

Grundlagen der Gendiagnostik, Beratung und Screening

W. Henn

- 2.1 Formale Genetik – 28
- 2.2 Molekulargenetische Diagnostik – 28
- 2.3 Genetische Beratung – 30
- 2.4 Rechtliche Rahmenbedingungen – 31
- Literatur – 31

Fallbeispiel

Eine 51-jährige Frau stellt sich zur genetischen Beratung und Untersuchung vor, nachdem bei ihr die neurologische und muskelbiopsische Abklärung einer seit etwa 2 Jahren zunehmenden Muskelschwäche zum Verdacht auf die Pompe-Krankheit vom Erwachsenenalter geführt hatte. Die differenzialdiagnostisch indizierte Mutationsanalyse des GAA-Gens führt zum Nachweis einer typischen Compoundkonstellation mit der »schweren« Mutation 525delT und der »milden« Mutation IVS1AS-13T-G. Beide klinisch unauffälligen Eltern erweisen sich als jeweils heterozygot für diese Mutationen. Angesichts dieses definitiven Nachweises einer adulten Pompe-Krankheit wird vom Kostenträger die zunächst abgelehnte Enzymersatztherapie bewilligt.

Danach stellt sich der jüngere Bruder der Patientin zur prädiktiven genetischen Abklärung vor. Nach einem ersten genetischen Beratungsgespräch und einer Bedenkzeit von einem Monat erfolgt bei ihm eine Analyse auf die beiden von der Schwester bekannten GAA-Einzelmutationen hin. Es findet sich nur eine Heterozygotie für eine der beiden Mutationen, mithin eine Entlastung vom künftigen Erkrankungsrisiko. Für die Kinder der Patientin ergibt sich angesichts des autosomal-rezessiven Erbgangs der Pompe-Krankheit nur ein Risiko von unter 1 % für eine künftige Erkrankung; aktuell wird von ihnen keine prädiktive Diagnostik angestrebt.

2.1 Formale Genetik

Stoffwechselkrankheiten sind ihrem Wesen nach monogene Krankheiten, von denen die meisten autosomal-rezessiv erblich sind. Es gibt nur wenige Ausnahmen, die autosomal-dominant (z. B. akute intermittierende Porphyrie, familiäre Hypercholesterinämie durch PCSK9-Mutationen), X-chromosomal-rezessiv (z. B. Fabry-Krankheit) oder mitochondrial (verschiedene Mitochondriopathien) vererbt werden. Bei den autosomal-rezessiven Stoffwechselkrankheiten sind in der Regel die Eltern des Patienten klinisch unauffällig, für Geschwister besteht hingegen ein Erkrankungsrisiko von bis zu 25 %. Eine Familienanamnese muss in jedem Fall erhoben werden. Gezielt zu erfragen ist dabei zum einen eine mögliche Konsanguinität der Eltern, die

das Auftreten seltener autosomal-rezessiver Merkmale begünstigt, zum anderen der ethnische Hintergrund mit Blick auf populationsspezifische (»jüdische«, »finnische« etc.) Erkrankungen.

2.2 Molekulargenetische Diagnostik

Auch wenn an der Diagnose einer bestimmten Stoffwechselkrankheit nach den klinischen bzw. biochemischen Befunden kein Zweifel besteht, ist eine molekulargenetische Diagnostik grundsätzlich sinnvoll. Ein **Mutationsnachweis** hat für den Patienten und seine Familie folgende Aspekte:

- Definitiver Nachweis der Krankheit, keine weiteren differenzialdiagnostischen Maßnahmen mehr notwendig
- Ausgangspunkt für prognostisch relevante Genotyp-Phänotyp-Korrelationen
- Gegebenenfalls Grundlage für die Bewilligung teurer Enzymersatztherapien durch die Kostenträger
- Grundlage für sozialmedizinische Beurteilungen (Schwerbehindertenstatus etc.)
- Grundlage für eine prädiktive Abklärung (noch) gesunder Familienmitglieder auf die familienspezifischen Mutationen

