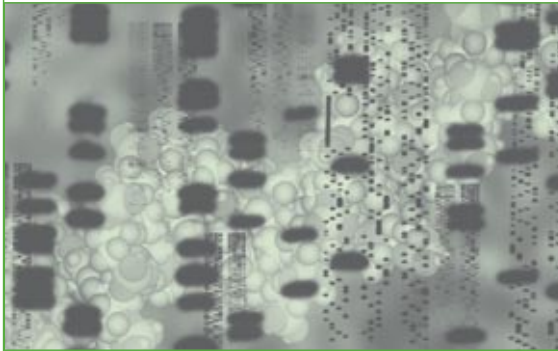


## Gendiagnostik am Menschen

Die Abbildung zeigt die Auftrennung verschieden langer DNS-Stücke. Aus der Abfolge der als Banden sichtbaren Fragmente kann die Sequenz eines Gens abgelesen werden (Quelle: Keystone).



### Ein neues Bild der Gene

Bis vor wenigen Jahrzehnten hat die Humanmedizin den Erbanlagen wenig Beachtung geschenkt. Mit dem Beginn der Molekulargenetik vor gut 30 Jahren erkannte man zusehends, dass individuelle genetische Merkmale für Entstehung und Verlauf der meisten Krankheiten mit- oder sogar hauptverantwortlich sind. Selbst die Anfälligkeit gegenüber Krankheitserregern oder die Wirksamkeit von Medikamenten werden durch unsere Gene mitbeeinflusst. Die Entschlüsselung des menschlichen Erbguts ermöglicht der Wissenschaft immer tiefere Einblicke in das komplexe Zusammenspiel zwischen Erb- und Umweltfaktoren und ein immer besseres Verständnis von Gesundheit und Krankheit. Zusammen mit der Entwicklung von Gentests führt dieses Wissen zu neuen Möglichkeiten im Bereich der Diagnose, der Prävention und der Therapie von genetisch bedingten Krankheiten.

### Die vielfältigen Gentests

Die Breite der Anwendungspalette genetischer Untersuchungen ist immens. Infektionserreger wie z.B. das HI-Virus lassen sich aufgrund ihres Erbmaterials mit Gentests rasch und zuverlässig diagnostizieren. Straftäter werden heute mit genetischen Fingerabdrücken überführt, Katastrophopfer identifiziert und umstrittene Vaterschaften abgeklärt. Bei vorgeburtlichen Untersuchungen dient die Gendiagnostik dazu, genetisch bedingte Krankheiten beim ungeborenen Kind gezielt nachzuweisen oder auszuschliessen. Mit der so genannten Pränataldiagnostik kann verhindert werden, dass Eltern, die Betroffene oder Träger eines schweren Erbleidens sind, die Krankheitsveranlagung an ihre Kinder weitergeben. Zudem lassen sich heute mit Gentests Krankheiten feststellen, lange bevor sich entsprechende Anzeichen bemerkbar machen. So können beispielsweise gewisse Krebsarten frühzeitig erkannt und operiert werden, oder der Ausbruch einer Erbkrankheit kann durch vorbeugende Massnahmen (z.B. Änderung der Lebensweise oder Ernährung) verhindert werden. Die pharmazeutische Forschung sucht

nach neuen Medikamenten, welche die individuellen genetischen Eigenschaften der Patienten mitberücksichtigen. Massgeschneiderte Medikamente und individuelle Dosierungen werden in Zukunft entscheidend dazu beitragen, schwere Nebenwirkungen zu reduzieren. Überdies wird die Entwicklung von DNS-Chips, mit denen eine Vielzahl von Genen gleichzeitig überprüft werden können, den Fortschritt der medizinisch-genetischen Diagnostik weiter beschleunigen.

