

# Diagnose von Erbkrankheiten<sup>1</sup>

Hansjakob Müller, Patrick Imhasly, Margrit Leuthold


Ein Hausarzt sollte dann an genetische Ursachen für eine Krankheit denken, wenn

- die klinischen Symptome dafür sprechen,
- die Krankheit bei Angehörigen bereits vorkommt,
- jemand früh in seinem Leben erkrankt,
- der Patient zu einer Bevölkerungsgruppe gehört, in der bestimmte Krankheiten häufig auftreten,
- es sich um eine sehr seltene Krankheit oder einen untypischen Befund handelt,
- eine Verwandtenheirat vorliegt.

## Klinische Untersuchungen

Hinweise auf die genetische Beschaffenheit eines Menschen gibt es nicht nur aufgrund von Gentests; Körpergrösse, Körperproportionen oder Gesichtszüge und -ausdruck können äussere Hinweise auf eine Erbkrankheit sein. Die Achondroplasie, eine autosomal-dominant vererbte Störung des Knorpelknochenwachstums, manifestiert sich z.B. durch den typischen, disproportionierten Minderwuchs. Ultraschalluntersuchungen während der Schwangerschaft dienen in erster Linie dazu, die normale Entwicklung des Kindes zu überwachen. Die Dicke der Nackenhaut (Nackentransparenz) kann Hinweise auf ein Down-Syndrom oder ein Turner-Syndrom liefern (vgl. Artikel «Pränatales Screening und pränatale Diagnostik» im Heft 26). Ob genetische Faktoren bei einer Krankheit eine Rolle spielen könnten, zeigt sich auch in anderen, weniger auffälligen Merkmalen: Der Serumcholesterinspiegel oder der Salzgehalt des Schweißes können verlässliche und sehr spezifische Indikatoren einer genetischen Störung sein.



## Wie wird ein Stammbaum gezeichnet?

Die Familienanamnese ist ein einfaches und kostengünstiges Mittel, um einer Erbkrankheit oder einem genetischen Risiko auf die Spur zu kommen. Wenn gleichartige Erkrankungen bei Verwandten vorliegen, so sind deren Symptome bei der Beurteilung der Erkrankung praktisch gleichrangig mit denen des Ratsuchenden selbst. Die Ergebnisse einer Familienanamnese lassen sich übersichtlich in einem Stammbaum aufzeichnen (vgl. Abbildung 1 .

Beim Erstellen eines Stammbaumes geht man von der ratsuchenden Person aus. Sie wird als Proband oder Index-Patient bezeichnet und durch einen Pfeil markiert. Nun werden nacheinander die Eltern, die Geschwister und die Kinder

(Verwandte 1. Grades) erfasst und dann der Stammbaum über Grosseltern, Onkel und Tanten mütterlicher- und väterlicherseits sowie deren Familien erweitert. Die Generationen werden in zeitlicher Reihenfolge mit römischen Zahlen nummeriert, wobei die älteste erfasste Generation an erster Stelle steht. Innerhalb einer Generation bezeichnet man die Individuen von links nach rechts mit arabischen Zahlen, so dass schliesslich jede Person ihre eigene Kennziffer hat. Im Stammbaum oder in einer Legende dazu sind folgende Angaben festzuhalten: Geburtsdatum oder Geburtsjahr, Datum der letzten Beobachtung bzw. Todesjahr, im Falle von Krankheit zusätzlich: Krankheit, Alter bei Diagnose, behandelnder Arzt und Ort eines Spitalaufenthalts. Lückenhafte oder nicht eindeutige Informationen sind deutlich als solche zu kennzeichnen. Jeder Ratsuchende sollte über möglichst viele Informationen zum Aufzeichnen eines Stammbaumes verfügen, wenn er für eine Abklärung zum Arzt geht oder das Spital aufsucht.

