

Grundlagen der Humangenetik: Vom Stammbaum zur Genanalyse

Basic Principles of Human Genetics: From Pedigree to Gene Analysis

Autoren

Y. Hellenbroich¹, Ch. Klein²

Institute

¹Institut für Humangenetik, Universität zu Lübeck, Lübeck

²Sektion für Klinische und Molekulare Neurogenetik an der Klinik für Neurologie, Universität zu Lübeck, Lübeck

Schlüsselwörter

- Erbgänge
- Mutationen
- Stammbaum
- qualitative und quantitative Mutationsanalyse
- next generation sequencing
- diagnostisches Testen
- pränatales Testen
- prädiktives Testen

Key words

- inheritance
- mutations
- pedigree
- qualitative and quantitative mutational analysis
- next generation sequencing
- diagnostic testing
- prenatal testing
- predictive testing

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1277200>
Sprache · Stimme · Gehör 2011; 35: 72–77
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0342-0477

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Ch. Klein
Sektion für Klinische und Molekulare Neurogenetik
an der Klinik für Neurologie,
Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
christine.klein@neuro.
uni-luebeck.de

Zusammenfassung



Dieser Artikel soll einen Überblick über human-genetische Grundlagen und moderne genetische Untersuchungsverfahren vermitteln. Erläutert werden der Aufbau unseres Genoms, die Art möglicher Mutationen und die verschiedenen Erbgänge beim Menschen. Neben genetischen Fachbegriffen werden auch die Grundzüge für das Zeichnen eines Stammbaums erklärt. Im zweiten Teil des Artikels werden technische Verfahren zur qualitativen und quantitativen Mutationsanalyse einschließlich des „next generation sequencing“ beschrieben und deren Anwendung in den Kontext des diagnostischen bzw. wissenschaftlichen Testens gestellt. Schließlich werden unterschiedliche Arten genetischen Testens (diagnostisch, pränatal, prädiktiv) dargestellt und die entsprechenden ethischen Erwägungen diskutiert.

Abstract



This article provides an overview on the basic principles of human genetics and modern molecular genetic testing methods. We explain the organisation of our genome, different types of mutations and basic rules of human inheritance. In addition, genetic terms and main features of pedigree construction are illustrated. In the second part of the article, we introduce qualitative and quantitative methods of mutational analysis, including next generation sequencing presented in the diagnostic and the research setting. Finally, the article covers different forms of genetic testing (diagnostic, prenatal, predictive) and discusses related ethical issues.

Lernziel

Dieser Artikel befasst sich mit den folgenden Themen:

- ▶ Überblick über den Aufbau unseres Erbguts, Art von Mutationen, Erbgängen und das Zeichnen von Stammbäumen,
- ▶ Verständnis wichtiger qualitativer und quantitativer Methoden zur molekulargenetischen Testung und
- ▶ Kenntnis der verschiedenen Formen genetischer Tests und der damit verbundenen ethischen Abwägungen.

Einleitung



Bei der Behandlung von Kindern mit Hör-, Sprach- und Sprechstörungen stellt sich regelmäßig die Frage nach den genetischen Ursachen vorliegender Erkrankungen. Das zu diesem Thema heute verfügbare Wissen hat in den letzten Jahren stark zugenommen und ist aufgrund der Komplexität oft nicht mehr in Gänze zu überschauen. Dieser Artikel soll sowohl Grundlagen der Humangenetik vermitteln als auch über moderne genetische Analyseverfahren informieren, damit die häufig komplexen genetischen Untersuchungsbefunde besser verstanden werden können und Familien, denen eine humangenetische Beratung angeboten werden sollte, eher erkannt werden.

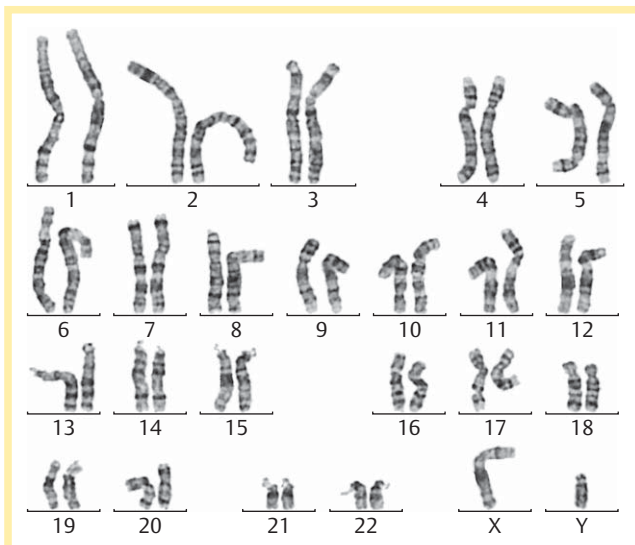


Abb. 1 Normaler männlicher Chromosomensatz (46,XY).