### Ethische Fragen und gesetzliche Schranken

Genetische Untersuchungen werfen zahlreiche ethische und gesellschaftliche Fragen auf: Was bedeutet das Wissen um seine Gene für den Menschen? Wie gehen wir mit genetischen Daten um? Führen Gentests zur Auswahl von «wertem» und «unwertem» Leben? Wie kann der einzelne Mensch vor Missbräuchen geschützt werden, z.B. im Arbeits- oder Versicherungsbereich? Drei Aspekte sind hier von zentraler Bedeutung: Erstens muss die Durchführung von Gentests von einer umfassenden genetischen Beratung durch einen Arzt begleitet werden. Zweitens ist der Gesetzgeber gefordert, klare Leitplanken zu setzen. Das Bundesgesetz über genetische Untersuchungen am Menschen hat dies zum Ziel. Die Botschaft des Bundesrates zum Gesetzesentwurf geht voraussichtlich noch diesen Herbst ans Parlament. Zu den wichtigsten Grundsätzen, die darin verankert werden sollen, gehören: Achtung der Menschenwürde, Selbstbestimmung des Individuums, Verbot der Diskriminierung, Freiwilligkeit der Entscheidung und Datenschutz. Und nicht zuletzt erfordert das Thema eine breite und fundierte öffentliche Diskussion über die Möglichkeiten und Grenzen der Gendiagnostik.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'K. Bodenmüller'. The signature is fluid and cursive, with a prominent 'K' at the beginning and a long, sweeping tail.

Kurt Bodenmüller  
Geschäftsführer der Stiftung Gen Suisse



Prof. Dr. med.  
Hansjakob Müller  
Leiter der Abteilung  
Medizinische Genetik  
UKBB, Departement  
Klinisch-Biologische  
Wissenschaften,  
Universität Basel

## Genetische Untersuchungen aus medizinischer Sicht

«Moderne genetische Untersuchungen erweitern unseren Handlungsspielraum und damit unsere individuellen Entscheidungsmöglichkeiten. Dies bedeutet unweigerlich, dass wir alle mehr persönliche Verantwortung wahrnehmen müssen. Um entsprechend vorbereitet zu sein, braucht es den offenen Dialog zwischen Fachexperten und einer breiten Öffentlichkeit.»

### Welche Rolle spielen die Gene für unsere Gesundheit?

Praktisch alle Gesundheitsstörungen werden durch ein ungünstiges Wechselspiel von Umwelt- und Erbfaktoren – wenn auch in unterschiedlichem Ausmass – verursacht. Auch Krankheitsverlauf oder Therapieerfolg werden durch die Gene beeinflusst. In der Schulmedizin wurde lange Zeit der Beitrag der Veranlagung wenig beachtet. Das Interesse galt krankheitsverursachenden Umweltfaktoren wie Strahlen, Chemikalien oder Mikroorganismen, die man entdecken und dann aus unserer Umgebung verbannen wollte. Die eigentlichen Erbkrankheiten betrachtete man als Raritäten. Mit Hilfe molekulargenetischer Untersuchungsmethoden lässt sich heute der Einfluss der Veranlagung gerade bei häufigen Krankheiten immer präziser erfassen. Die Genetik muss daher ins moderne ärztliche Denken integriert werden. Es ist schade, dass man sich gerade in der Schweiz schwer tut, diese in der Aus-, Fort- und Weiterbildung der Ärzteschaft angemessen zu berücksichtigen.

### Welchen Stellenwert hat die genetische Diagnostik für die moderne Medizin?

Es ist das erklärte Ziel der Schulmedizin, die Ursache einer Krankheit möglichst exakt zu ermitteln, um darauf basierend gezielte Behandlungs- oder Vorbeugemassnahmen anbieten zu können. Der verlässliche Nachweis eines krankheits(mit)verursachenden Gendefektes stellt diesbezüglich einen offensichtlichen Fortschritt dar. Davon profitieren Betroffene schon heute. Herkömmliche aufwändige und oft unangenehme medizinische Untersuchungen können den Patienten immer häufiger dank eines Gentests, für den nur etwas Blut genügt, erspart werden. Zudem lässt sich mit einem eindeutigen Testergebnis – sei dieses negativ oder positiv – meist besser leben als mit der belastenden Ungewissheit.

