beiden Fakten erschweren die Auswahl der geeigneten SNPs für das GRM.

Abschließend sei der prädiktive Wert eines genetischen Tests noch einmal kritisch hinterfragt, weil er (a) häufig spezifisch für die Population ist, in der er abgeleitet wurde, und (b) der Wert sich mit der

Genotyphäufigkeit, den Effektstärken, der Krankheitsprävalenz und der Erblichkeit ändert [2, 41, 42]. Daher sollte ein genetischer Test, bevor er in der klinischen Praxis eingesetzt wird, validiert sein [43]. Auch sollten alle Pros und Cons des Einsatzes eines genetischen Tests sorgfältig abgewogen werden. Eine allgemeingültige Handlungsempfehlung kann unseres Erachtens aus statistischer Sicht nicht gegeben werden, sondern sollte krankheits- und fallbezogen entwickelt werden.

Danksagung

Wir bedanken uns bei dem/der anonymen Gutachter/in für die hilfreichen Kommentare und Anmerkungen.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt: R. Foraita, M. Jäger und I. Pigeot geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Manolio TA, Brooks LD, Collins FS (2008) A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. J Clin Invest 118:1590-1605

2. Janssens ACJW, Van Duijn CM (2008) Genome-based prediction of common diseases: advances and prospects. Hum Mol Genet 17:R166-173

3. Burga A, Lehner B (2012) Beyond genotype to phenotype: why the phenotype of an individual cannot always be predicted from their genome sequence and the environment that they experience. FEBS J 279:3765-3775

4. Hindorff LA, Sethupathy P, Junkins HA et al. (2009) Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. PNAS 106:9362-9367

5. Laurie CC, Doheny KF, Mirel DB et al. (2010) Quality control and quality assurance in genotypic data for genome-wide association studies. Genet Epidemiol 34:591-602

6. Turner S, Armstrong LL, Bradford Y et al. (2011) Quality control procedures for genome-wide association studies. Curr Protoc in Hum Genet Chapter 1:Unit1.19

7. Ziegler A, Konig IR, Thompson JR (2008) Biostatistical aspects of genome-wide association studies. Biom J 50:8-28

8. Moore JH, Ritchie MD (2004) The challenges of whole-genome approaches to common diseases. JAMA 291:1642-1643

9. Johnson RC, Nelson GW, Troyer JL et al. (2010) Accounting for multiple comparisons in a genome-wide association study (GWAS). BMC Genomics 11:724

10. König IR (2011) Validation in genetic association studies. Brief Bioinform 12:253-258

11. Kraft P, Wacholder S, Cornelis MC et al. (2009) Beyond odds ratios - communicating disease risk based on genetic profiles. Nat Rev Genet 10:264-269

12. Heid IM, Winkler TW, Grassmann F et al. (2011) Wie groß sind die kleinen genetischen Risiken? medgen 23:377-384

13. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ et al. (2009) Finding the missing heritability of complex diseases. Nature 461:747-753

14. Visscher PM, Hill WG, Wray NR (2008) Heritability in the genomics era - concepts and misconceptions. Nat Rev Genet 9:255-266

15. Manolio TA (2013) Bringing genome-wide association findings into clinical use. Nat Rev Genet 14:549-558

16. Park JH, Wacholder S, Gail MH et al. (2010) Estimation of effect size distribution from genome-wide association studies and implications for future discoveries. Nat Genet 42:570-575

17. Kruppa J, Ziegler A, Konig IR (2012) Risk estimation and risk prediction using machine-learning methods. Hum Genet 131:1639-1654

18. Kraft P (2009) Genetic risk prediction - are we there yet? N Engl J Med 360:1701–1703

19. Kooperberg C, Leblanc M, Obenchain V (2010) Risk prediction using genome-wide association studies. Genet Epidemiol 34:643-652

20. Janssens ACJW, Aulchenko YS, Elefante S et al. (2006) Predictive testing for complex diseases using multiple genes: fact or fiction? Genet Med 8:395-400

21. Che R, Motsinger-Reif AA (2012) A new explained-variance based genetic risk score for predictive modeling of disease risk. Stat Appl Genet Molec Biol 11:Article 15

22. Talmud PJ, Hingorani AD, Cooper JA et al. (2010) Utility of genetic and non-genetic risk factors in prediction of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study. BMJ 340

23. Paynter NP, Chasman DI, Pare G et al. (2010) Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. JAMA 303:631-637

24. De Jager PL, Chibnik LB, Cui J et al. (2009) Integration of genetic risk factors into a clinical algorithm for multiple sclerosis susceptibility: a weighted genetic risk score. Lancet Neurol 8:1111-1119

25. Karlson EW, Chibnik LB, Kraft P et al. (2010) Cumulative association of 22 genetic variants with seropositive rheumatoid arthritis risk. Ann Rheum Dis 69:1077-1085