Das menschliche Erbgut

Nukleare DNA Das menschliche Genom verteilt sich auf 46 Chromosomen, das in nahezu jeder Körperzelle im Zellkern vorliegt. Dabei kommen 22 Chromosomen jeweils paarweise vor. Diese Chromosomen werden Autosomen genannt. Männer und Frauen unterscheiden sich in den Geschlechtschromosomen (Gonosomen). Frauen haben zusätzlich zu den Autosomen üblicherweise 2 X-Chromosomen (46,XX), Männer dagegen ein X- und ein Y-Chromosom (46,XY) (● Abb. 1).

Das menschliche Genom besteht aus 46 Chromosomen: 22 paarweise vorliegende Autosomen und die für Männer und Frauen unterschiedlichen Gonosomen (XX oder XY).

Das menschliche Erbgut kann man als Bauanleitung für unseren Körper verstehen, die sich auf 23 Bücher in doppelter Ausführung verteilt. Der Text dieser Bauanleitung ist unsere DNA-Sequenz, deren Alphabet aus nur 4 Buchstaben (A, T, G, C) besteht: den Basen **Adenin**, **Thymin**, **Guanin** und **Cytosin**. Unser Genom setzt sich aus ca. 25 000 Genen zusammen, die die Bauanleitung für einzelne Proteine unseres Körpers darstellen.

Unter DNA-Sequenz versteht man die Abfolge der Basen Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin.

Mitochondriale DNA Zusätzlich zu den 46 Chromosomen besteht das menschliche Erbgut auch aus der mitochondrialen DNA (mtDNA). Hierbei handelt es sich um ein kleines zirkuläres DNA-Molekül in den Mitochondrien, das sich meist in mehreren tausend Kopien in jeder Körperzelle befindet. Die mitochondrialen Gene kodieren überwiegend für Proteine der Atmungskette.

Mutationen

Veränderungen in unserem Erbgut werden als Mutationen bezeichnet. Dabei unterscheiden wir Keimbahnmutationen, die in allen Körperzellen vorliegen und innerhalb einer Familie vererbt werden können, von somatischen Mutationen, die meist in einzelnen Körperzellen im Laufe des Lebens entstanden sind und i. d. R. nicht an Nachkommen vererbt werden.

Mutationen können in 3 Untergruppen eingeteilt werden:

- ▶ Als **Genommutationen** bezeichnet man numerische (zahlenmäßige) Veränderungen des gesamten Chromosomensatzes oder eines einzelnen Chromosoms (z.B. Trisomie 21).
- ▶ **Chromosomenmutationen** sind strukturelle Veränderungen eines oder mehrerer Chromosomen. Hierzu zählen z.B. Translokationen, Inversionen oder Deletionen oder Duplikationen von chromosomalen Abschnitten.
- ▶ **Genmutationen** sind kleinere Veränderungen innerhalb der DNA-Sequenz. Man unterscheidet Substitutionen (Austausch), Deletionen (Verlust) und Insertionen (Einschub) einzelner Nukleotide. Die Veränderungen können zum Einbau einer falschen Aminosäure in das entsprechende Protein (*Missense-Mutation*), zu einem verkürzten Protein (*Nonsense-Mutation*) oder zu einem verschobenem Leseraster bei der Proteinsynthese (*Frameshift-Mutation*) führen.

Genommutationen und Chromosomenmutationen können klassischerweise durch eine Chromosomenanalyse erkannt werden. Genmutationen erkennt man dagegen nur mit molekulargenetischen Methoden (z.B. Connexin-26-Mutation bei Innenohrschwerhörigkeit).

Erbgänge

Genetische Erkrankungen können entweder durch Mutationen in einem einzelnen Gen (monogene Erkrankung) oder aber in selteneren Fällen durch genetische Veränderungen in 2 oder mehreren Genen (digene, oligogene oder polygene Erkrankung) verursacht werden. Davon abzugrenzen sind multifaktorielle Erkrankungen (z.B. die meisten Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder andere sog. Volkskrankheiten, die auf ein Zusammenspiel aus Umweltfaktoren und häufig noch nicht näher bekannten genetischen Risikofaktoren zurückzuführen sind). Wenn ein Krankheitsbild verschiedene genetische Ursachen haben kann, bezeichnet man dies als heterogen. Ein typisches Beispiel ist die angeborene Innenohrschwerhörigkeit, die sehr viele unterschiedliche genetische Ursachen haben kann.

