

Zystische Fibrose

Überlegungen zu einem Überträger-Screening

Jörg Schmidtke und Walther Vogel

Die Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF) ist eine der häufigsten Erbkrankheiten. Sie wird autosomal rezessiv vererbt, das heißt Kinder können nur erkranken, wenn beide Eltern heterozygote Genträger („Überträger“) sind. Bei uns ist etwa eins von 2000 Neugeborenen von der CF betroffen. Die Häufigkeit der Überträger beträgt etwa eins auf 20. Damit besteht in etwa jeder 400. Partnerschaft ein Risiko von 1:4 für die Geburt eines an CF erkrankten Kindes. Das Leiden ist klinisch durch eine chronische Lungenerkrankung und Pankreasinsuffizienz gekennzeichnet; die mittlere Lebenserwartung beträgt gegenwärtig etwa 25 Jahre. Ein allgemeiner CF-Überträgertest war bisher nicht verfügbar. Es war und ist jedoch möglich, in Familien mit einer erkrankten Person den Wiederholungsfall durch einen vorgeburtlichen Test nachzuweisen oder auszuschließen; ferner war und ist es möglich, den Überträgerstatus bei gesunden Verwandten von Betroffenen festzustellen oder auszuschließen [1–2]. Grundlage dieses Verfahrens war die „indirekte Genotypanalyse“, bei der nicht das CF-Gen selbst, sondern sogenannte „Markergene“ verwendet werden, die dem CF-Gen auf dem Chromosom benachbart liegen.

Das CF-Gen und die häufigste krankheitsbedingende Mutation in diesem Gen sind vor kurzem identifiziert worden [3–4]. Dieser Durchbruch schafft die Grundlagen für das Verständnis der molekularen Ätiologie und Pathogenese der Krankheit und begründet Hoffnungen auf die Entwicklung einer verbesserten Therapie. Eine weitere Folge der genannten Entdeckungen besteht in der Möglichkeit der Entwicklung eines CF-Überträgertests.

Die Bedenken, die unserer Ansicht nach einem solchen CF-

Überträgertest entgegengebracht werden müssen, sind zum Teil technischer und vorübergehender und zum Teil grundsätzlicher Art. Unsere Überlegungen spiegeln die Bedenken wider, die auch von zahlreichen anderen im Berufsverband Medizinische Genetik organisierten Humangenetikern geteilt werden. In manchen Ländern macht man sich darüber Gedanken, ob und unter welchen Rahmenbedingungen ein Überträgertest angeboten werden soll [6–12]. Wir möchten zu einer intensiven öffentlichen Auseinandersetzung über einen solchen Gentest auch bei uns aufrufen.

I. Technische Durchführbarkeit

Die erstbeschriebene, zur CF führende Mutation kommt in den bislang untersuchten Bevölkerungen in sehr unterschiedlicher Häufigkeit vor. Bei uns tragen etwa 75 Prozent aller tatsächlichen CF-Überträger diese Mutation (in Dänemark sind es fast 90 Prozent, in der Türkei weniger als 30 Prozent) [13]. Bislang wurden rund 30 weitere CF-Mutationen beschrieben, die meisten von ihnen haben eine sehr niedrige relative Häufigkeit; man kann davon ausgehen, daß etwa 20 Prozent der CF-Mutationen noch unbekannt sind.

Die sich aus diesen Befunden abzeichnende Notwendigkeit für multiple Testanwendungen bei einem Teil der Probanden bedingt einen enormen technischen Aufwand, der erhebliche materielle und personelle Ressourcen binden würde. Ohne Vereinfachung oder Automatisierung des Testverfahrens ist eine breite Anwendung eines Überträgertests kaum denkbar.