### Dann baut also die Medizin der Zukunft auf die Genetik auf?

Nicht nur! Für 5–10% aller Krankheiten sind jedoch primär veränderte, d.h. veränderte Gene verantwortlich. Ihre Bedeutung wird leicht übersehen, da die krankheitsbezogene Familiengeschichte unzulänglich

erfasst wird und weil defekte Gene sich nur ausnahmsweise isoliert auf den Körper oder die Psyche auswirken können. Die Genprodukte (Eiweisse) sind meist in molekulare Netzwerke mit zahlreichen weiteren Erb- sowie Umweltfaktoren eingebunden. Menschliche Gene und ihre Produkte sind wegen diesen Wechselwirkungen komplexer aufgebaut, als wir es uns aufgrund der einfachen, oft aus der Bakteriengenetik entlehnten Schulmodelle vorstellen. Es gibt daher auch nicht einfach «gute», funktionstüchtige und «schlechte», funktionsuntüchtige Gene.

### Was ist heute in der Medizin mit Gentests eigentlich alles möglich?

Es ist wichtig, dass man nicht übertreibt und vorschnell falsche Hoffnungen weckt. Das Zeitalter der molekularen Medizin hat erst begonnen! Von den rund 30000 vermuteten Genen des Menschen wissen wir erst bei etwa 1000 sehr viel über die konkreten Auswirkungen ihrer Mutationen auf die Gesundheit. Gentests werden heute im deutschsprachigen Kulturraum nur für etwa 200 Erbkrankheiten routinemässig angeboten, z.B. für die Hämophilien A und B, die Chorea Huntington oder das Fragile-X-Syndrom. Zahlreiche weitere molekulargenetische Untersuchungen befinden sich derzeit erst im Forschungsstadium. Das Warten, bis diese in den medizinischen Alltag Einzug halten, erfordert sowohl von Ärzten wie auch Patienten Geduld.

### Was erwartet uns in Zukunft?

Es ist gefährlich, die Zukunft von Medizin und Naturwissenschaften voraussagen zu wollen. Zweifelsohne wird durch Gentests die Zahl der krankheitsverursachenden Genmutationen nicht zunehmen. Genetische Untersuchungen, selbst mit raffinierten Genchips durchgeführt, machen uns nicht kränker! Sie werden es uns aber erlauben, bei einer wachsenden Zahl von Patienten vertiefte Einblicke in die Krankheitsmechanismen zu gewinnen, um daraus neue Therapie- und Präventionsmassnahmen abzuleiten. Auch die Aufnahme eines Medikamentes, dessen Transport und Anreicherung im Körper sowie dessen Umbau und Ausscheidung werden von den genetisch bestimmten Eigenschaften des Patienten mitbeeinflusst. Dank Gentests wird man Medikamente zukünftig angepasster einsetzen und dosieren können, um unerwünschte oder gar fatale Nebenwirkungen zu vermeiden. Zudem lassen sich genetische Veränderungen, wie sie beispielsweise in Krebszellen entstehen, frühzeitig feststellen, was ebenfalls therapeutische Konsequenzen haben kann.

### Dank der angesprochenen Pharmakogenetik sollen bald massgeschneiderte Medikamentenbehandlungen möglich werden. Wie beurteilen Sie dieses Potenzial?

Von einigen Medikamenten, wie dem zur Tuberkulosebehandlung eingesetzten Isoniazid, ist die genetisch bedingte, unterschiedliche Reaktionsweise der Patienten schon lange bekannt. Massgeschneiderte Medikamente und individuell angepasste Dosierungen werden generell an Bedeutung

gewinnen. Ich glaube aber, dass man dieses Potenzial nicht überschätzen darf. Wir verfügen schon heute über eine grosse Palette von bewährten Medikamenten, die in Standard Dosen ihren Zweck gut erfüllen. Auch all die seelischen Gründe, weshalb wir uns krank fühlen und den Arzt aufsuchen, sollten in diesem Zusammenhang nicht übersehen werden.

### Ein zentraler Einsatzbereich medizinisch-genetischer Untersuchungen ist die Pränataldiagnostik (PND). Welchen Stellenwert haben Gentests im Rahmen vorgeburtlicher Untersuchungen?

