

Zu diesem Buch

Dieser Ratgeber befasst sich mit den Fragen, die direkt oder indirekt von erblichen Krankheiten betroffene Menschen *an* den Arzt stellen, und den Problemen, die Menschen *mit* der Medizinischen Genetik haben. Er informiert über Methoden und Aufgaben der Humangenetik und soll gleichzeitig helfen, die Wirkungsweise der Gene zu verstehen und zu verarbeiten.

Da Gene unsere biologischen Entwicklungsvorgänge steuern, können Gendiagnosen oft schon gestellt werden, lange bevor die Krankheit selbst zum Ausbruch kommt. Dieser zukunftsorientierte Aspekt verschafft der Humangenetik eine Sonderstellung in der Medizin: Präsymptomatische Tests gelten Menschen, die im Moment noch gesund sind. Wie aber mit der Last des Zukunftswissens umgehen?

Ergebnisse genetischer Tests können vielfältige Folgen im Alltagsleben haben, so am Arbeitsplatz oder beim Abschluss von Versicherungen. Insbesondere aber haben fast alle genetischen Tests unmittelbare Auswirkungen auf die Familie der Testperson: Die Beziehungen zu den eigenen Kindern, zum Partner, zu den Eltern und zu entfernteren Verwandten können unter Spannung geraten, und viele Menschen werden die damit auftretenden Probleme nicht leicht lösen können.

Das Buch soll auch Menschen erreichen, die sich beruflich für das Thema interessieren - z.B. Angehörige der Heilberufe, Erzieher, Sozialwissenschaftler und Juristen. Daher wird an vielen Stellen über die praxisbezogenen Aspekte hinausgegangen und der Stoff mit Blickrichtung auf einen 'interdisziplinären Dialog' vertieft.

Dr. med. Jörg Schmidtke ist Professor und Direktor des Instituts für Humangenetik der Medizinischen Hochschule Hannover.

Jörg Schmidtke

Vererbung und Ererbtes

Ein humangenetischer Ratgeber

Inhalt

Vorwort zur 1. Auflage	11
Vorwort zur 2. Auflage	13
Teil 1 - Ein humangenetischer Ratgeber	
1 Genetische Beratung	17
1.1 Was soll Genetische Beratung leisten?	18
1.2 Der Ablauf einer Genetischen Beratung	36
1.3 Das humangenetische Gutachten	40
1.4 Grenzen der Genetischen Beratung	42
1.4.1 Voraussetzung: richtige Diagnose	42
1.4.2 Falsche Vaterschaft	43
1.4.3 Grenzen der Diagnostik	45
1.4.4 Internationale Zusammenarbeit	46
1.4.5 Erfolgskontrolle	46
2 Genetisches Risiko	48
2.1 Mendelsches Risiko	48
2.2 Bedingte Wahrscheinlichkeit	50
2.3 Erfahrungswerte für genetische Risiken: 'Empirisches Risiko'	52
2.3.1 Empirische Risiken bei polygen bedingten Erkrankungen	53
2.3.2 Wiederholungsrisiken bei Chromosomenstörungen	59
2.3.3 Mütterliches Alter als Risikofaktor für Chromosomenstörungen	61
2.3.4 Das Basisrisiko	62
2.3.5 Ermittlung von Risiken aus Assoziationsdaten	63
2.3.6 Risiken bei Verwandtenehen	64
2.4 Genetische Auswirkungen von Strahlenbehandlung und Chemotherapie	66
3 Genetische Tests	69
3.1 Genetische Tests auf der Ebene des Phänotyps	71
3.2 Genetische Tests auf Chromosomenebene	73
3.3 Genetische Tests auf DNA-Ebene. Direkter Gentest	74
3.3.1 Chromosomenanalyse mit DNA-Methoden: 'Molekulare Zytogenetik'	75
3.3.2 Genetische Tests auf DNA-Ebene. Indirekter Gentest	76
3.4 Abstammungsuntersuchungen	77