Da wir von jedem Autosom jeweils 2 Kopien besitzen (eine von der Mutter und eine vom Vater geerbt), liegen die Gene auf diesen Chromosomen ebenfalls in allen Zellen in doppelter Ausführung vor. Die einzelne Kopie eines Gens wird dabei als Allel bezeichnet. Von den meisten Genen haben wir daher 2 Allele, die sich häufig durch kleine Sequenzvarianten (sog. SNPs, *single nucleotide polymorphisms*) unterscheiden. Liegt eine Mutation nur auf einem von 2 Allelen vor, bezeichnet man diesen Zustand als heterozygot. Wenn dagegen beide Allele die

gleiche Mutation aufweisen, liegt diese im homozygoten Zustand vor.

Eine heterozygote Mutation befindet sich nur auf einem von 2 Allelen. Bei einer homozygoten Mutation sind beide Allele betroffen.

Bei monogenen Erkrankungen unterscheiden wir 3 klassische Erbgänge: den autosomal-dominanten, den autosomal-rezessiven und den X-chromosomal-rezessiven Erbgang. Wichtige Begriffe aus der Stammbaumnomenklatur sind in **Abb. 2** zusammengefasst.

Autosomal-dominanter Erbgang

Verursacht eine Mutation auf einem Autosom bereits im heterozygoten Zustand die Ausprägung eines Krankheitsbildes, so liegt ein autosomal-dominanter Erbgang vor. Merkmalsträger haben bei einem autosomal-dominanten Erbgang ein 50%iges Risiko, die genetische Anlage an eigene Kinder weiterzugeben. Die Analyse eines Familienstammbaums kann deutliche Hinweise ergeben, dass eine vorliegende Erkrankung autosomal-dominant vererbt wird: wenn sich Erkrankte in mehreren Generationen eines Stammbaums finden, keine Bevorzugung eines bestimmten Geschlechts besteht und die Erkrankung nicht unter Nachkommen eines gesunden Familienmitglieds auftritt (**Abb. 3**). Die Stammbaumanalyse kann allerdings bei einem autosomal dominanten Erbgang im Falle einer reduzierten Penetranz deutlich erschwert werden.

Autosomal-rezessiver Erbgang

Beim autosomal-rezessiven Erbgang tritt eine Krankheit nur auf, wenn beide Allele des ursächlichen Gens eine Mutation aufweisen. Handelt es sich auf beiden Allelen um die gleiche Mutation, liegt diese im homozygoten Zustand vor. Wenn dagegen 2 unterschiedliche Mutationen auf beiden Allelen vorhanden sind, bezeichnet man dies als „*compound*-heterozygoten Zustand“ (*compound* zusammengesetzt).

Die Eltern eines betroffenen Patienten sind i. d. R. jeweils heterozygote Anlageträger (**Abb. 4**). Das Wiederholungsrisiko für Geschwister eines betroffenen Patienten beträgt bei einem autosomal-rezessiven Erbgang 25%. Da blutsverwandte Partner einen Teil ihrer Erbanlagen von einem gemeinsamen Vorfahren gemeinsam haben, kommen autosomal-rezessive Erkrankungen bei Verwandtenehen häufiger vor als in der Normalbevölkerung.

X-chromosomal-rezessiver Erbgang

Typischerweise ist beim X-chromosomal-rezessiven Erbgang nur das männliche Geschlecht betroffen, da Männer im Gegensatz zu Frauen nur ein X-Chromosom besitzen. Mütter eines betroffenen Jungen sind häufig Konduktorinnen, d.h. sie sind heterozygot für die genetische Veränderung auf dem X-Chromosom. Konduktorinnen von X-chromosomal-rezessiven Erkrankungen weisen i. d. R. keine Krankheitssymptome auf, in seltenen Fällen können sie aber eine abgeschwächte Symptomatik aufweisen.

Konduktorinnen geben das betroffene X-Chromosom mit einer 50%igen Wahrscheinlichkeit an eigene Kinder weiter. Das Erkrankungsrisiko beträgt daher für Söhne 50%, Töchter sind mit einer 50%igen Wahrscheinlichkeit erneut Konduktorinnen

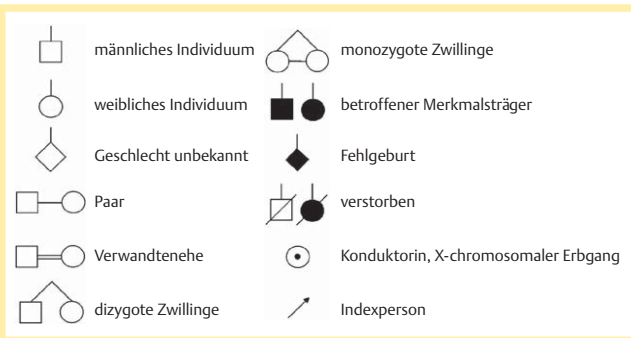


Abb. 2 Stammbaumsymbole.