Dank der PND lässt sich ein Verdacht auf das Vorliegen einer schweren Erbkrankheit oder Behinderung beim Fetus ausschliessen oder bestätigen. Das Erbgut wird mittels Chorionzottenbiopsie oder Fruchtwasserpunktion (Amniozentese), viel seltener durch die Entnahme fetalen Blutes gewonnen. Weitaus am häufigsten wird die PND wegen eines erhöhten Risikos für eine Anomalie der Chromosomen (z.B. Trisomie 21) vorgenommen. Gentests kommen zum Einsatz, wenn die Eltern selber Betroffene einer Erbkrankheit oder gesunde Überträger eines mutierten Gens sind. Schwere Stoffwechselkrankheiten oder die Muskeldystrophie Duchenne sind hier wichtige Beispiele. Früher riet man in diesen Situationen wegen des hohen genetischen Risikos zum Verzicht auf eigene Kinder, heute kann man als Alternative die PND anbieten. Allerdings spielen Gentests mengenmässig im gesamten Ablauf der PND eine relativ kleine Rolle.

### Welche medizinischen Massnahmen können getroffen werden, wenn bei der PND eine Krankheit festgestellt wird?

Es gibt nur ganz wenige Krankheiten, bei denen man einen kranken Fetus erfolgreich in der Gebärmutter behandeln kann. Ein krankhaftes Resultat zieht daher in der Regel einen Schwangerschaftsabbruch nach sich. Das ist gerade das Belastende, die ethische Herausforderung der PND. Ein immer wichtiger werdender Zweig der modernen Medizin, die perinatale Medizin, konzentriert sich auf die Zeit vor der Geburt. Von ihr sind in Zukunft auch therapeutische Durchbrüche in der vorgeburtlichen Lebensphase zu erwarten.

### Während die Zeugung im Reagenzglas (In-vitro-Fertilisation, IVF) und der Embryotransfer (ET) hierzulande erlaubt sind, ist die genetische Untersuchung des Embryos vor Einsetzen in die Gebärmutter, die so genannte Präimplantationsdiagnostik (PID), explizit verboten. Ist diese Regelung gerechtfertigt?

Aus meiner Sicht: nein! Für die Betreuung von unfruchtbaren Paaren oder solchen mit einem hohen genetischen Risiko sollten IVF, ET und PID eine medizinische Angebotseinheit bilden. Die PID zu verbieten, war ein typisch schweizerischer Kompromiss. Er wurde ohne umfassende Evaluation der wissenschaftlichen Grundlagen einerseits und der ethischen Vorbehalte der Kritiker einer modernen ärztlich assistierten Fortpflanzung andererseits getroffen. Die Leidtragenden sind einmal mehr die Betroffenen, die den technischen Fortschritt nicht oder höchstens im Ausland nutzen können.

## Einsatzbereiche der medizinischen Gendiagnostik

Gentests in der Medizin	<b>Familienplanung:</b>
	Abklärung, ob einer oder beide Partner von Paaren mit Kinderwunsch Träger einer Erbkrankheit sind
	<b>Pränataldiagnostik:</b>
	Untersuchung genetisch (mit)bedingter Krankheiten am ungeborenen Kind
	<b>Präimplantationsdiagnostik:</b>
	Analyse genetisch (mit)bedingter Krankheiten am Embryo nach künstlicher Befruchtung
	<b>Bestätigung oder Ausschluss klinischer Diagnosen:</b>
	Überprüfung genetisch (mit)bedingter Krankheiten nach Auftreten entsprechender Symptome
	<b>Präsymptomatische Diagnostik:</b>
	Voraussagende Diagnose von Erbkrankheiten oder Krebs vor dem Auftreten von Symptomen
<b>Pharmakogenetik:</b>	
Anwendung massgeschneiderter Medikamente oder individueller Dosierungen aufgrund der spezifischen Erbanlagen des Patienten	
<b>Screening:</b>	
Genetische Analyse ganzer Bevölkerungsgruppen oder bestimmter Personengruppierungen	
<b>Infektionskrankheiten:</b>	
Nachweis von Krankheitserregern (z.B. Viren oder Bakterien) aufgrund ihres Erbmaterials	
<b>Gerichtsmedizin:</b>	
Vaterschaftsabklärungen, Identifizierung von Katastrophenopfern, Überführung von Straftätern	