3.5 Testindikationen	79
3.5.1 Genetische Tests bei Kindern	83
4 Vorgeburtliche Diagnostik	86
4.1 Eingreifende vorgeburtlich-diagnostische Verfahren und ihre Risiken	88
4.2 Immaterielle Risiken der vorgeburtlichen Diagnostik	94
4.3 Nicht-invasive Verfahren der vorgeburtlichen Diagnostik	95
4.3.1 Ultraschall	96
4.3.2 Serum-Untersuchungen	97
4.3.3 Neue Entwicklungen in der vorgeburtlichen Diagnostik	100
5 Wann ist eine vorgeburtliche Diagnostik "indiziert"?	102
5.1 Wege zur Indikationsfindung	102
5.2 Die besonderen Aufgaben und Probleme der Genetischen Beratung vor einer vorgeburtlichen Diagnostik	108
5.3 Praktische Umsetzbarkeit einer "offenen" Indikationsstellung zur vorgeburtlichen Diagnostik	110
5.4 Zuviel Entscheidungsfreiheit für den einzelnen?	111
6 Medizinische Genetik und Gesellschaft	113
6.1 Genetische Tests und Krankenversicherungen	113
6.2 Genetische Tests und Lebensversicherungen	121
6.3 Genetik am Arbeitsplatz	123
6.4 Datenschutz	125
6.5 Individualisierung und Globalisierung	126

Teil 2 - Ein humangenetisches Handbuch

7 Wo hört Gesundheit auf, wo fängt Krankheit an? Genetische Bedingungen normaler Variabilität	133
7.1 Körperliche Merkmale	134
7.1.1 Genetische Polymorphismen: Blutgruppen und Enzymvarianten	134
7.1.2 Geschlecht	140
7.1.3 Augen- und Haarfarbe	141
7.1.4 Farbenblindheit	142
7.1.5 Körpergröße	143
7.1.6 Körpergewicht	144

7.1.7 Genetisch bedingte Krankheit als Normalzustand	145
7.2 Merkmale des Verhaltens und der Persönlichkeit	146
7.2.1 Intelligenz	146
7.2.2 Affektives Verhalten und Persönlichkeitsstruktur	148
8 Was sind Erbkrankheiten?	153
8.1 Chromosomenstörungen	153
8.1.1 Zahlenmäßige Chromosomenstörungen	154
8.1.2 Strukturelle Chromosomenstörungen	156
8.1.3 Chromosomenstörungen und Aborte	160
8.2 Monogene Erkrankungen	163
8.3 Multifaktorielle Erkrankungen	176
8.4 Mitochondriale Erkrankungen	180
8.5 Prion-Protein-Erkrankungen	181
9 Erbliche Krebserkrankungen	183
9.1 Onkogene	183
9.2 'Krebsfamilien'	185
9.3 Erbe-Umwelt-Beziehungen bei Krebserkrankungen	187
9.4 Dispositionen zu Krebserkrankungen im Rahmen übergeordneter Syndrome	189
9.5 Gentests bei erblichen Krebserkrankungen	189
10 Genetische Reihenuntersuchungen	193
10.1 Testvalidität	194
10.2 Warum überhaupt genetische Reihenuntersuchungen?	196
10.3 Zielgruppen medizinisch motivierter genetischer Reihenuntersuchungen	196
10.3.1 Neugeborene und Kleinkinder	199
10.3.2 Schwangere	200
10.3.3 Anlageträgerschaft für Krankheiten mit Spätmanifestation	203
10.3.4 Anlageträgerschaft für Krankheiten in der Folgegeneration	203
10.4 Genetische Reihenuntersuchungen: immer im Interesse der Untersuchten?	206
11 Das Genomprojekt	212
11.1 Zielsetzungen	212
11.2 Genomkarten	214

