

# Die praktische Bedeutung der medizinischen Genetik

16. Interdisziplinäres Forum der Bundesärztekammer, Köln 1992

„Es gibt kaum einen Bereich der Medizin, der nicht mittel- oder unmittelbar Bezug zur medizinischen Genetik aufweist“, so lautete ein Eingangsstatement zu der Fortbildungsveranstaltung, der eine zweite Behauptung entgegenstand: „Die wenigsten Ärzte dürften bisher mit der medizinischen Genetik in Berührung gekommen sein.“ Beide Behauptungen sind zutreffend und sollten durch den Hinweis ergänzt werden, daß zukünftig der medizinischen Genetik – gestützt auf den beispiellosen Fortschritt in der molekularbiologischen Analyse des menschlichen Erbgutes – eine immer stärkere Rolle in der Medizin zukommen wird. Die Gründe hierfür sind leicht nachvollziehbar. In dem Maße, in dem exogene Krankheitsursachen zurückgedrängt werden, müssen genetisch bedingte an relativer Bedeutung gewinnen. Dies trifft heute in besonderem Maße für die Morbidität und Mortalität im Kindesalter zu.

Der wissenschaftliche Fortschritt hat zudem dazu geführt, daß in immer mehr Fällen unklarer Genese die Beteiligung von Erbfaktoren nachgewiesen werden kann. So liegen Veränderungen einzelner Erbanlagen nicht nur den rund 3000 heute bekannten erblich bedingten Erkrankungen zugrunde sowie den Chromosomenanomalien, sie stellen auch als somatische Mutationen (die nicht erblich sind) die Ursache der Tumorgenese dar und vermutlich zahlreicher Autoimmunerkrankungen. Darüber hinaus können die Erbanlagen eine spezifische Krankheitsdisposition bedingen (auch von Infektionskrankheiten; so wurde die Tuberkulose vor Entdeckung des Tuberkelbazillus aufgrund ihrer Familiarität auch als erblich bedingte Er-

krankung angesehen), sie beeinflussen den Verlauf und Schweregrad einer Erkrankung und spielen eine wesentliche Rolle bei der jedem Arzt geläufigen, individuell unterschiedlichen Reaktion gegenüber Medikamenten sowie Umweltnoxen allgemein. So wenig, wie sich zwei Nicht-Verwandte rein äußerlich gleichen, so unterschiedlich sind sie auch im Hinblick auf ihre physiologischen Eigenschaften. Wie Frau U. Sehr (Böschung) zeigte, sind dies die Gründe, daß auch der Allgemeinarzt in seiner täglichen Praxis mit derartigen genetischen Fragestellungen konfrontiert wird. Während der Arzt üblicherweise nur fragt, woran der betreffende Patient erkrankt ist, um darauf seine Therapievor schläge zu gründen, fragt der genetisch geschulte Arzt darüber hinaus: Weshalb tritt gerade bei diesem Patienten, zu diesem Zeitpunkt, diese spezielle Erkrankung auf?

## Die Bedeutung klinisch-genetischer Differentialdiagnostik

Etwa zwei Prozent aller Neugeborenen kommen mit einer schwerwiegenden genetisch (mit)bedingten Störung zur Welt, die eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität bedingt, und weitere zwei Prozent mit einer leichteren Auffälligkeit. In diesem Zusammenhang wies J. Kunze (Berlin) darauf hin, daß das Vorhandensein von zwei oder mehr kleinen Dismorphien auf das Vorliegen einer größeren genetischen Störung hinweisen kann und damit Anlaß für weitere diagnostische Abklärung sein sollte.

Berücksichtigt man ferner, daß jede Woche etwa fünf neue erblich bedingte Erkrankungen beschrieben werden, macht dies deutlich, daß kein einzelner mehr in der Lage ist, die Vielzahl der Krankheitsbilder zu überschauen. Hier sollen Datenban-

ken, die regelmäßig aktualisiert werden, abhelfen, um die Diagnosefindung zu erleichtern. Speziell hob J. Kunze das System „Possum“ hervor, bei dem zugleich die Patienten unterschiedlicher Altersstufen auch bildmäßig vorgestellt werden. Derzeit handelt es sich allerdings noch um ein Expertensystem für Experten.

Die Bedeutung eines frühzeitig erstellten medizinisch-genetischen Befundes liegt einmal darin, daß es den Betroffenen oftmals eine große Anzahl – zum Teil invasiver und sich über Jahre erstreckender – diagnostischer Maßnahmen erspart. Zum anderen ist ein derartiger Befund die Voraussetzung für das Angebot einer umfassenden genetischen Beratung der Familie, wobei sich in einigen Fällen auch wichtige präventive Maßnahmen ergeben, wie zum Beispiel eine Gonadektomie bei weiblichen Individuen mit XY-Karyotyp, um das Krebsrisiko zu senken, eine Hormonsubstitution bei Jugendlichen mit der XXY-Konstitution, um eine körperlich wie seelisch möglichst unauffällige postpubertäre Entwicklung zu gewährleisten.