26. Carayol J, Tores F, Konig IR et al. (2010) Evaluating diagnostic accuracy of genetic profiles in affected offspring families. Stat Med 29:2359-2368

27. Lee SH, Van Der Werf JH, Hayes BJ et al. (2008) Predicting unobserved phenotypes for complex traits from whole-genome SNP data. PLoS Genet 4:e1000231

28. Ruderfer DM, Korn J, Purcell SM (2010) Family-based genetic risk prediction of multifactorial disease. Genome Med 2:2

29. Fernald GH, Capriotti E, Daneshjou R et al. (2011) Bioinformatics challenges for personalized medicine. Bioinformatics 27:1741-1748

30. Janssens ACJW, Gwinn M, Khoury MJ (2010) Evaluation of Predictive Genetic Tests for Common Diseases: Bridging Epidemiological, Clinical, and Public Health Measures. In: Khoury M, Bedrosian S, Gwinn M, Higgins J, Ioannidis J, Little J (eds) Human Genome Epidemiology. Oxford University Press, New York, p 450-455

31. Schumacher M, Schulgen G (2008) Methodik klinischer Studien. Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung. Springer, Heidelberg

32. Walker FO (2007) Huntington's disease. Lancet 369:218-228

33. Jostins L, Barrett JC (2011) Genetic risk prediction in complex disease. Hum Mol Genet 20:R182-188

34. Ten Kate LP (2005) Community genetics: a bridge between clinical genetics and public health. Community Genet 8:7-11

35. Khoury MJ, Jones K, Grosse SD (2006) Quantifying the health benefits of genetic tests: the importance of a population perspective. Genet Med 8:191-195

36. Fulda KG, Lykens K (2006) Ethical issues in predictive genetic testing: a public health perspective. J Med Ethics 32:143-147

37. Stewart A, Gwinn M, Zimmern R et al. (2010) Public Health Genomics. In: Ginsburg GS, Willard HF (eds) Essentials of Genomic and Personalized Medicine. Academic Press, London, p 245-255

38. Dierickx K (2012) Genetic Screening. In: Chadwick R (ed) Encyclopedia of Applied Ethics. Academic Press, San Diego, p 480-487

39. Grassmann F, Fritsche LG, Keilhauer CN et al. (2012) Modelling the genetic risk in age-related macular degeneration. PLoS One 7:e37979

40. Jakobsdottir J, Gorin MB, Conley YP et al. (2009) Interpretation of genetic association studies: markers with replicated highly significant odds ratios may be poor classifiers. PLoS Genet 5:e1000337

41. Manolio TA (2010) Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. N Engl J Med 363:166-176

42. Wray NR, Goddard ME, Visscher PM (2008) Prediction of individual genetic risk of complex disease. Curr Opin Genet Dev 18:257-263

43. Haddow JE, Palomaki GE (2003) ACCE: A Model Process for Evaluating Data on Emerging Genetic Tests. In: Khoury M, Little J, Burke W (eds) Human Genome Epidemiology. Oxford University Press, New York, p 217-233

44. Humphries SE, Cooper JA, Talmud PJ et al. (2007) Candidate gene genotypes, along with conventional risk factor assessment, improve estimation of coronary heart disease risk in healthy UK men. Clin Chem 53:8-16

45. Zheng SL, Sun J, Wiklund F et al. (2008) Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer. N Engl J Med 358:910-919

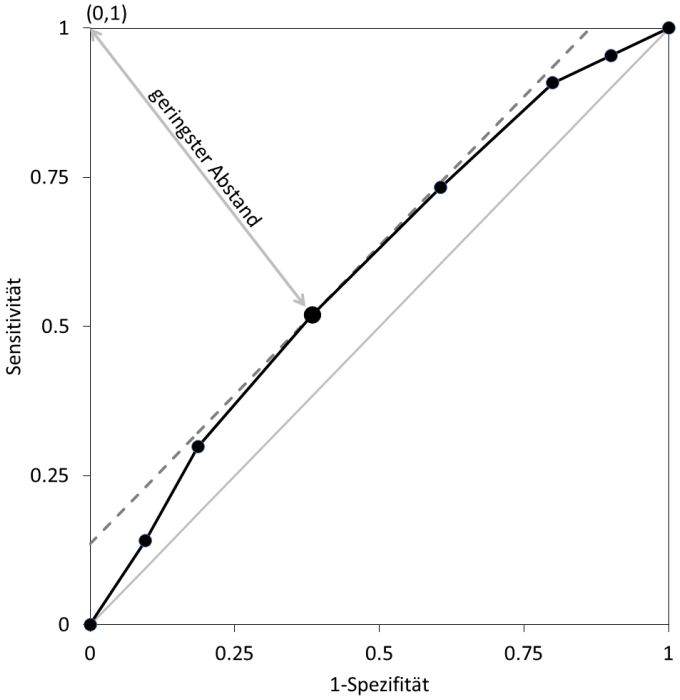
46. Van Hoek M, Dehghan A, Witteman JC et al. (2008) Predicting type 2 diabetes based on polymorphisms from genome-wide association studies: a population-based study. Diabetes 57:3122-3128