11.3 Medizinische Anwendungen	217
11.3.1 Genetische Heterogenität	217
11.3.2 Die Bedeutung des Genomprojekts für Krebs- und Viruserkrankungen	219
11.3.3 Ein Blick in die Zukunft	220
11.4 Ethische, rechtliche und soziale Fragen	220
12 Die Stellung der Genetik in der Medizin	222
12.1 Genetische und geschichtliche Last	222
12.2 Wie viele Menschen leiden unter erblichen Krankheiten?	224
12.2.1 Chromosomale Erkrankungen	226
12.2.2 Monogene Erkrankungen	226
12.2.3 Multifaktorielle Erkrankungen	227
13 Therapie genetisch bedingter Erkrankungen	229
13.1 Gentherapie	229
13.2 Therapie genetisch bedingter Erkrankungen mit 'konventionellen' Methoden	232
14 Ausbildung und Berufsbild des Humangenetiklers	237
15 Literaturverzeichnis, Internetadressen	241
16 Glossar	246
17 Register	253

Vorwort zur 1. Auflage

Menschen sind ungleich. Die meisten Unterschiede sind sozial und kulturell bedingt: Ob Menschen arm oder reich sind, wie sie sich kleiden und ernähren und welche Sprache sie sprechen, liegt nicht in ihren Genen begründet. Andere Eigenschaften, in denen Menschen verschieden sind - z. B. Körpergröße und Aussehen -, sind immerhin teilweise genetisch bestimmt. Offenkundig wird der Beitrag der Gene bei der Entstehung von 'erblichen' Krankheiten. Aber auch hier gilt es zu unterscheiden: Manche Krankheiten sind so stark genetisch bedingt, dass sie in ihrem Verlauf kaum zu beeinflussen sind, während man sich bei anderen Störungen den Einfluss der Gene lediglich im Sinne einer stärkeren oder geringeren Veranlagung (*Disposition*) vorstellen muss und der Umwelt hier eine wichtige auslösende oder verändernde Funktion zukommt. Die meisten 'erblichen' Erkrankungen sind das Ergebnis eines - in den Einzelheiten noch weitgehend unverstandenen - Zusammenwirkens von Erbe und Umwelt.

Die Aufgabe der Humangenetik besteht darin, die erblichen Grundlagen menschlicher Verschiedenheit zu erforschen. In ihrem Teilbereich 'Medizinische Genetik' befasst sie sich mit krankhaften Vorgängen. Sie entwickelt diagnostische Tests und wendet sie an; sie hilft durch Genetische Beratung, die mit erblichen Erkrankungen einhergehenden Probleme zu verarbeiten.

'Der Mensch' in seiner Persönlichkeit ist nicht einfach das Produkt 'seiner Gene', aber als Teil der belebten Natur ist der Mensch auch davon abhängig, wie seine Gene funktionieren. Gene sind Anweisungen für die Steuerung biologischer Entwicklungsvorgänge. Gendiagnosen können daher oft schon gestellt werden, lange bevor die Krankheit selbst zum Ausbruch kommt. Es ist dieser zukunftsorientierte Aspekt, der der Humangenetik eine Sonderstellung in der diagnostischen Medizin verschafft: *Präsymptomatische* Tests gelten Menschen, die im Moment noch gesund sind. Wie aber mit der Last des Zukunftswissens umgehen? Viele Testergebnisse verunsichern, weil oft nur mehr oder weniger hohe Eintrittswahrscheinlichkeiten angegeben werden können und die Schwere einer Erkrankung von Fall zu Fall ganz unterschiedlich sein kann; und eine präsymptomatische Erkennung hat auf Verlauf und Behandlung von genetisch bedingten Erkrankungen oft keinerlei Einfluss.

Ergebnisse genetischer Tests können vielfältige Folgen im Alltagsleben haben, z. B. am

Arbeitsplatz und beim Abschluss von Versicherungen. Vor allem aber haben fast alle genetischen Tests unmittelbare Auswirkungen auf die Familie der Testperson; die Beziehungen zu den eigenen Kindern, zum Partner, den Eltern und zu entfernteren Verwandten können unter Spannung geraten, und viele Menschen werden die damit auftretenden Probleme nicht leicht lösen können.