## Die Bedeutung erblicher Faktoren für das Verständnis komplexer genetischer Erkrankungen

Bei der großen Zahl der monogen bedingten Leiden handelt es sich in der Regel um sehr seltene Krankheiten. Ganz im Gegensatz dazu stehen die multifaktoriell bedingten Erkrankungen, an deren Entstehung Erb- und Umwelt-Faktoren beteiligt sind. Der wissenschaftlichen Analyse dieser häufigen „komplexen Krankheiten“ stand man in der Vergangenheit ziemlich hilflos gegenüber, wie P. Propping (Bonn) in seinem Beitrag betonte. Er zeigte dann am Beispiel des Lungenkarzinoms sowie des Alkoholismus, daß es inzwischen gelungen ist, einzelne Gene zu identifizieren, die das Krankheitsrisiko signifikant erhöhen. Zugleich illustrierte er am Beispiel der manisch-depressiven Krankheit eine allgemeine Strategie, wie allein gestützt auf entsprechende Familien und die Verfügbarkeit po-

lymorpher genetischer Marker die Existenz und die chromosomale Lage derartiger disponierender Gene nachgewiesen werden können. Anschließend kann durch sogenannte „Lokalisationsklonierung“ das Gen selbst identifiziert werden.

Welche Rolle der vergleichenden Genkartierung bei der Analyse einer so komplexen Krankheit wie der Hypertonie zukommt, zeigte Propping am Beispiel der spontan hypertensiven Ratte. Durch Selektion über viele Generationen hinweg hat man Ratten mit ausgeprägtem Hypertonus gezüchtet und konnte anschließend nach Kreuzung mit normalen Ratten unter anderem zeigen, daß ein Gen auf dem Chromosom 10 hier für den Bluthochdruck verantwortlich ist. In diesem Bereich liegt das Gen für das „Angiotensin-konvertierende Enzym“, das eine wichtige Rolle bei der Regulation des Blutdrucks spielt. Es kann daher als „Kandidatengen“ für bestimmte Formen des Bluthochdrucks auch beim Menschen angesehen werden.

Diese Beispiele machen deutlich, daß das umfassende theoretische Konzept der Krankheitsentstehung, das die Humangenetik liefert, die Grundlage für entsprechende Ursachenforschung darstellt und damit unmittelbar in praktisches Handeln umgesetzt werden kann.

## Neue Entwicklungen in der molekulargenetischen Diagnostik

### Direkte und indirekte Genotypanalyse

Derzeit können etwa 200 menschliche Gene mit Krankheitswert molekulargenetisch direkt erfaßt werden, führte J. *Schmidtke*, Hannover, aus. Für die praktische Anwendung muß jedoch nicht nur das betreffende Gen bekannt sein, sondern auch die spezifische Veränderung innerhalb des Gens.

Diese Voraussetzung entfällt bei dem indirekten Nachweis, der auf der Erfassung molekularer Polymorphismen beruht, die in der Nachbarschaft des defekten Gens gelegen

sind und gemeinsam mit ihm vererbt werden. Diese indirekte Analyse setzt die Einbeziehung von Familienangehörigen voraus, um zu einer gesicherten Aussage zu gelangen. Nur geringfügig modifiziert können die gleichen Techniken herangezogen werden, um ein individualspezifisches Muster genetischer Polymorphismen nachzuweisen, einen „DNA-Fingerprint“, dem in der forensischen Medizin, beim Vaterschaftsnachweis, aber auch zur Kontrolle der Gewebs- (Knochenmarks)-Transplantationen eine steigende Bedeutung zukommt.

Der wesentliche Vorteil dieser molekulargenetischen Nachweisverfahren im Vergleich zu den bisherigen biochemischen Tests beruht einmal darauf, daß die Untersuchung an praktisch jedweden Gewebe vorgenommen werden kann, den Lymphozyten des peripheren Blutes ebenso wie an den Chorionzotten im Rahmen der vorgeburtlichen Diagnostik. Zum anderen unterscheidet sich die technische Durchführung im Prinzip nicht bei den verschiedenen Erbkrankheiten, da die Spezifität auf der Auswahl der jeweiligen DNA-Sonden beruht. Eine neue, revolutionisierende Methode der Genanalyse stellt die Polymerase-Kettenreaktion dar, bei der einzelne DNA-Abschnitte weitgehend automatisch amplifiziert und auf genetische Veränderungen hin analysiert werden können. Dieses Verfahren ist extrem empfindlich (im Prinzip reicht eine Zelle aus) und rasch (das Ergebnis liegt innerhalb weniger Stunden vor).