47. Schulze TG, Akula N, Breuer R et al. (2014) Molecular genetic overlap in bipolar disorder, schizophrenia, and major depressive disorder. World J Biol Psychiatry 15:200-208

Abbildungslegenden

Abbildung 1: ROC-Kurve eines genetischen Tests basierend auf dem genetischen Risikoscore mit 7 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs). Der Punkt oben rechts spiegelt einen genetischen Test mit Schwellenwert $S = 0$ wider. Der vierte Punkt von links ist der optimale Schwellenwert ($S = 4$), da die Parallele (gestrichelt) zur Winkelhalbierenden diesen Punkt berührt; zudem ist sein Abstand zum Punkt (0,1) (beste Klassifikation) am geringsten. Der AUC-Wert beträgt 0,6; Sens = 0,52; Spez = 0,62.

Abbildungen



Tabellen mit Tabellenüberschriften

Tabelle 1: Populationsattributables Risiko (PAR) und erklärter Varianzanteil (R^2) eines quantitativen Phänotyps (SD = $\boldsymbol{\sigma_P}$ = 1,36) für hypothetische Genvarianten bei gegebenem Odds Ratio und EAF

OR	EAF	PAR	R^2
1,1	5%	0,5%	0,05%
1,1	10%	1,0%	0,09%
1,1	25%	2,4%	0,18%
1,1	50%	4,8%	0,25%
1,5	5%	2,4%	0,84%
1,5	10%	4,8%	1,60%
1,5	25%	11,1%	3,33%
1,5	50%	20,0%	4,44%
5	1%	3,9%	2,77%

OR = Odds Ratio; EAF = Effect Allele Frequency; SD = Standardabweichung; PAR = populationsattributables Risiko; R^2 = erklärter Varianzanteil

Tabelle 2: Vierfeldertafel zum genetischen Test

		Krankheit	
		ja	nein
Genetischer Test	Positiv (Hochrisiko)	a	b
	Negativ (Normales Risiko)	c	d

Tabelle 3: Maßzahlen genetischer Tests für ausgewählte Krankheiten (siehe [30])

Krankheit	Zielpopulation	Gen	OR	Sens	Spez	PPV	NPV	PAR
Chorea Huntington	Nachkommen von Patienten	4p16.3	∞	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Brustkrebs	Nachkommen von Mutationsträgern	BRCA1/2	12,9	84 %	72 %	65 %	87 %	67 %
Kolorektales Karzinom	Nachkommen von Mutationsträgern	MLH1/MSH2	40,1	93 %	76 %	70 %	94 %	85 %
Typ-2-Diabetes	Allgemeine Population	PPARG	1,77	80 %	31 %	36 %	76 %	26 %
		CAPN10	1,45	68 %	41 %	36 %	72 %	15 %
		TCF7L2	2,05	10 %	95 %	49 %	68 %	4 %

OR = Odds Ratio; Sens = Sensitivität; Spez = Spezifität; PPW = positiver prädiktiver Wert; NPW = negativer prädiktiver Wert; PAR = populationsattributables Risiko

Tabelle 4: AUC-Werte verschiedener Studien zur Vorhersage komplexer Krankheiten mit mehreren Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs)

Krankheit	$h^{2,\blacklozenge}$	Anzahl SNPs	AUC	Sens*	Spez*	Referenz
Kardiovaskuläre Erkrankung	49%	4	0,62 0,70+	12,6% 18,0%+	n.a.	[44]
Kardiovaskuläre Erkrankung	49%	6	0,55	n.a.	n.a.	[2]
Altersbedingten Maculadegeneration	45-71%§	13	0,82	7,9%	99,9%	[39]
Prostatakarzinom	42%	5	0,63+	n.a.	n.a.	[45]
Typ 1 Diabetes	88%	6	0,85	n.a.	n.a.	[33]
Typ 2 Diabetes	26%	18	0,60 0,68+	n.a.	n.a.	[46]
Bipolare Störung	70%	>500.000 (GWA-basiert)	≤0.57	n.a.	n.a.	[47]
Autismus-Spektrum-Störungen	30-90%	4	0,61	10%	97%	[26]
Brustkrebs (BRCA1/2)	25-56%	1#	0,52	n.a.	n.a.	[33]

* der höchsten Kategorie des GRM; + GRM beinhaltet klassische und genetische Risikofaktoren; # Mutation ja/nein; § aus [39], ♦ aus SNPedia: www.snpedia.com/index.php/Heritability

h^2 = Erblichkeit; AUC = Area under the (RO)Curve; Sens = Sensitivität; Spez = Spezifität; n.a. = nicht aufgeführt