Es bestehen erhebliche Zweifel daran, daß die derzeitige Testsituati-

on in der Bevölkerung adäquat vermittelt werden kann: nur etwa zwei Drittel der Paare mit einem 1:4-Risiko für ein betroffenes Kind könnte ermittelt werden, bei zirka sieben Prozent aller getesteten Paare besteht ein gegenüber dem Bevölkerungsdurchschnitt vierfach erhöhtes Risiko für ein Kind mit CF, ohne daß es für diese Paare eine weitere definitive Untersuchungsmöglichkeit gibt.

II. Grundsätzliche Fragen

Die folgenden Überlegungen gelten unabhängig von der Präzision und Erfassungswahrscheinlichkeit eines Überträgertests. Grundsätzlich sind wir der Auffassung, daß die Verfügbarkeit eines Überträgertests deshalb besondere Probleme aufwirft, weil – nach unserem Verständnis des Rechtes auf informationelle Selbstbestimmung – einerseits der Test auf Verlangen nicht verweigert werden kann und andererseits – auch bei strikter Individualisierung des Testes – soziale Zwänge entstehen könnten, die das Selbstbestimmungsrecht faktisch wiederum einschränken könnten. Eine derartige Entwicklung wäre zum Beispiel dann zu befürchten, wenn eine ärztliche Aufklärung über die Möglichkeit des Testes rechtsverbindlich wäre, wenn der Test in die Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen eingebunden würde, oder wenn Kranken- und Lebensversicherungen ein Fragerecht bezüglich derartiger Tests eingeräumt würde. Wir hoffen, daß eine derartige Entwicklung durch Aufklärung der Bevölkerung aufzuhalten ist. Der Test gehört nicht zur allgemeinen medizinischen Versorgung der Bevölkerung; ein Testangebot sollte aber ergehen, wenn ein naher Verwandter an CF erkrankt ist. Insbesondere sehen wir die folgenden Punkte als diskussions- und regelungsbedürftig an:

1. Freiwilligkeit des Tests:

Ein CF-Überträgertest dürfte nur auf freiwilliger Basis angeboten werden. Das Recht auf informationelle Selbstbestimmung kann nur gewährleistet werden, wenn jeder direkte oder indirekte Zwang zur Teil-

nahme an dem Test ausgeschlossen werden kann. Ein indirekter Zwang könnte zum Beispiel schon dadurch entstehen, daß der Test Bestandteil einer Schwangerschafts-Routine-Vorsorgeuntersuchung würde, oder wenn ein Versicherungsnehmer bei Nicht-Inanspruchnahme des Tests Nachteile zu befürchten hätte.

2. Aufklärung der Testteilnehmer:

Zusätzlich zu einer breiten Information der allgemeinen Bevölkerung müßte mit dem Test ein Angebot zu einer umfassenden Aufklärung über die möglichen Konsequenzen des Ergebnisses ergehen. Es sei hier nachdrücklich darauf hingewiesen, daß eine solche Aufklärung bereits vor einer Entscheidung für oder gegen die Testteilnahme zugänglich sein muß. Jeder Testteilnehmer muß über die möglichen Konsequenzen eines positiven Testausganges bei sich und seinem Partner vorab informiert sein (zum Beispiel Verzicht auf gemeinsame Nachkommen, Verzicht auf die Partnerschaft, bewußtes Eingehen des Risikos, Inanspruchnahme der Pränataldiagnostik, Erwägung eines Schwangerschaftsabbruches).

3. Personenkreis:

Ein CF-Heterozygotentest müßte grundsätzlich allen interessierten Personen zugänglich sein. Keinesfalls darf etwa das Vorliegen einer Schwangerschaft zur Testvoraussetzung gemacht werden. Voraussetzung für die Durchführung des Tests bei Minderjährigen ist deren eigene Einsichtsfähigkeit in die Tragweite des Entschlusses. Gegen ein Überträger-Screening bei Neugeborenen hat sich bereits der Deutsche Bundestag ausgesprochen.

4. Durchführungskompetenz:

Die labortechnische Durchführung des Tests sowie die Aufklärung der Testpersonen setzt entsprechende humangenetische Fachkompetenz voraus. Einzelheiten sollten durch Richtlinien festgelegt werden.