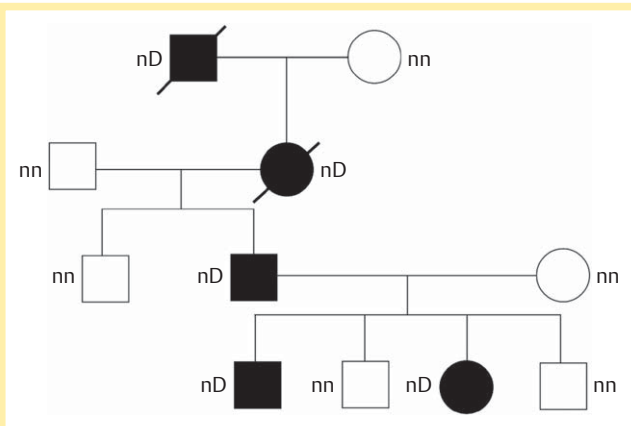


Abb. 3 Autosomal-dominanter Erbgang (n = Normalallel, D = dominantes Allel).

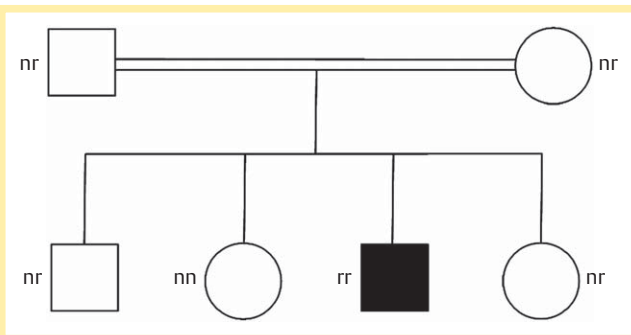


Abb. 4 Autosomal-rezessiver Erbgang (n = Normalallel, r = rezessives Allel).

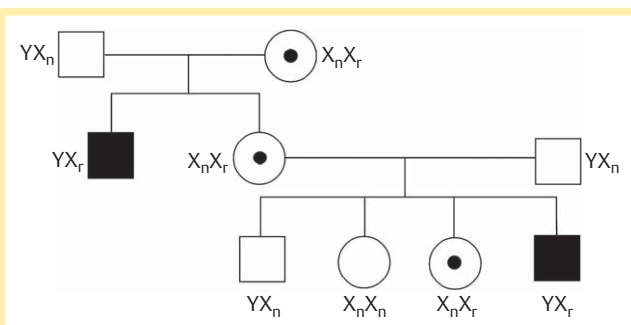


Abb. 5 X-chromosomal-rezessiver Erbgang (n = X-chromosomales Normalallel, X_r = X-chromosomal-rezessives Allel).

(**Abb. 5**). Ein betroffener Mann gibt sein X-Chromosom an alle Töchter weiter, die dann erneut Konduktorinnen sind. Söhne eines betroffenen Mannes erben dagegen vom Vater das Y-Chromosom und bleiben daher gesund.

Mitochondriale Vererbung

Auch genetische Veränderungen in der mtDNA können vererbt werden. Da die Mitochondrien in den Spermien im Schwanzteil liegen, gelangen sie bei der Befruchtung nicht in die Eizelle. Daher wird nur die mütterliche mtDNA über die Eizelle an Nachkommen weitergegeben. Mutationen in der mtDNA werden folglich ausschließlich von Frauen an alle Kinder vererbt.

Die mtDNA hat aufgrund einer fehlenden DNA-Reparatur eine sehr viel höhere Mutationsrate als die DNA im Zellkern. Da die mtDNA i. d. R. in mehreren Kopien in einem Mitochondrium vorliegt und diese wiederum in vielen Kopien in jeder Körperzelle, können in Zellen neben normalen mtDNA-Molekülen auch Moleküle mit einer Mutation vorhanden sein. Diesen Zustand bezeichnet man als Heteroplasmie.

Methoden genetischen Testens



Ein genetischer Test ist als die Analyse von menschlicher DNA, RNA, Chromosomen, Proteinen und bestimmter Metabolite definiert, um erbliche, krankheitsassoziierte Genotypen, Mutationen, Phänotypen oder Karyotypen für klinische Belange festzustellen.

Der erste Schritt eines genetischen Tests bleibt die sorgfältige Erhebung der (Familien-)anamnese einschließlich der Zeichnung eines informativen Stammbaums sowie des klinischen Status. Anschließend folgt die Auswahl des/der geeigneten molekulargenetischen Test(s), häufig – und nicht zuletzt zur Kostenersparnis – im Rahmen einer Stufendiagnostik. Hierzu stehen verschiedene qualitative und quantitative Analysetechniken zur Verfügung, die im Folgenden kurz vorgestellt werden sollen.