### In welchen Situationen wäre eine PID denn sinnvoll?

Zu den in mehreren europäischen Staaten anerkannten Indikationen gehören Unfruchtbarkeit und hohes genetisches Risiko. Durch eine PID würde ein Transfer von chromosomal abnormen Embryonen vermieden, dies gerade bei Frauen mit dem bekannten erhöhten Altersrisiko oder mit einem Partner mit erblich bedingter Unfruchtbarkeit. Eine PID drängt sich nach meinem Empfinden dann auf, wenn der in vitro gezeugte Embryo ein abnormes Aussehen hat. Es scheint mir geradezu unethisch, einen solchen Embryo ohne Abklärung zu transfrieren. PID wäre zudem eine Hilfe für Paare mit einem erhöhten genetischen Risiko, wenn die Frau deswegen früher unterbunden wurde, wenn das Paar nach einer vorgängigen PND und anschliessendem Abort dringend eine Alternative sucht oder wenn ein induzierter Abort nach einer PND nicht in Frage kommt, aber man trotzdem gesunde Kinder haben möchte. Allerdings, weder PND noch PID

sind Garantien für ein gesundes Kind; es handelt sich um Optionen in definierten Risikosituationen.

### **Beherbergen genetische Untersuchungen wie PND und PID nicht die Gefahr der zunehmenden Selektion von «wertem» und «unwertem» Leben?**

Die Versuchung zur Auswahl besteht durchaus. Alle Eltern wünschen sich ja gesunde und intelligente Kinder! Man muss das Problem der Selektion somit ernst nehmen und Massnahmen – auch gesetzliche – ergreifen, um Missbräuche zu verhindern. Das Kind nach Mass wird allerdings eine Utopie bleiben, da Eigenschaften wie Körpergrösse oder schulische Begabung durch viele Gene, aber entscheidend auch durch äussere Einflüsse bestimmt werden. Im Hinblick auf das Geschlecht kann man gelegentlich einen Wunsch zur Auswahl feststellen, der erfüllbar wäre. Solchen Entwicklungen ist unbedingt entgegenzuwirken.

### **Diverse Kreise fordern eine Liste derjenigen schweren Krankheiten und Behinderungen, für welche eine PND zugelassen sein soll. Können dadurch Missbräuche verhindert werden?**

Ich bin ein überzeugter Gegner einer solchen Liste, denn die körperlich gleiche Erbkrankheit kann selbst bei Angehörigen derselben Familie ganz unterschiedliche Auswirkungen haben und dementsprechend unterschiedlich wahrgenommen werden. Eine Frau wäre ungeheuerlichen gesellschaftlichen Zwängen ausgesetzt, wenn sie ein Kind mit einer Krankheit, die auf der Liste steht, austragen möchte. Ich setze auf genetische Beratung und Wahrnehmung von Eigenverantwortung. Nicht in Betracht kommen für mich ohnehin jene Erbkrankheiten, die erst im Erwachsenenalter ausbrechen. Die Betroffenen sollen möglichst selber entscheiden können, ob sie sich einem Gentest unterziehen wollen oder nicht. Zudem weiss niemand, welche Fortschritte die Medizin bis zu diesem Zeitpunkt macht.

### **Führen vorgeburtliche genetische Untersuchungen, die darauf abzielen, nur gesunde Kinder auf die Welt zu bringen, nicht zur Diskriminierung von Behinderten?**

Behinderte hatten es nie leicht; es war schon immer schwierig, sie als Mitmenschen zu akzeptieren und zu integrieren. Sie fehlen mir im öffentlichen Leben, z.B. bei Familientreffen in schönen Restaurants. Wir haben allgemein zu wenig Geduld mit ihnen. Trotzdem scheint mir das gesellschaftliche Klima humaner geworden zu sein. Die Diskussionen über die PND wirken sich positiv auf die Wahrnehmung von Behinderung aus.

### **Mit Hilfe der präsymptomatischen Diagnostik (PSD) können gewisse Krankheitsveranlagungen festgestellt werden, lange bevor Symptome erkennbar sind. Wann ist aus Ihrer Sicht eine PSD sinnvoll?**

In der modernen Medizin will man nicht einfach nur Krankheiten behandeln, sondern ihnen vorbeugen. Die PSD ist dann sinnvoll, wenn man Anlageträgern angemessene medizinische und andere Massnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität und -erwartung anbieten kann. Dies ist z.B. in meinem eigenen Spezialgebiet, dem vererbten Dickdarmkrebs, der Fall. Bei abnormem genetischem Befund kann das gefährdete Organ chirurgisch herausgenommen oder durch eine regelmässige Darmspiegelung überwacht werden, um neu entstandene