## Chromosomen-Analysen

Chromosomen sind die Träger des Erbgutes im Zellkern. Während der Zellteilung kondensieren sie sich so, dass sie individuell erkennbar werden. Um die Chromosomen individuell einsehen zu können, muss man die Zellen in einer hypotonischen Lösung aufquellen lassen und auf einem Objektträger so zum Zerplatzen bringen, dass die einzelnen Chromosomen eines Zellkerns nebeneinander zu liegen kommen (vgl. Abbildung 2 ). Mit Hilfe spezieller Färbetechniken werden innerhalb der Chromosomen reproduzierbare Bandenmuster sichtbar, die nach einem international anerkannten Klassifikationssystem durchnummeriert werden. Das macht es möglich, auch strukturelle Veränderungen wie den Verlust kleiner Chromosomenstücke (Deletion) oder eine Verlagerung (Translokation) eindeutig zu beschreiben. Eine spezielle Form der Chromosomendarstellung ist die so genannte FISH-Technik. Bei dieser Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung werden die Chromosomen mit Hilfe von fluoreszierenden DNA-Sonden markiert (vgl. Abbildung 3 .

<sup>1</sup> Dieser Artikel gehört zu einer Artikelserie, die aus der Broschüre «Genetische Untersuchungen im medizinischen Alltag» der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften stammt. Die Broschüre kann bestellt werden unter [mail@samw.ch](mailto:mail@samw.ch).

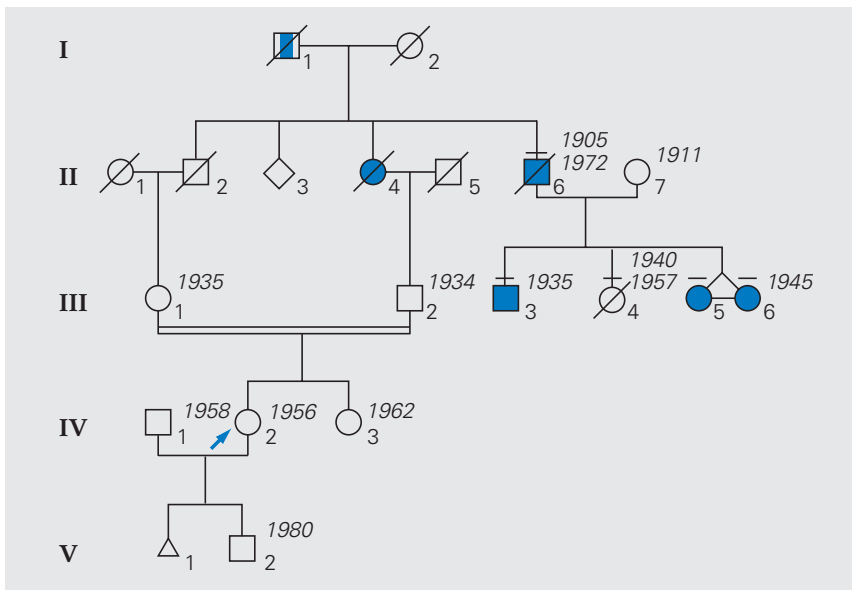
**Gentests**

Das menschliche Erbgut zählt gegen 25 000 Gene. Von mehr als 11 000 ist die Nukleotidsequenz bekannt; jedoch bei weniger als 400 kennt man die in ihnen vorkommenden Mutationen und die gesundheitlichen Folgen daraus. Bei weiteren 1400 ist dies wenigstens teilweise bekannt (Stand 2004). Allerdings werden derzeit nur etwa für 500 Gene Gentests kommerziell angeboten, im deutschsprachigen Raum etwa für 200 Gene. Will ein Arzt seinen Patienten auf eine seltene Erbkrankheit testen lassen, für die noch

kein Gentest auf dem Markt ist, ist er auf das Wohlwollen der Forschergruppen angewiesen, welche die entsprechende Krankheit erforschen. Das ist aufwändig und kann sehr viel Zeit in Anspruch nehmen. Die Kosten für die etablierten Gentests belaufen sich auf ein paar hundert bis einige tausend Franken.