Die molekulargenetische Diagnostik erfolgt in aller Regel an einer EDTA-Blutprobe, die auf normalem Postweg an das zuständige Speziallabor verschickt werden kann. Es empfiehlt sich eine vorherige Absprache mit dem Labor über die Modalitäten der Untersuchung (Ablauf, Dauer, Kosten, ggf. Stufen-diagnostik). Die Kosten werden im niedergelassenen Bereich nach Überweisung an einen Facharzt für Humangenetik in der Regel von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen und fallen grundsätzlich nicht unter das Laborbudget (Überweisungsschein Muster 10 mit Ziffer 32010). Bei Privatpatienten kann vor einer genetischen Analyse eine Anfrage bei der Krankenkasse zur Bestätigung der Kostenübernahme sinnvoll sein. Über die Homepages der Labors sind auch die erforderlichen Einsende- und Einverständnisformulare abrufbar.

Methodischer Goldstandard ist die **Komplettsequenzierung** des zur Diskussion stehenden Gens, die alle kodierenden Exons sowie die Exon-

Intron-Übergänge umfasst. Da Deletionen oder Duplikationen von Genabschnitten einer Sequenzierung entgehen können, ist meist eine zusätzliche quantitative MLPA-Analyse (»multiplex ligation-dependent probe amplification«) erforderlich. Wenn keine Kandidatengene existieren, ermöglicht die microarraybasierte, komparative genomische Hybridisierung (Array-CGH) die Identifizierung und Charakterisierung von Mikrodeletionen oder -duplikationen. Sie ist insbesondere zur Abklärung chromosomaler Aberrationen bei angeborenen Fehlbildungen oder unklaren neurodegenerativen Erkrankungen mit unauffälligem zytogenetischen Chromosomenbefund einsetzbar.

Angesichts der – jedenfalls noch beim gegenwärtigen technischen Stand – relativ hohen Kosten einer Gendiagnostik kann diese nur erfolgen, wenn sich aus klinischen bzw. biochemischen Befunden ein hinreichend klarer Verdacht auf Mutationen in einem bestimmten Gen ergeben hat. Ein Sonderfall, bei dem die Molekulargenetik schon am Anfang des diagnostischen Algorithmus stehen kann, sind Krankheiten mit Mutationshotspots. Hier sind in der Population nur wenige, gut bekannte Einzelmutationen für die weitaus meisten Erkrankungsfälle verantwortlich; so deckt etwa bei der hereditären Hämochromatose die *HFE*-Punktmutation p.C282Y das klinisch relevante Mutationsspektrum weitestgehend ab.

Mit der Einführung des »**next generation sequencing**« in die diagnostische Routine werden immer mehr Multigenpanels verfügbar, mit denen aus derselben Probe eine Vielzahl von Genen zu vertretbaren Kosten sequenziert werden kann [1]. Mit dieser Technik werden auch breite »Mutationsscreenings« auf DNA-Ebene verfügbar, wohingegen Screeninguntersuchungen auf Stoffwechselstörungen bisher eine Domäne der Analytik auf Phänotypebene waren. Die »Paneldiagnostik« ist insbesondere bei komplexen Krankheiten hilfreich, die durch verschiedene Gene verursacht werden können und bei denen bisher aufwendige Enzym- oder Transporterbestimmungen in Zellen oder Gewebe benötigt wurden (z. B. Mitochondriopathien, Cholestasesyndrome).

Nicht in allen Fällen führt eine Mutationsanalyse zu einem klinisch eindeutig interpretierbaren Befund. Es können sich unklassifizierte Varianten (»UV«) des untersuchten Gens zeigen, von denen nicht beurteilt werden kann, ob sie tatsächlich pa-

thogen oder aber funktionell bedeutungslose Polymorphismen sind. Es können auch Sonderformen von Mutationen vorkommen, die sich mit den etablierten Methoden nicht nachweisen lassen, z. B. Mutationen in regulatorischen Elementen, die an einem anderen Ort im Genom lokalisiert sind. Deshalb kommt ein unauffälliger Befund einer molekulargenetischen Untersuchung nicht unbedingt einem Ausschluss der vermuteten Krankheit gleich.