Dieses Buch orientiert sich an den Fragen, die direkt und indirekt von erblichen Krankheiten betroffene Menschen *an* den Medizinischen Genetiker stellen, und an den Problemen, die Menschen *mit* der Medizinischen Genetik haben. Es informiert über Methoden und Konzepte der Medizinischen Genetik und soll gleichzeitig helfen, die aus der Wirkungsweise der Gene und ihrer Analyse entstehenden Probleme zu verstehen und zu verarbeiten. Es ist daher anders aufgebaut als ein Lehrbuch und setzt andere Schwerpunkte, enthält aber auch Einzelinformationen, die für die meisten Leser das weitere Nachschlagen, z. B. in Medizinlexika, entbehrlich machen wird. Vieles in der Medizinischen Genetik ist aber 'Ansichtssache', und so kommen in diesem Buch auch Sichtweisen zum Ausdruck, die aus meiner persönlichen Erfahrung gewonnen wurden und von anderen vielleicht nicht geteilt werden.

Das Buch soll auch Menschen erreichen, die sich vorrangig nicht aus persönlichen Gründen, sondern eher beruflich für das Thema interessieren - z. B. Angehörige der Heilberufe, Erzieher und Sozialwissenschaftler und Juristen. Es schien mir an manchen Stellen wichtig, über die unmittelbar praxisbezogenen Aspekte hinauszugehen und den Stoff mit Blickrichtung auf den 'interdisziplinären Dialog' zu vertiefen.

Die humangenetische Forschung hat zur Lösung einer Vielzahl von Problemen beigetragen - insbesondere im individualmedizinischen Bereich - und gleichzeitig viele neue Probleme und Zwangslagen geschaffen, vor allem im menschlichen Zusammenleben. Ob man eher eine positive oder eher eine negative Bilanz zieht (oder meint, die Summe der Probleme bliebe immer konstant), hängt auch davon ab, in welchem Problemgefüge man selber persönlich oder beruflich steckt.

Dieses Buch wird manchen vielleicht zunächst beunruhigen und verunsichern. Zwar kann sich niemand davor schützen, dass es überhaupt Gene, Genetik, Erbkrankheiten und diesen Text darüber gibt, aber jeder hat die Wahl, sich damit zu befassen oder es zu lassen. Das Buch ist für diejenigen geschrieben, die es lesen *wollen*, denn es will niemandem etwas *vorschreiben*. Die eigenen Gene sind der intimste biologische Besitz, den wir haben. Wie wir mit ihm umgehen, fällt in unsere persönliche Verantwortung. Das Buch soll gerade auch dabei helfen, ihn denen gegenüber zu verteidigen, die ihn uns streitig machen könnten.

Ich danke Professor N. A. Holtzman, der mir im Sommer 1995 einen Arbeitsplatz an der Johns Hopkins University, Baltimore, zur Verfügung gestellt hat; hier sind die wesentlichen Teile dieses Buchs entstanden. Christoph Lanfer danke ich für die Erstellung der Abbildungen. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Michael Krawczak, Cardiff, für seine sorgfältige Durchsicht einer ersten Fassung des Manuskripts, seine Kritik und viele Anregungen.

Hannover, im September 1996 *Jörg Schmidtke*

Vorwort zur 2. Auflage

„Vererbung und Ererbtes“ hat auch eine Zielgruppe erreicht, an die ich zunächst nicht gedacht hatte, nämlich Studierende der Medizin. Offenbar bieten der problemorientierte Ansatz des Buches und die dadurch andersartige Form des Lernens eine willkommene Abwechslung gegenüber dem sonst leider üblichen "Einpauken" von Examensstoff.

In dieser 2. Auflage habe ich einige Fehler korrigiert und den Text, wo notwendig, auf den neuesten Stand gebracht (insbesondere in Kapitel 11, „Das Genomprojekt“) und etwas gekürzt. Ich danke Iris Bartels, Herbert Enders, Michaela Finsel und Rainer Paslack für ihre Mithilfe bei der Überarbeitung des Textes.

Hannover, im Oktober 2001 *Jörg Schmidtke*