Gentests haben eine Reihe von Vorteilen: In den Händen einer Fachperson liefern sie konkrete, reproduzierbare genetische Daten, welche auf die molekulare Ursache einer Krankheit hinweisen und in der Folge oft eine sehr spezifische Therapie oder Prävention ermöglichen. Ein Gentest kann auch einen aufwändigen, lang dauernden und unangenehmen Diagnoseprozess abkürzen. Bei einem Verdacht auf eine Muskeldystrophie macht beispielsweise ein Gentest im Blut die unangenehme Muskelbiopsie und deren histologische Evaluation zunehmend überflüssig. Gentests liefern in der Regel eindeutige Ergebnisse; es ist aber nicht immer einfach, diese Ergebnisse richtig zu interpretieren. So ist zum Beispiel nach einem positiven Befund auf Chorea Huntington zwar klar, dass die betroffene Person an diesem Leiden erkranken wird; unklar ist hingegen, wann die Krankheit ausbrechen wird. Zwar treten die ersten Anzeichen meist im 4. oder 5. Lebensjahrzehnt auf, aber viele Patienten erkranken dennoch früher oder später. Ähnliches gilt für die Krankheitsdauer. Sie liegt im Mittel bei zwölf Jahren, beträgt aber bei fast der Hälfte der Betroffenen weniger als neun oder dann mehr als 16 Jahre.

Je nach Art der Mutation können ganz unterschiedliche Krankheiten daraus resultieren. Eine Erbkrankheit entspricht daher häufig nicht der