Recht häufig und schwierig zu beurteilen ist die Konstellation, dass bei einem klinisch mild auffälligen Patienten mit Verdacht auf eine autosomal-rezessive Krankheit nur eine einzelne statt der bei Homozygotie zu erwarteten 2 Mutationen nachweisbar ist. Hier kommt eine Heterozygotensymptomatik in Betracht, aber auch eine Compoundheterozygotie mit einer nachweisbaren und einer nicht nachweisbaren Mutation des Gens, was funktionell einer Homozygotie entspräche. In solchen Fällen kann eine korrekte Interpretation nur in fachübergreifender Zusammenschau der klinischen, biochemischen und molekulargenetischen Daten geleistet werden.

Bei Patienten mit Verdacht auf eine autosomal-rezessive Erkrankung, bei denen 2 pathogene Mutationen im verantwortlichen Gen nachgewiesen worden sind, ist allein dadurch die Kausalität noch nicht abschließend bewiesen. Es kommt nämlich vor, dass beide Mutationen »cis«, also auf derselben von einem Elternteil ererbten Kopie des Gens lokalisiert sind und daher funktionell nur eine Heterozygotie vorliegt. Die Klärung dieser Fragestellung kann eine Untersuchung weiterer Familienangehöriger, am einfachsten der Eltern des Patienten, erfordern.

Hinsichtlich der Indikationsstellung zur molekulargenetischen Diagnostik ist grundlegend zwischen differenzialdiagnostischem, prädiktivem und pränataldiagnostischem Ansatz zu unterscheiden.

Die **Differenzialdiagnostik** am symptomatisch kranken Patienten dient der genetischen Zuordnung des klinischen Bilds; sie erfordert mitunter umfangreiche und aufwendige Analysen. Bei hinreichend konkretem klinischen Verdacht muss die Diagnostik vom Kostenträger übernommen werden. Für gesetzlich versicherte Patienten sind genetische Untersuchungs- und Beratungsleistungen generell von der Budgetierung befreit, bei privat versicherten Patienten empfiehlt sich die vorherige Einholung einer Kostenübernahmeerklärung. Vor

einer differenzialdiagnostischen genetischen Untersuchung sind zwar eine ärztliche Aufklärung über »Wesen, Bedeutung und Tragweite« der Untersuchung sowie eine schriftliche Einverständniserklärung zwingend erforderlich, nicht aber eine genetische Beratung [2].

Eine **prädiktive genetische Diagnostik** an einem klinisch asymptomatischen Familienangehörigen hingegen bezieht sich nur auf **bestimmte**, von einem klinisch kranken »Indexpatienten« aus seiner Familie individuell bekannte Einzelmutationen. Sie ist daher technisch einfach und kostengünstig, setzt aber voraus, dass die vom Indexpatienten bekannten Mutationen eindeutig pathogen sind. Unklassifizierte Varianten sind keine hinreichende Grundlage für eine prädiktive Diagnostik.

Ziel der prädiktiven genetischen Diagnostik ist die Klärung der Frage, ob ein aktuell klinisch symptomfreies Familienmitglied die Krankheitsanlage trägt und dann mit dem Ausbrechen der Krankheit rechnen muss (s. Fallbeispiel am Anfang des Kapitels). Gerade bei Stoffwechselkrankheiten kann das Zeitfenster zwischen prädiktiver Diagnostik und klinischer Erstsymptomatik für präventive Therapien von großer Bedeutung sein. Vor und nach jeder prädiktiven genetischen Diagnostik muss verpflichtend eine genetische Beratung erfolgen; in der S2-Leitlinie Humangenetik wird eine Bedenkzeit von mindestens 4 Wochen vor der Untersuchung empfohlen [3].