5. Pilotprojekt:

Sofern die Untersuchung von Personen ohne CF-Familienanamne-

se überhaupt erwogen wird, empfehlen wir die Durchführung eines Pilotprojektes, sobald die technische Realisierbarkeit des CF-Überträger-tests als ausreichend anzusehen ist. Ein solches Pilotprojekt dient vor allem der Erprobung von Aufklärungsmaßnahmen, die den Test flankieren. Eine enge Zusammenarbeit mit den CF-Selbsthilfeorganisationen der Bundesrepublik Deutschland und im Ausland ist dringend erforderlich; es bedarf zunächst der Abklärung, wie weit durch die Einführung eines CF-Überträgertests die seelischen und materiellen Belange der von der Krankheit selbst Betroffenen tangiert werden und welche Maßnahmen erforderlich sind, um deren Interessen zu wahren.

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, anzufordern über die Verfasser.

Anschriften der Verfasser:

Prof. Dr. med. Jörg Schmidtke
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum
Rudolf Virchow
Heubnerweg 6
1000 Berlin 19

Prof. Dr. med. Walther Vogel
Abteilung Klinische Genetik
Universität Ulm
Albert-Einstein-Allee 11
7900 Ulm/Donau

Listerien in Nahrungsmitteln

FÜR SIE REFERIERT

Die Listeriose hat bei Nutztieren eine erhebliche Bedeutung, beim Menschen tritt die Infektion – entweder asymptomatisch oder als grip-paler Infekt verlaufend – sporadisch auf. Bei Risikogruppen wie Neugeborenen, älteren Patienten und Immunsupprimierten manifestiert sie sich gewöhnlich als septische Infektion mit hoher Mortalität. Bei infizierten Schwangeren werden Aborte und Frühgeburten mit prä- und perinataler Kindesinfektion beschrieben. Besonders *Listeria monocytogenes* (L.m.) – in der Umwelt weit verbreitet – ist für Menschen und zahlreiche Tierarten pathogen.

Die Infektionsquelle bleibt in der Regel unerkannt, verschiedene epidemisch verlaufene Listeriosen beim Menschen werden jedoch auf den Genuß kontaminierter Nahrungsmittel zurückgeführt. Unter 1708 Proben von Milch und Milchprodukten erweisen sich 6,1 Prozent als listerienhaltig (L.m. = drei Prozent), wobei Eiscreme sowie alle kontrollierten Hartkäse listeriennegativ sind und Weichkäse am häufigsten kontaminiert vorgefunden wird. Hierbei ist bemerkenswert, daß Li-

sterien ausschließlich in der Rinde nachgewiesen werden.

Bei 38,9 Prozent der 496 Muster von Fleisch und Fleischwaren gelingt ein Erregernachweis (L.m. = 14,1 Prozent); 6,4 Prozent von 140 Proben Salat oder Rohgemüse sind listerienhaltig (L.m. = 2,1 Prozent).

Bei 57,4 Prozent der Proben liegt die mengenmäßige Belastung der einzelnen Lebensmittel mit *Listeria monocytogenes* unter zehn pro Gramm.

Die Listerien-Kontamination von Käse erfolgt in der Regel erst im Reifungskeller und ist somit ein Hygieneproblem; Fleisch wird offenbar schon bei der Schlachtung verunreinigt.

Es ist noch nicht geklärt, ob und inwieweit die Listerienbelastung der Nahrungsmittel als Ursache sporadischer Infektionen in Frage kommt und welche Faktoren ein Erkrankungsrisiko bedingen. mle

Breer, C., K. Schopfer: Listerien in Nahrungsmitteln. Schweiz. med. Wschr. 1989; 119: 306-311.

Dr. C. Breer, Institut für klinische Mikrobiologie und Immunologie, Frobergstr. 3, CH-9000 St. Gallen.