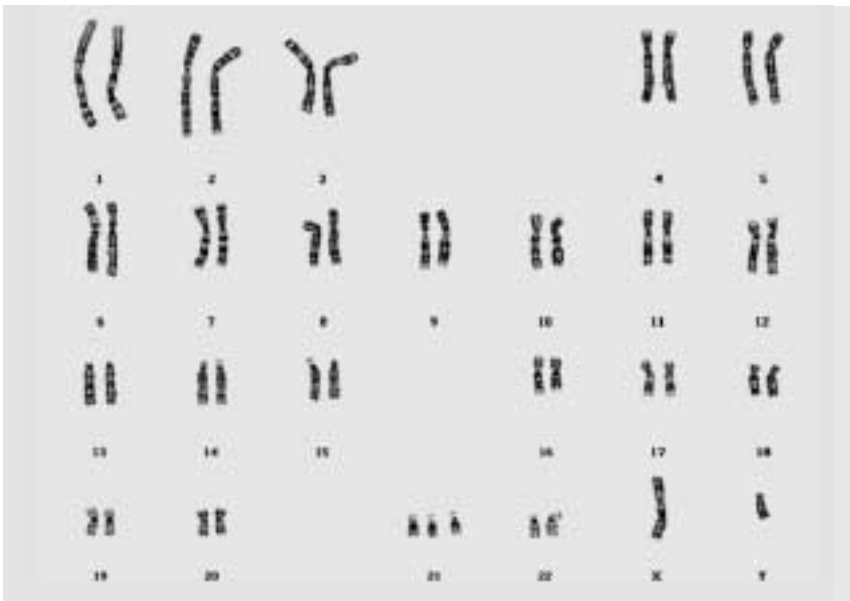


**Abbildung 1.** Stammbaum bei Chorea Huntington (autosomal-dominant vererbte Krankheit).

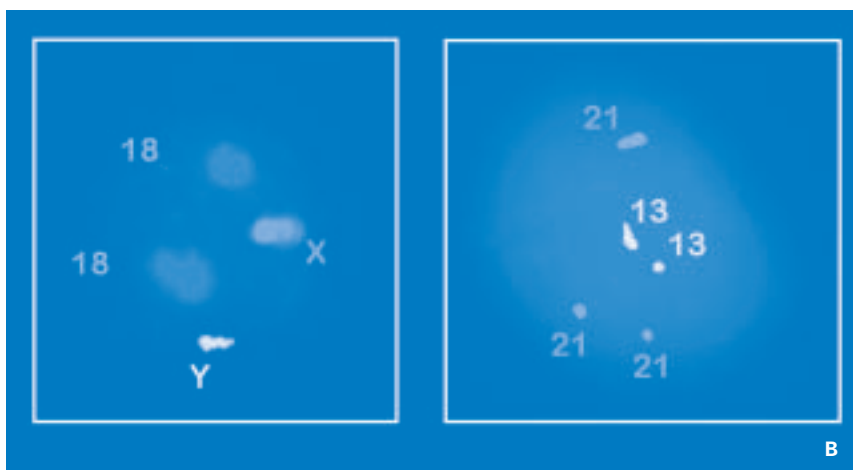
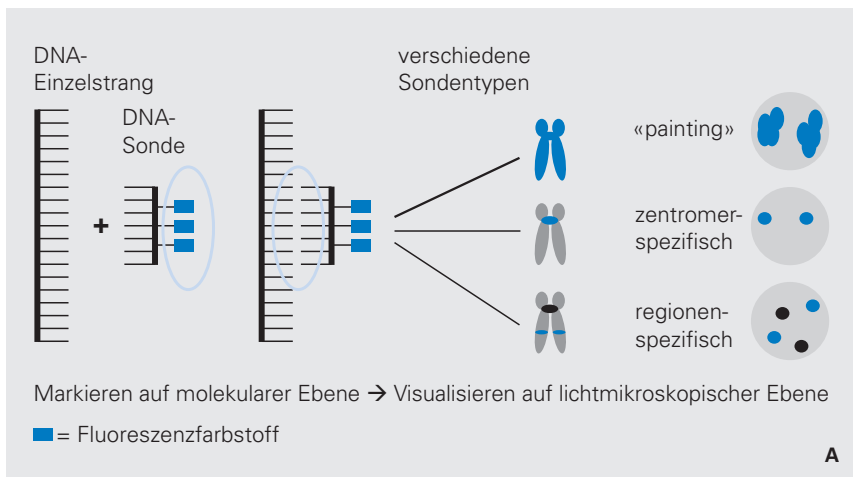
**Zeichenerklärung**

Mann	Frau	
□	○	
■	●	verifizierte(s) Krankheit oder Merkmal
▣	◐	nicht verifizierbare(s) Krankheit, Merkmal
▤	◑	klinisch gesunde heterozygote Genträger/-in
◌	◌	gesunde Konduktorin einer X-gonosomal rezessiv vererbten Krankheit
▬	▬	Symbol mit Balken: persönlich untersuchte Person
↗	↗	Proband (Index-Patient)
□	△	Abort: männlichen, unbekannten oder weiblichen Geschlechts
⊞	⊕	Totgeburt
◇		Geschlecht unbekannt
⊘	⊙	verstorben
1921 1993	○	Geburts- und Sterbejahr, bzw. Alter
40 J.		
□—○	○—□	Ehepaar

□—○	Verwandtenehe
□---○ ○---□	illegitime Verbindung
□—○	keine Nachkommen, Sterilität, Sterilisierung
□—○	Halbgeschwister (Kurzdarstellung)
□ <sub>1</sub> ○ <sub>2</sub> ○ <sub>3</sub> □ <sub>4</sub>	Geschwister
5 3 2	zusammenfassende Angabe der Zahl von Geschwistern unbekannt, männlichen und weiblichen Geschlechts
3	Geschwisterreihe unbekannt
□—□	eineiige (monozygote) Zwillinge
□—○	zweieiige (dizygote) Zwillinge
□?	Zygotie unbekannt



**Abbildung 2.**  
Karyogramm, Chromosomensatz eines männlichen Embryos mit Trisomie 21.



**Abbildung 3 A–B.**  
A) Prinzip der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung.  
B) Interphase-FISH an unkultivierten Fruchtwasserzellen. Nachweis der Chromosomen Nr.18 und der Gonosomen mit zentromer-spezifischen Proben (links) und der Chromosomen Nr.13 und 21 mit regionen-spezifischen Proben (rechts).

etablierten Lehrbuchschilderung oder den Kriterien ihres Erstbeschreibers. Bei der Zystischen Fibrose gibt es alle phänotypischen Übergänge: vom bekannten schweren Krankheitsbild bis zu einer Fertilitätsstörung, die auf eine Aplasie der Samenleiter zurückzuführen ist. Die rund 1000 bekannten Mutationen im Zystische-Fibrose-Gen (CFTR) sind über das ganze Gen verteilt und beeinträchtigen die Funktion des CFTR-Eiweisses ganz unterschiedlich, je nachdem, welcher Abschnitt betroffen ist. Das klinische Spektrum wird noch dadurch kompliziert, dass ein Patient von beiden Eltern zwei verschiedene Mutationen geerbt haben kann. Man spricht dann von «Compound-Heterozygotie».

**Keine Gentests ohne Indikation**

Ein seriös durchgeführter Gentest steht auch nie für sich allein, sondern findet im Rahmen klinischer Verdachtsdiagnosen und daraus abgeleiteter genetischer Hypothesen statt. Mit andern Worten: Jeder Gentest braucht eine eindeutige Indikation. Die Ergebnisse des Gentests werden unter Berücksichtigung der anamnestischen und klinischen Befunde sowie von anderen Laborresultaten ausgewertet und in genetische Informationen überführt. Dazu braucht es Wissen und Erfahrung. Das ist mit ein Grund, warum von Gentests für den Hausgebrauch abzuraten ist. Hier fehlen die Einordnung der Testresultate und die umfassende Betreuung durch den Arzt oder die Ärztin. Eine wesentliche Aufgabe der genetischen Beratung besteht auch darin, den Patienten zu vermitteln, wie aussagekräftig genetische Tests sind. Zudem bietet eine Beratung auch den Rahmen, um Befürchtungen und Ängste des Patienten anzusprechen. Daher gilt die Regel: kein Gentest ohne umfassende genetische Beratung (siehe Beitrag *Genetische Beratung* im Heft 36).

**Warum gibt es Vorbehalte gegenüber Gentests?**

Für viele Menschen sind Informationen aus Gentests problematischer als andere biomedizinische Daten, weil Kenntnisse über die Erbanlagen ein Leben lang gültig sind und etwas über das Schicksal eines Menschen aussagen können. Allerdings ist dieses Schicksal keineswegs absolut gewiss: Eine Veranlagung bedeutet in der Regel ein erhöhtes Erkrankungsrisiko; dieses kann je nach Erbkrankheit unterschiedlich ausgeprägt sein. Es ist aber nicht sicher, ob, wann und in welchem Schweregrad eine Person erkranken wird. Zu bedenken ist auch, dass das Untersuchungsergebnis Implikationen für die ganze Familie, insbesondere für Geschwister und Kinder, haben kann.

Informationen über die Erbanlagen eines Menschen können zu dessen Diskriminierung führen. Wer mit einer Veranlagung für eine Erbkrankheit belastet ist, könnte möglicherweise beim Abschluss einer Lebens- oder Krankenversicherung oder bei der Vergabe eines Arbeitsplatzes benachteiligt werden. Auch bei Bankkrediten wird oft die Hinterlegung einer Lebensversicherungspolice verlangt. Damit werden genetische Informationen und Daten wiederum indirekt zum Thema.

Es bestehen Ängste, dass Gentests dazu führen könnten, im Sinn der Eugenik zwischen wertem und unwertem Leben zu unterscheiden. Insbesondere Behinderte befürchten, dass mittels Gentests in der pränatalen Diagnostik eine gegen sie gerichtete genetische Selektion stattfindet. Bei sozialer Intoleranz und steigenden Gesund-

heitskosten könnte ein gesellschaftlicher Druck auf jene ausgeübt werden, die sich solchen Untersuchungen nicht unterziehen oder ein Kind trotz diagnostizierter Behinderung austragen wollen.

Hinzu kommt, dass die Schere zwischen genetischer Diagnose und Therapiemöglichkeiten derzeit immer weiter aufgeht. Für viele Krankheiten, die zuverlässig festgestellt werden können, steht noch keine Therapie zur Verfügung. Warum also testen, wenn man ohnehin nichts ändern kann?

Medizinischer Fortschritt ist nur möglich, wenn man mehr über die Gründe einer Krankheit weiss. Je besser man die Ursachen und die Mechanismen von genetischen Krankheiten kennt, umso eher lassen sich innovative Therapien ableiten und entwickeln.

Korrespondenz:  
Dr. Margrit Leuthold  
Schweizerische Akademie der  
Medizinischen Wissenschaften  
Petersplatz 13  
CH-4051 Basel  
[mail@samw.ch](mailto:mail@samw.ch)