So beeindruckend die technischen Möglichkeiten sind, die praktische Anwendung setzt, worauf auch C. *Waldenmaier* (Arzt für medizinische Genetik, München) zutreffend hinweist, fundierte genetische Kenntnisse und eine stete Weiterbildung auf diesem Gebiet voraus.

### Konsequenzen aus der Anwendung molekulargenetischer Diagnostik

Nachdrücklich betonte *Schmidtke*, daß derartige Untersuchungen nicht nur eine technische, sondern auch eine psychologische Dimension besitzen. So kann ein negativ ausge-

fallener Test dem einzelnen die Angst vor einer befürchteten Erkrankung nehmen, ein „positiver“ zu Vorsorgemaßnahmen Anlaß geben, aber auch zu einem sehr belastenden prognostischen Wissen führen. Dies alles unterstreicht nur, daß derartige Untersuchungen in eine kompetente genetische Beratung unter Berücksichtigung der individuellen psychosozialen Aspekte eingebettet sein müssen.

Eine neue Qualität können derartige Analysen erlangen, wenn sie im Rahmen von Reihenuntersuchungen durchgeführt werden. In Deutschland haben die zuständigen Fachgesellschaften hierzu aufgrund der ungeklärten sozialen Auswirkungen eine restriktive Haltung eingenommen (Med. Genetik 2, 11, 1991). Berücksichtigt man auch die zukünftigen Möglichkeiten der molekulargenetischen Diagnostik, so besteht, wie *Schmidtke* betonte, ein gesetzgeberischer Handlungsbedarf, damit in erster Linie die Freiwilligkeit genetischer Tests und der Schutz persönlicher Daten gewährleistet ist.

### Diagnostik und Beratung am Beispiel des Retinoblastoms

Die notwendige enge Verbindung zwischen molekulargenetischer Diagnostik und genetischer Beratung wurde von E. *Passarge* (Essen) am Beispiel des Retinoblastoms gezeigt, der häufigsten krebsigen Erkrankung des Auges im Kindesalter. Bei etwa 40 Prozent liegt die erbliche Form vor, bei den übrigen weisen die Keimzellen keine Veränderungen auf. Wie *Passarge* ausführte, kann mittels molekulargenetischer Untersuchungen in belasteten Familien das jeweilige genetische Tumorrisiko ermittelt werden und im Falle eines Genträgers eine Behandlung so frühzeitig erfolgen, daß in der Regel das Augenlicht erhalten wird. Den Kindern ohne Erkrankungsrisiko erspart man Kontrolluntersuchungen in Vollnarkose, die sonst über viele Jahre hinweg in mehrwöchigem Abstand erforderlich wären.

Um zu einer gesicherten Diagnosestellung zu kommen, ist eine enge Kooperation mit dem betreuenden Kliniker und der Familie erforderlich, müssen direkte ebenso wie

indirekte molekulargenetische Test zur Verfügung stehen. Diese Untersuchungen gehören daher in den Verantwortungsbereich des medizinischen Genetikers oder Fachhumangenetikers, nicht hingegen in den des allgemeinen Laborarztes.

## Pränatale Diagnostik und genetische Beratung

Kennzeichnend für die medizinische Genetik ist, daß in den meisten Fällen die diagnostischen Möglichkeiten den therapeutischen – notwendigerweise – weit vorausziehen. Im Falle eines Risikos für eine schwere, kaum behandelbare erbliche Erkrankung gibt es dann die Möglichkeit, auf Nachkommen ganz zu verzichten, ein Kind zu adoptieren oder eine vorgeburtliche Diagnostik in Anspruch zu nehmen. In den meisten Fällen können die Eltern beruhigt werden, da das spezifische Risiko bei ihrem Kind nicht vorliegt. Ein „positiver“ Befund hingegen zieht keine therapeutische Intervention nach sich, sondern bürdet der Schwangeren die Entscheidung über Abbruch oder Fortsetzung der Schwangerschaft auf.

Die häufigste Indikation für die Inanspruchnahme einer vorgeburtlichen genetischen Diagnostik ist nach R.-D. Wegner (Berlin) derzeit immer noch das erhöhte mütterliche Alter. „Indikation“ bedeutet in diesem Zusammenhang jedoch nur, daß der betreuende Gynäkologe verpflichtet ist, auf die Untersuchungsmöglichkeiten hinzuweisen. G. Wolff (Freiburg) wies in seinem Referat nachdrücklich darauf hin, daß dieser Hinweis aus ethischen Gründen einen „interesselosen Angebotscharakter“ haben sollte, da es sich hierbei ja nicht um Krankheitsprävention im üblichen medizinischen Sinne handelt, sondern eine Option, die auch eine vorgeburtliche Elimination beinhaltet. Daher kommt der Beratung vor einer pränatalen Diagnostik eine so wesentliche Bedeutung zu. Darin müsse auch darauf hingewiesen werden, daß nur ein bestimmter Ausschnitt an Entwicklungsstörungen erfaßt werden kann. Darunter fallen aber auch relativ geringfügige Beein-

trächtigungen, die die Schwangere jedoch oftmals vor schwere Entscheidungskonflikte stellen.