Einen Grenzfall zwischen Differenzial- und prädiktiver Diagnostik ist bei subjektiv gesunden Patienten die Abklärung von Zufallsbefunden aus der konventionellen Labordiagnostik, die auf eine genetische Erkrankung hinweisen, beispielsweise eine wegen auffälliger Ferritinwerte bei ansonsten asymptomatischen Patienten durchgeführte *HFE*-Mutationsanalyse. Hier empfiehlt sich – schon mit Blick auf die absehbaren Implikationen für weitere Familienangehörige – eine Einbindung der Diagnostik in eine genetische Beratung.

Für eine **Pränataldiagnostik** werden technisch ebenfalls zuvor individuell bekannte Einzelmutationen vorausgesetzt. Im Zusammenhang mit Stoffwechselkrankheiten, die mit einem Überleben bis in das Erwachsenenalter vereinbar sind, wird eine Pränataldiagnostik erfahrungsgemäß fast nie nachgefragt. Nach dem Gendiagnostikgesetz ist eine Prä-

nataldiagnostik auf eine Krankheit mit zu erwartender Erstmanifestation erst im Erwachsenenalter ohnehin explizit verboten. Welche Rolle die in Deutschland seit Kurzem zulässige, aber noch nicht praktisch etablierte Präimplantationsdiagnostik in diesem Zusammenhang spielen wird, ist noch offen.

Eine hilfreiche Übersicht im Internet über die aktuellen Ressourcen für molekulargenetische Diagnostik im deutschen Sprachraum bietet die Datenbank des Humangenetischen Qualitätsnetzwerks (<http://www.hgqn.de>). Lexikalisch aufgelistete Übersichtsartikel zu Klinik und Diagnostik bei zahlreichen Krankheitsbildern finden sich in den GeneReviews (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>).

2.3 Genetische Beratung

Der zentrale medizinische Aspekt der genetischen Beratung im Zusammenhang mit familiären Stoffwechselkrankheiten besteht darin, die ratsuchenden Personen – die ja oft selbst keine klinischen Symptome haben – über die spezifisch genetischen Aspekte der in Rede stehenden Krankheit zu informieren. Bei noch unklarer Diagnose kann sie durch die Erhebung eigen- und familienanamnestischer Informationen zur Diagnosefindung beitragen, speziell zur Indikationsstellung für die molekulargenetische Diagnostik.

Rechtlich und ethisch dient die genetische Beratung dazu, durch eine individuell angepasste Informationsvermittlung die Verständnisgrundlage für eine aufgeklärte Einwilligung zu einer genetischen Diagnostik zu schaffen. Genetische Beratung soll nichtdirektiv und mit offenem Ergebnis erfolgen, wobei auch das »Recht auf Nichtwissen« des Patienten zu schützen ist. Insbesondere muss ein Verzicht des Patienten auf die Abklärung einer genetisch bedingten Krankheit respektiert werden, um sein Recht auf Nichtwissen zu schützen.

Neben den zu erörternden Kernaspekten von Krankheitsbild, Vererbungsmodus und diagnostischen Optionen steht in der genetischen Beratung die Erörterung der psychosozialen Aspekte der Erkrankung, insbesondere bei absehbar progredientem Verlauf, sowie der Notwendigkeit der innerfamiliären Risikokommunikation im Mittelpunkt

[4]. Der Patient muss darüber aufgeklärt werden, dass seine eigene Diagnose auch für die Gesundheit anderer Familienmitglieder sehr wichtig sein kann und dass es ihm selbst obliegt, seine Familie über die Problematik in Kenntnis zu setzen. Eine »aktive« genetische Beratung, also das Ansprechen von zuvor nicht informierten Familienangehörigen durch den Arzt, ist schon rechtlich problematisch und wird weithin abgelehnt.

Im Rahmen einer genetischen Beratung muss ein Familienstammbaum über mindestens 3, besser 4 Generationen erhoben werden. Er darf sich nicht nur auf die betreffende Stoffwechselkrankheit beziehen; anamnestische Zufallsbefunde (z. B. Hinweise auf eine familiäre Tumordisposition) sind keineswegs selten.