Wegen der Größe vieler Gene und der Komplexität der genetischen Tests kann die Bearbeitungsdauer Wochen bis Monate betragen. Die Kosten sind je nach Arbeitsaufwand unterschiedlich und teilweise sehr hoch (bis zu einigen 1 000 Euro). Bei sorgfältiger, möglichst frühzeitiger und spezifischer Indikationsstellung für einen molekulargenetischen Test kann dieser Aufwand jedoch durchaus gerechtfertigt sein, wenn man ihn mit den nicht selten langwierigen und ebenfalls kostspieligen diagnostischen Bemühungen vergleicht, die bei der Abklärung unklarer Krankheitsbilder vorkommen können.

Anamnestische und klinische Hinweise

Allgemein sollte an eine erbliche Erkrankung von Sprache, Stimme oder Gehör gedacht werden, wenn die Familienanamnese positiv und das Erkrankungsalter früh sind.

Die Kenntnis bestimmter klinischer Zeichen, ggf. auch im Rahmen eines Syndroms, kann diagnostisch wegweisend sein. So kann z. B. die Kombination aus Schwerhörigkeit, Diabetes und extrapyramidalen Bewegungsstörungen auf eine Mutation in der mtDNA hindeuten. Das gemeinsame Auftreten von Schwer-

hörigkeit und progredienter Retinitis pigmentosa legt das Vorliegen eines Usher-Syndroms nahe.

Weiterhin ist in einigen Fällen die Herkunft des Patienten von Bedeutung, da bestimmte, v. a. rezessiv vererbte Krankheiten häufiger in Ländern und Kulturen mit vermehrtem Vorkommen von Konsanguinität auftreten. Eine genaue Beschreibung der Phänomenologie ist die Grundlage der Diagnose einer bestimmten Erkrankung und hilft häufig auch dem genetischen Labor bei der Festlegung einer Stufendiagnostik.

Molekulare Tests im Rahmen diagnostischer Anwendungen

Für viele Gene sind sowohl kleine Sequenzveränderungen als auch Deletionen oder Duplikationen ganzer Exons oder sogar Gene (Gendosisveränderungen) beschrieben. Das macht eine Kombination qualitativer und quantitativer Untersuchungsmethoden erforderlich.

Kettenabbruchmethode von Sanger Goldstandard der qualitativen Mutationsanalyse ist nach wie vor die DNA-Sequenzierung nach der Kettenabbruchmethode von Sanger. Diese Technik bedient sich Sequenz-spezifischer Beendigung der DNA-Synthese mittels modifizierter Oligonukleotide.

Multiplex ligation-dependent probe amplification Gendosisveränderungen (quantitative Mutationsanalyse) können durch Sequenzierung nicht detektiert werden; hierzu wird seit einigen Jahren eine neuere Technik, die MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) angewendet. Es existieren „Kits“, die eine Vielzahl von Sondenpaaren enthalten, mit denen sich diese Mutationen in vielen Exons und Genen gleichzeitig identifizieren lassen. Beide Sonden eines jeden Paares enthalten einen Oligonukleotid-Abschnitt, der komplementär an Sequenzabschnitte der aufgeführten Exons der zu untersuchenden Gene bindet. Eine der Sonden besitzt zusätzlich eine zwischen diesen beiden Anteilen eingefügte „stuffer sequence“, die eine für das Sondenpaar charakteristische PCR-Produktlänge sicherstellt. Bei dieser PCR werden nun die durch eine Ligase zusammengefügte Sonden amplifiziert und die entstandenen Produkte spezifischer Größe aufgetrennt (**Abb. 6**, im Internet). Können aufgrund einer Mutation oder des Fehlens der Zielsequenz eine oder beide Sonden nicht binden, findet keine Ligation und damit auch keine Amplifikation statt. Die Menge an gebundenen Sonden ist proportional zur Gendosis und wird mit Exons aus Referenzgenen verglichen.

Exom- oder genomweites Sequenzieren

Ein revolutionärer Fortschritt im Bereich der Sequenzierung ist das sog. „second generation“ oder „next generation sequencing“ (NGS). Die unterschiedlichen Verfahren beruhen auf dem Prinzip, tausende fragmentierte Genomabschnitte gleichzeitig zu amplifizieren und deren Basenfolge anschließend während der eigentlichen Sequenzierreaktion photochemisch zu detektieren („sequencing-by-synthesis“). Exemplarisch ist in **Abb. 7** (im Internet) eines der Verfahren vorgestellt, bei dem pro Lauf ca. 10 Mio. Fragmente von 25–35 Basenpaaren (bp) Länge sequenziert werden.