Tumoren rechtzeitig zu entdecken und zu entfernen. Problematischer ist die PSD bei noch unheilbaren Erbkrankheiten wie z.B. der Chorea Huntington, die zu Bewegungs- und Sprachstörungen, schweren Wesensveränderungen, Psychosen, Demenz und körperlichem Zerfall führt. Die PSD kann auch im Hinblick auf die Lebens- und Familienplanung angezeigt sein. Sie darf aber nicht ohne genetische Beratung durch eine entsprechend ausgebildete Fachperson erfolgen.

### **Was können Ratsuchende von einer genetischen Beratung erwarten?**

Die genetische Beratung ist ein fachärztliches Angebot für Personen, die eine genetische Krankheit haben bzw. ein entsprechendes Risiko für sich, ihre Angehörigen oder Nachkommen befürchten. Sie sollte möglichst jede genetische Untersuchung begleiten, um unerwünschte Auswirkungen eines krankhaften oder auch normalen Resultates aufzufangen zu können. Ziel der genetischen Beratung ist, die Ratsuchenden in die Lage zu versetzen, aufgeklärt und selbstständig zu entscheiden, ob sie einen genetischen Test wollen oder nicht. Falsche oder überrissene Erwartungen sind dabei zu relativieren. Kein Gentest ist perfekt. Es kann aus verschiedenen Gründen vorkommen, dass er keine aussagekräftigen Ergebnisse liefert. Auch darüber müssen Testpersonen vorgängig aufgeklärt werden.

### **Können Laien genetische Risiken überhaupt richtig einschätzen? Sind sie nicht einfach überfordert?**

Die Wahrnehmung und Wertung von Risiken, vor allem ausgedrückt in Prozenten, ist schwierig, und zwar nicht nur für Laien, sondern auch für uns Ärzte. Ihre Vermittlung erfordert Erfahrung, Einfühlungsvermögen und didaktisches Geschick. Eine Schwangere, die sich einer Blutuntersuchung zum Erkennen von Chromosomenfehlern beim Fetus unterzieht, empfindet ein «positives» Testergebnis, auch wenn das Risiko in Wirklichkeit sehr klein ist, leicht bereits als Vorhersage eines behinderten Kindes. Eine Person aus einer Familie mit gehäuftem Auftreten von Krebskrankheiten mag vorerst das eigene Erkrankungsrisiko unterschätzen, bis plötzlich ein Geschwister erkrankt.

### **Im Vorentwurf zum Bundesgesetz über genetische Untersuchungen am Menschen von 1998 wurden Menschenwürde, Selbstbestimmung und Schutz vor Missbräuchen besonders hervorgehoben. Ist dieses hoch gesteckte Ziel realisierbar?**

Obwohl ich dagegen bin, dass man die Medizin mit Bundesgesetzen durchreguliert – diese können mit der Entwicklung der Medizin ohnehin kaum Schritt halten –, scheint mir, dass in diesem Gesetz einige wichtige Pfähle im Hinblick auf genetische Beratung, Qualität genetischer Untersuchungen, Wahrung der Autonomie des Einzelnen und auf Schutz vor Missbrauch genetischer Daten eingeschlagen werden konnten. Moderne genetische Untersuchungen erweitern unseren Handlungsspielraum und damit unsere individuellen Entscheidungsmöglichkeiten. Dies bedeutet unweigerlich, dass wir alle mehr persönliche Verantwortung wahrnehmen müssen. Um entsprechend vorbereitet zu sein, braucht es den offenen Dialog zwischen Fachexperten und einer breiten Öffentlichkeit. Nur so können wir einen verantwortbaren Weg in die Zukunft finden. Gesetze allein genügen dazu nicht!

#### **Kontaktadresse:**

Stiftung  
GEN SUISSE  
Postfach  
3000 Bern 15  
Tel.: +41 31 356 73 84  
Fax: +41 31 356 73 01  
E-Mail: [info@gensuisse.ch](mailto:info@gensuisse.ch)  
Internet: [www.gensuisse.ch](http://www.gensuisse.ch)