Eine leitliniengemäße genetische Beratung erfordert mindestens eine halbe Stunde Gesprächszeit. Bei einer so komplexen Fragestellung wie der einer erblichen Stoffwechselkrankheit ist erheblich mehr Zeit erforderlich, oft auch mehrere Gespräche vor und nach der Labordiagnostik, wobei auch ein unauffälliger Laborbefund Gesprächsbedarf nach sich ziehen kann.

2.4 Rechtliche Rahmenbedingungen

Rechtliche Grundlagen für die Durchführung genetischer Labordiagnostik und Beratung sind das Gendiagnostikgesetz (GenDG) und die davon abgeleiteten Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) [2, 5]. Ebenfalls bedeutsam sind die Richtlinien der Bundesärztekammer, speziell diejenige zur prädiktiven Diagnostik [6].

Der Regelungsbereich des GenDG ist streng methodenorientiert: Die Vorschriften gelten nur für Laboruntersuchungen von Chromosomen, DNA und Genprodukten, nicht aber für z. B. histologische oder bildgebende Untersuchungen, auch wenn diese zum Zweck einer genetischen Abklärung durchgeführt werden.

Ergebnisse genetischer Untersuchungen unterliegen einem besonders strengen Datenschutz. Nach dem GenDG dürfen genetische Befunde nur mit schriftlichem Einverständnis der untersuchten Person weitergegeben werden; dies gilt sogar für Mitteilungen an mitbehandelnde Ärzte, d. h., nachgewie-

sene Mutationen dürfen ohne Einverständnis des Patienten nicht im Arztbrief genannt werden. Sofern keine anderslautende Verfügung der untersuchten Person vorliegt, müssen genetische Befunde nach 10 Jahren vernichtet werden. Diese in der Praxis wichtigen Rechtsaspekte werden in den üblichen Einverständnisformularen berücksichtigt und vom Patienten abgefragt. Grundsätzlich untersagt ist Ärzten die Weitergabe genetischer Befunde an Arbeitgeber und Versicherungsunternehmen; dies gilt auch dann, wenn von der anfragenden Stelle eine pauschale Entbindung von der Schweigepflicht vorgelegt wurde.

Genetische Laboruntersuchungen dürfen von jedem Arzt veranlasst werden. Die Durchführung genetischer Beratungen hingegen erfordert eine spezielle Qualifikation, und zwar entweder als Facharzt für Humangenetik bzw. Arzt mit Zusatzbezeichnung »Medizinische Genetik« oder als Arzt anderer Fachrichtung mit Qualifikationsnachweis zur fachgebundenen genetischen Beratung. Ob diese Zusatzqualifikation tatsächlich für eine umfassende genetische Beratung einschließlich der analysetechnischen, psychosozialen und rechtlichen Aspekte ausreicht, muss für den Einzelfall überlegt werden – nicht zuletzt angesichts der Tatsache, dass die genetische Beratung in Fragen der Arzthaftung zu den kritischsten Gebieten der Medizin zählt.

Literatur

- [1] Gilissen C, Hoischen A, Brunner HG, Veltman JA (2011) Unlocking Mendelian disease using exome sequencing. *Genome Biol* 12:228
- [2] Gendiagnostik-Kommission (GEK) (2012) Richtlinie für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken. *Bundesgesundheitsblatt* 55:1071–1075
- [3] Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (2011) S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung. *Med Genetik* 23:281–323
- [4] Henn W, Schindelhauer-Deutscher HJ (2007) Kommunikation genetischer Risiken aus der Sicht der humangenetischen Beratung: Erfordernisse und Probleme. *Bundesgesundheitsblatt* 50:174–180
- [5] Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (2009) Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (GenDG). *Bundesgesetzblatt* 50:2529–2538
- [6] Bundesärztekammer (2003) Richtlinie der Bundesärztekammer zur prädiktiven genetischen Diagnostik. *Dt Arztebl* 100:A1297–A1305

Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen
vom Dahl, S.; Lammert, F.; Ullrich, K.; Wendel, U. (Hrsg.)
2014, XXXIV, 501 S., Hardcover
ISBN: 978-3-642-45187-4