Die gewonnene enorme Datenmenge wird mittels moderner Software-Programme mit Referenzsequenzen verglichen. Die ermittelten Sequenzen können so bestimmten Genen bzw. chromosomalen Regionen zugeordnet werden. Detektierte genetische Varianten werden mit SNP- und Mutationsdatenbanken

verglichen, um zu prüfen, ob sie bereits beschrieben sind. Trotz der hohen Kapazität des NGS ist die Analyse der gesamten 3 Milliarden Basenpaare des menschlichen Genoms mit einer entsprechend hohen Abdeckung, d. h. mind. 50–100fache Sequenzierung jedes einzelnen Sequenzabschnittes, (noch) nicht realisierbar und die Auswertung dieser Datenmengen mit unzähligen Varianten, v. a. in nicht-kodierenden Bereichen, unüberschaubar.

Da bei der Suche nach einer Mutation meist nicht das gesamte Genom von Interesse ist, sondern eine proteinverändernde Variante erwartet wird bzw. schon Kandidatengene bekannt sind, kann die Sequenzierung auch auf bestimmte Bereiche des Genoms beschränkt werden. Dafür werden zunächst die interessierenden DNA-Abschnitte angereichert. So ist es z. B. möglich, nur die kodierenden Regionen des Genoms zu analysieren, auch Exom-Sequenzierung genannt. Aber selbst bei einer solchen Exom-Sequenzierung erhält man mehrere 1 000 neue Varianten, die möglicherweise eine Rolle bei der entsprechenden Erkrankung spielen. Der Erfolg der Methode ist also ebenso von zusätzlichen Informationen oder Hypothesen abhängig. Wenn sich auch die technischen sowie die biostatistischen und bioinformatischen Verfahren zunehmend verbessern werden und die Kosten für eine Exom-Sequenzierung schon unter denen mancher Kandidatengenanalysen liegen, ist der Ansatz der Exom-Sequenzierung für diagnostische Zwecke nicht geeignet.

In Deutschland muss in besonderer Weise dem neuen Gendiagnostik-Gesetz Rechnung getragen werden. Es besteht Konsens darüber, dass diagnostische genetische Untersuchungen zielgerichtet sein sollen. Ein genetischer Fingerabdruck, der die kompletten genetischen Varianzen eines Patienten inklusive aller möglichen prädiktiven Risikogene eines Patienten abbildet, wird von den Ethikkommissionen zu diagnostischen Zwecken abgelehnt und widerspricht dem Recht des Patienten auf Unwissenheit. Bereits in Prüfung befinden sich dagegen „Gene-Chips“, die auf der NGS-Technologie beruhen und eine gezielte und relativ kostengünstige Methode zur simultanen Analyse auch größerer Zahlen von Kandidatengenen darstellen.

Identifizierung genetischer Faktoren im Rahmen von Forschung

Die Identifizierung von Genen, die für monogen vererbte Erkrankungen verantwortlich sind, wurde bisher hauptsächlich durch verbesserte technische Möglichkeiten bei Kopplungsanalysen und den Abschluss des humanen Genomprojektes vorangetrieben. Kopplungsanalysen, deren Prinzip darauf basiert, innerhalb einer Familie das gesuchte Gen durch eine gemeinsam beobachtete Vererbung mit bekannten Markern zu lokalisieren (positionelles Klonieren), gewannen durch die Untersuchung von SNPs an Aussagekraft. Trotzdem benötigte man für die positionelle Klonierung eines neuen Gens – neben den technischen Voraussetzungen – eine Familie, die genug Betroffene aufweist, um einen Genort mit einer bestimmten statistischen Sicherheit zu lokalisieren. Solche Familien sind selten, v. a. bei früh beginnenden genetischen Erkrankungen, die Einfluss auf die Reproduktion haben. Gelingt es dennoch, einen Genort zu lokalisieren, schloss sich daran bisher eine zeitintensive Sequenzierung der Kandidatengene an, die aus verschiedenen Gründen nicht immer zum Erfolg führen muss.

Hochdurchsatzverfahren zur SNP-Genotypisierung wurden weiterhin für genomweite Assoziationsstudien (GWA-Studien) erfolgreich eingesetzt. Basierend auf diesem Ansatz wurden in den vergangenen Jahren in einer bislang ungeahnten Dichte neue

Risikogene für häufige Erkrankungen identifiziert. Das zugrundeliegende Prinzip ist hierbei die Assoziation bestimmter genetischer Varianten, die in unterschiedlicher Häufigkeit bei Patienten mit der untersuchten Erkrankung im Vergleich zu Kontrollen vorkommen. Trotz allem kann jeweils nur ein sehr kleiner Anteil der Heritabilität durch die so identifizierten häufigen Varianten erklärt werden. Aufgrund dieser Befunde spricht man in jüngster Zeit auch vermehrt von der sog. „missing heritability“, die es aufzuklären gilt.