Diese Situation könnte sich zukünftig noch verschärfen, da es – vom Prinzip her begrüßenswerte – Bestrebungen gibt, bessere Indikationskriterien als das erhöhte mütterliche Alter für die pränatale Diagnostik zu entwickeln. Dazu zählt die „Triple-Diagnostik“, bei der aus dem mütterlichen Serum das Alpha-1-Fetoprotein, das Beta-HCG und Östriol bestimmt werden und daraus in Kombination mit dem mütterlichen Alter ein bestimmter Risikofaktor für ein Kind mit einer Chromosomenanomalie ermittelt wird. Wegner wies darauf hin, daß dieses Verfahren der Risikopräzisierung dient, wobei einerseits jüngere Schwangere mit einem hohen Risiko für eine Chromosomenanomalie eine Indikation für die Inanspruchnahme einer Pränataldiagnostik erhalten würden, während ältere Schwangere mit einem niedrigeren Risiko entsprechend nicht mehr berücksichtigt werden dürften. Die Praxis hat jedoch ergeben, daß in vielen Fällen die Befunde fehlinterpretiert wurden und dadurch erhebliche Unruhe unter den Schwangeren auslösten. Als Folge einer solchen Mitteilung kommt es dann zu einer nicht indizierten Amniozentese mit nachfolgender Chromosomendiagnostik.

Es wurde daher unter anderem vom Berufsverband Medizinische Genetik ein Moratorium vorgeschlagen, um zunächst in einer prospektiven kontrollierten wissenschaftlichen Studie Erfahrungen über die Konsequenzen einer derartigen Diagnostik zu sammeln (Med. Genetik 4, 2, 1992). Wegner wies auch darauf hin, daß in zunehmendem Maße ein auffälliger Ultraschallbefund Anlaß für eine vorgeburtliche Diagnostik ist. Er zitierte eine prospektive Züricher Studie an 2700 Schwangeren, bei denen vor einer Chorionzottenbiopsie 21 von 40 Feten mit einer Trisomie 21 bereits anhand einer Rückenfalte im Ultraschall erkannt wurden. Sehr zurückhaltend äußerte er sich über die Möglichkeit, eine vorgeburtliche Diagnostik an den fetalen Zellen vorzunehmen, die in den mütterlichen Blutkreislauf gelangen.

Derzeit ist noch nicht abzusehen, ob die Vielzahl der damit verbundenen grundsätzlichen und technischen Probleme gelöst werden können. Wegner ging auch darauf ein, daß inzwischen die molekulare Ursache für die häufigste Form von familiärer geistiger Retardierung gefunden wurde, dem Marker(fra)X-Syndrom. Bislang konnte der Nachweis nur zytogenetisch erfolgen, jetzt sehr viel einfacher auf molekulargenetischem Wege. Dabei zeigt sich, daß zunächst eine Prämutation eintritt, die mit keinerlei klinischer Auffälligkeit verbunden ist und an die ebenfalls unauffälligen Nachkommen weitergegeben wird. Erst die Nachkommen einer derartigen Überträgerin zeigen das charakteristische klinische Bild. Für die genetische Beratung stellt dies eine ungewöhnliche Situation dar, da hier Individuen erkannt werden können, deren Enkel erst ein spezifisches Erkrankungsrisiko besitzen.

All diese Ausführungen unterstreichen nur nach G. Wolff, daß dem Angebot kompetenter, nicht-direktiver Beratung als Hilfe für eine individuelle Entscheidungsfindung heute eine immer stärkere Bedeutung zukommt. In einem ethischen Manifest hat hierzu der holländische Dachverband der Behinderten-Selbsthilfegruppen festgestellt, daß die genetische Beratung hilft, „das Risiko, daß Leiden als Folge von Unkenntnis entsteht, zu verringern... Dabei muß klar sein, daß dieses Bestreben... nie ein Werturteil über das Leben von Menschen mit einer Behinderung, die jetzt oder in Zukunft Teil unserer Gesellschaft sind, beinhaltet.“ Die zukünftige, praktische Bedeutung der medizinischen Genetik wird nicht zuletzt daran gemessen werden, inwieweit sie diesem Anspruch gerecht werden kann.

Prof. Dr. rer. nat. Karl Sperling  
Freie Universität Berlin  
Institut für Humangenetik  
Heubnerweg 6  
W-1000 Berlin 19