Es wird postuliert, das im Widerspruch zur sog. „common-disease-common-variant“-Hypothese auch noch eine große Anzahl von individuellen seltenen, möglicherweise auch privaten Genvarianten das Erkrankungsrisiko beeinflussen. Diese seltenen Genvarianten konnten mit den bislang durchgeführten GWA-Studien nicht identifiziert werden, eine Lücke, die das NGS jetzt zu schließen verspricht. Es darf davon ausgegangen werden, dass in den kommenden 5–10 Jahren eine große Zahl weiterer genetischer Ursachen und Risikofaktoren für Erkrankungen im Bereich von Sprache, Stimme und Gehör aufgedeckt werden.

Formen genetischen Testens und ethische Aspekte

Genetisches Testen hat entsprechend der Entdeckung genetischer Ursachen für Sprach-, Sprech- und Hörstörungen während der vergangenen Jahre in alle diese Fachgebiete Einzug gehalten. Zurzeit stehen allein 38 verschiedene molekulargenetische Tests auf verschiedene monogene Formen von Taubheit kommerziell zur Verfügung. Daher ist es von großer Bedeutung, die Möglichkeiten, aber auch die Grenzen und Risiken molekularer Diagnostik zu kennen. Hierzu zählt auch ein Einblick in die oben erwähnten zukünftigen Entwicklungsmöglichkeiten für die Anwendung genetischer Tests und die damit verbundenen ethischen Fragen und Herausforderungen.

Arten genetischen Testens

Die Durchführung eines genetischen Tests kann in mind. 3 verschiedenen klinischen Situationen sinnvoll sein:

- ▶ diagnostisches Testen,
- ▶ pränatales Testen,
- ▶ prädiktives Testen und Testen auf Überträgerstatus.

Bei allen genannten Formen genetischen Testens gibt es einen bestimmten möglichen Nutzen. Die Tests bergen aber auch definierte Risiken.

Diagnostisches Testen Diagnostisches Testen kommt bei bereits erkrankten Personen zum Einsatz und hat das Ziel, eine eindeutige Diagnose zu stellen. Dieses kann, abhängig von der diagnostizierten Krankheit, aus mehreren Gründen sinnvoll sein: Im idealen Fall ergeben sich hieraus spezifische therapeutische Konsequenzen. Meistens gibt es allerdings derzeit noch keine spezifische Therapie, doch kann die Diagnosestellung auf mögliche Komplikationen im Rahmen einer Komorbidität aufmerksam machen, z. B. das Auftreten eines Diabetes mellitus bei mitochondrialen Erkrankungen. Ein möglicher Vorteil der genetischen Diagnosesicherung besteht in der besseren Aussage zum Verlauf der Krankheit und damit der Option, darauf familiär und beruflich zu reagieren. Ein häufig unterschätzter Vorteil einer definitiven Diagnosestellung liegt schließlich allein schon in der inneren Sicherheit und Gewissheit einer konkreten Erkrankung,

die der Patient dadurch gewinnt. Dies gilt nicht selten sogar dann, wenn es sich um eine Krankheit mit ungünstiger Prognose handelt.

Pränatales Testen Pränatales Testen erfolgt i.d.R. durch humangenetische Institute in Zusammenarbeit mit Gynäkologen; auch bei hals-nasen-ohrenärztlichen Erkrankungen ist der Facharzt oft nicht involviert. Er muss aber über die Möglichkeit des Testens informieren können und ggf. auch mit beurteilen, ob ein Patient körperlich in der Lage ist bzw. dies voraussichtlich ausreichend lange bleiben wird, um adäquat für das Kind zu sorgen. Pränatales Testen wird i.d.R. nur bei schweren angeborenen Krankheitsbildern durchgeführt, bei denen im Falle eines positiven Ergebnisses ein Abbruch der Schwangerschaft zu vertreten ist.

Prädiktives Testen Prädiktives Testen ist eine genetische Untersuchung an einer asymptomatischen Person, um auf das Vorhandensein einer krankheitsverursachenden Mutation zu testen. Diese Art von Testen ist für Familienangehörige relevant, die ein Risiko tragen, eine in der Familie vorkommende, erbliche Erkrankung zu entwickeln. Diese Situation ist in der Medizin einzigartig: Sie bietet die Gelegenheit, mit relativ großer Sicherheit vorherzusagen, ob jemand eine Erkrankung entwickeln wird oder nicht. Die Chorea Huntington war 1983 die erste Krankheit, für die das prädiktive Testen verfügbar wurde und entsprechende Richtlinien erarbeitet wurden. Prädiktives Testen erfordert die Kenntnis und das Einhalten strikter Vorsichtsmaßnahmen, soll nicht an Minderjährigen durchgeführt werden und muss in Zusammenarbeit mit dem Humangenetiker erfolgen. Genetisches Testen auf Überträgerstatus ist ebenfalls für Familienangehörige relevant und betrifft i.d.R. rezessiv vererbte Erkrankungen. Hier führt üblicherweise eine einzelne Mutation zwar nicht zur Erkrankung, kann aber an Nachkommen weitergegeben werden und bei Kindern von Eltern, die beide heterozygote Überträger sind, wieder zum Auftreten der genetisch bedingten neurologischen Erkrankung führen. Mutationen in rezessiven Genen können z. B. in ethnisch, religiös oder geografisch isolierten Gruppen und Populationen gehäuft vorkommen.

Genetisches Testen und genetische Beratung

Kliniken und Institute, die molekulargenetische Diagnostik anbieten und Erfahrung auf dem jeweiligen Spezialgebiet haben, sind über die Internetseite des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker (www.bvdh.de), das Orphanet-Portal für seltene Erkrankungen (www.orphanet.net) oder über die Internet-Seite von „Genetests“ (www.genetests.org) zu identifizieren. Häufig empfiehlt sich zusätzlich die Kontaktaufnahme zu einem Fachkollegen mit einschlägiger Erfahrung mit der entsprechenden Erkrankung. Eine Zusammenarbeit mit einem humangenetischen Institut ist obligat bei prädiktivem und pränatalem Testen, wobei sowohl vor als auch nach Diagnosestellung eine genetische Beratung erforderlich ist.

Bei der Beurteilung des genetischen Befundes sind eine Reihe wichtiger allgemeiner Faktoren zu berücksichtigen:

- ▶ Ein negatives Ergebnis schließt eine genetische Form nicht aus.
- ▶ Krankheitsausprägung und Penetranz sind im Einzelfall meist nicht vorhersagbar.
- ▶ Für viele Erkrankungen gibt es keine (kausale) Therapie und auch keine wirksame Vorbeugung.

Neben der genetischen Beratung und Einwilligung zum Testen sollte eine vertrauliche Behandlung des Ergebnisses selbstverständlich sein. Insbesondere eine prädiktive Diagnostik sollte nur empfohlen werden, wenn die zentralen Grundprinzipien der Bioethik gewahrt sind, d. h. sie der Risikoperson einen Nutzen bringt (Prinzip des Wohltuns), ihr keinen Schaden zufügt (Prinzip des Nicht-Schadens), dem Willen der Risikoperson entspricht (Prinzip des Respekts der Autonomie) und mit einem zu rechtfertigenden Ressourcenaufwand durchzuführen ist.

Fazit

Humangenetische Fragestellungen haben in der Medizin eine zunehmende Bedeutung gewonnen. Daher sind Grundkenntnisse der Genetik für viele Berufsgruppen im medizinischen Bereich hilfreich, um Möglichkeiten und Grenzen von genetischen Untersuchungen einschätzen zu können und genetische Befunde besser zu verstehen. Außerdem können die Kenntnis von Erbgängen und die Fähigkeit zum Zeichnen eines informativen Stammbaums dabei helfen, an die Möglichkeit von genetisch bedingten Krankheitsbildern in Familien zu denken. Der technische Fortschritt, v. a. das NGS, erlaubt nicht nur eine verbesserte molekulargenetische Diagnostik solcher Erkrankungen, sondern auch die Entdeckung weiterer genetischer Krankheitsursachen und Risikofaktoren. Es ist zu erwarten, dass auch Krankheiten der Sprache, der Stimme und des Gehörs zukünftig davon profitieren werden.

Zur Person



PD Dr. med. Yorck Hellenbroich ist Oberarzt am Institut für Humangenetik der Universität zu Lübeck. Er leitet die zytogenetische Abteilung am Institut und beschäftigt sich wissenschaftlich mit genetischen Ursachen von Fehlbildungen des Gehirns und neurodegenerativen Erkrankungen.



Prof. Dr. med. Christine Klein leitet die Sektion für Klinische und Molekulare Neurogenetik an der Klinik für Neurologie der Universität zu Lübeck. Der klinische und wissenschaftliche Schwerpunkt der Sektion liegt im Bereich erblicher Bewegungsstörungen.

Ergänzendes Material

Im Internet finden Sie unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1277200> als ergänzendes Material zu diesem Beitrag ein Glossar, **Abb. 6** und **Abb. 7**.

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte.