

Schlummert eine schlimme Krankheit in meinen Genen?

Wer sich für Gendiagnostik entscheidet, sollte wissen, was er zu erwarten hat

von Stefanie Hense



Einige Patienten, die zu Professor Rainer König und seinem Oberarzt Dieter Schäfer kommen, fallen mit der Tür ins Haus: »Herr Doktor, ich möchte einen Gentest machen lassen.«, Viele erwarten auch, dass sie hier, in der humangenetischen Beratungsstelle des Universitätsklinikums, eine eindeutige Antwort bekommen – ja oder nein, schwarz oder weiß, gesund oder krank. Nahezu 500 Ratsuchende wenden sich jedes Jahr an König und Schäfer. Einige Erwachsene kommen von sich aus, Kinder auf Initiative ihrer Eltern. Andere Patienten werden von ihrem Haus- oder niedergelassenen Facharzt überwiesen, wieder andere nach dem Aufenthalt in einer kooperierenden Klinik: Zum Beispiel weil die Untersuchung des Tumorgewebes bei einem schon operierten Darmkrebspatienten Auffälligkeiten ergeben hat, die auf eine erbliche Form des Krebses hinweisen. Weil eine junge Frau mit Ende Zwanzig an Brustkrebs erkrankt, oder weil in einer Familie ungewöhnlich viele Fälle einer Stoffwechselstörung vorkommen. Die Menschen haben den Verdacht, dass die Krankheit, an der sie leiden, erblich bedingt ist, oder dass sie zwar noch gesund sind, dass aber in ihrem Erbgut die Anlage für eine schlimme Krankheit schlummert, an der schon viele Verwandte gestorben sind.

»Wenn schon Anzeichen einer Erkrankung vorhanden sind, darf in jedem Lebensalter eine genetische Diagnostik vorgenommen werden«, erläutert Schäfer. »Wenn wir hingegen untersuchen sollen, ob gesunde Menschen durch die Anlage für eine Krankheit genetisch belastet sind, wenn es sich also um eine prädiktive Beratung handelt, ist die Volljährigkeit Voraussetzung. Bei Kindern warten wir also, bis sie 18 sind. Nur wenn es für sie schon relevant ist, weil zum Beispiel eine sinnvolle Früherkennung oder eine Prophylaxe möglich ist, dürfen wir eine prädiktive genetische Untersuchung machen.«

Zu empfehlen: Gendiagnostik bei erblich bedingtem Krebs

So sind 5 bis 10 Prozent aller Krebserkrankungen genetisch bedingt. Menschen, die daran leiden, Kinder wie Erwachsene, haben auch nach einer erfolgreichen Operation, Bestrahlung, Chemotherapie ein erhöhtes Krebsrisiko, so dass ein besonderes Augenmerk auf der Vorsorge und Früherkennung liegen sollte: Sei es, dass der gleiche Tumor zum zweiten oder gar dritten Mal zu wuchern beginnt, sei es, dass die Gebärmutter einer Frau mit erblichem Darmkrebs von einem Tumor befallen wird. Ob eine Brustkrebspatientin an der erblichen Variante des Mammakarzinoms leidet, kann auch für die aktuelle Krebs-Behandlung wichtig sein, da in diesem Fall möglicherweise andere Medikamente am besten für die Chemotherapie geeignet sind. Ob hingegen ein Patient mit Netzhautdystrophie an der erblichen Form Morbus Stargardt erkrankt ist, hat Auswirkungen auf die mittel- und langfristige Lebensplanung: In welchem Zeitrahmen ist mit welcher Verschlechterung des Sehvermögens zu rechnen? Welche Bereiche des Gesichtsfeldes sind zuerst betroffen? Welche Konsequenzen ergeben sich für die berufliche und private Zukunft?

»Wichtig ist, dass die Patienten zu Beginn der Beratung ihre Fragen und Erwartungen formulieren«, sagt Schäfer. Manche kämen, um zunächst einmal genaue und für sie relevante Informationen zu erhalten – genauer, verlässlicher und von größerer Relevanz, als sie das Internet bieten könne. »Als Erstes sollten Arzt und Patient vereinbaren, was die Beratungsgegenstände sind und ob beziehungsweise wann diese zu erweitern sind. Dabei sollte der Arzt, die Ärztin darauf hinweisen, dass im Verlauf der Beratung Aspekte auftauchen können, die für den Patienten wichtig, diesem aber mög-

licherweise noch nicht bewusst sind und auf Wunsch in die genetische Beratung mit einbezogen werden.«

Er schildert, was damit gemeint ist: »Nehmen Sie eine Frau, in deren Familie mehrere Fälle von Darmkrebs aufgetreten sind. Sie berichtet, dass auch ihr Vater und dessen Schwester Darmkrebs hatten, und möchte wissen, ob das erblich ist. Dabei ist ihr noch nicht bewusst, dass bei manchen Formen von erblichem Darmkrebs auch Gebärmutterschleimhaut, Niere und Bauchspeicheldrüse gefährdet sind. Dann bieten wir ihr an, in die Beratung auch diese Organe mit einzubeziehen, inklusive Informationen über Früherkennung, Prophylaxe und Behandlungsmöglichkeiten.«

Es könne auch vorkommen, dass im Lauf der Beratung Dinge auffielen, die mit der ursprünglichen Frage nichts zu tun hätten. »Betrachten Sie etwa eine Frau, die von ihrer Gynäkologin geschickt wird, weil schon ihre Mutter und ihre Schwester an Brustkrebs erkrankt sind. Während wir die familiäre Krankheitsgeschichte erfassen, stellt sich heraus, dass der Bruder des Vaters mit 45 Jahren an Dünndarmkrebs erkrankt ist, dass beim Vater des Vaters mit 52 Jahren Dickdarmkrebs auftrat und dass die Schwester des Vaters mit 46 Jahren an Gebärmutterschleimhautkrebs gestorben ist. Daraus könnte sich ergeben, dass die Gefahr für einen bestimmten erblichen Dickdarmkrebs (Lynch-Syndrom) in der Familie des Vaters viel größer ist als das Brustkrebsrisiko in der Familie der Mutter«, sagt Schäfer. Wie viel sie in den Beratungen erfahren, das müssten die Patienten letztlich selbst entscheiden.

Leben mit dem Risiko – auch nach dem Test

»Auch müssen wir den Patienten vermitteln, dass sie bei uns nicht auf alle Fragen eindeutige Antworten und absolut sichere Voraussagen erwarten dürfen«, fährt Schäfer fort. Am Beispiel einer Frau, in deren Stammbaum mehrere Fälle von Brustkrebs auftreten, erläutert er, warum die Aussagen der humangenetischen Beratungsstelle meist nicht schwarz oder weiß, sondern allenfalls hell- oder dunkelgrau sind. »Die meisten Fälle von erblichem Brustkrebs werden durch Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 hervorgerufen. Von 100 pathogenen, das heißt krankheitsauslösenden BRCA1- und BRCA2-Mutationen werden aber nur 95 bei einer genetischen Untersuchung gefunden. Neben diesen beiden kennen wir noch Mutationen in rund 20 Genen, die Brustkrebs verursachen, allerdings mit noch geringerer Detektionsrate. Wenn wir bei einer Brustkrebs-Patientin keine Brustkrebs-Mutation nachweisen können, heißt das also nicht, dass ihr Karzinom nicht doch erblich sein kann.« Nur bestimmte Konstellationen erlaubten eine eindeutige Aussage«, sagt Schäfer: »Ist zum Beispiel eine Frau an Brustkrebs erkrankt und wird bei ihr eine pathogene BRCA1-Mutation gefunden, bei ihrer Tochter jedoch nicht, dann hat die auch keine erhöhten Risiken für Brust- und Eierstockkrebs, benötigt keine spezielle Vorsorgen und kann die Mutation auch nicht weitervererben.«

Bei einigen Patienten erhärtet sich bei der Analyse der familiären Krankheitsgeschichte der Verdacht, dass die erbliche Variante einer Krankheit vorliegt, beziehungsweise dass ihre DNA eine pathogene Erbanlage enthält. In diesem Fall bieten König und Schäfer den Betroffenen an, eine molekulargenetische Un-

tersuchung vornehmen zu lassen. Sie informieren sie ausführlich – oft ein bis zwei Stunden lang – darüber, wie diese Untersuchung abläuft, was das Ergebnis aussagt und was es für Konsequenzen hat. Das soll Patienten in die Lage versetzen, Entscheidungsalternativen zu bedenken und eine informierte, eigenständige und tragfähige Entscheidung zu treffen. Im Umgang mit Wahrscheinlichkeiten, Risiken und Statistiken haben viele Patienten Schwierigkeiten, ihre Intuition führt sie allzu oft in die Irre, doch Schäfer traut prinzipiell jedem Patienten einen »informed consent« zu: »Wenn man sich genügend Zeit nimmt und angemessen erklärt – dann kommen die wesentlichen Entscheidungsgrundlagen auch an.«

Er demonstriert, wie ein und derselbe Sachverhalt auf verschiedene Weisen ausgedrückt werden kann, so dass Ratsuchende das damit verbundene Risiko völlig anders wahrnehmen: »Betrachten Sie zum Beispiel eine Früherkennungsmethode, die dazu führt, dass nur noch 3 von 1000 statt zuvor 4 von 1000 Menschen an der Erkrankung sterben. Das heißt, diese Früherkennung bewirkt eine absolute Risikominderung um 0,1 Prozent, was als niedrig empfunden wird. Wenn Sie jemanden von dieser Methode überzeugen wollen, dann würden Sie eher sagen, dass die relative Risikominderung 25 Prozent beträgt – das hört sich nach einer viel größeren Wirksamkeit an. Wie ich Wahrscheinlichkeiten darstelle, beeinflusst also ihre Wahrnehmung. Damit sollte ein beratender Arzt verantwortungsbeusst umgehen.« Auch persönliche Präferenzen, eigene oder familiäre Erfahrungen mit einer Krankheit, die jeweilige Persönlichkeitsstruktur und Stimmungslage könnten dazu führen, dass Wahrscheinlichkeiten völlig unterschiedlich wahrgenommen werden. Schäfer empfiehlt daher, Häufigkeiten grundsätzlich als »natürliche« Häufigkeiten darzustellen, also zum Beispiel einer von 100 statt 1 Prozent. Außerdem würden Sachverhalte, die mit dem Wort »Wahrscheinlichkeit« statt mit dem Wort »Risiko« ausgedrückt werden, als weniger bedrohlich wahrgenommen, was eine rationale Einschätzung erleichtert.

Die Patienten von König und Schäfer erfahren in der humangenetischen Beratungsstelle dann, dass ihnen für die molekulargenetische Untersuchung Blut abgenommen wird, aus dem die DNA extrahiert und sequenziert wird – nicht in Frankfurt, sondern in spezialisierten Labors: Tests auf erblichen Darmkrebs werden zum Beispiel in einem Zentrum in Bonn gemacht, und für die Tests auf familiären Brust- und Eierstockkrebs besteht eine Kooperation mit einem Zentrum in Heidelberg. Außerdem erfahren die Patienten, dass die Aussagekraft solcher Tests bei verschiedenen Krankheiten ganz unterschiedlich sein kann. So wird der Träger einer Gen-Mutation, die für





die tödliche neurologische Krankheit Chorea Huntington verantwortlich ist, mit Sicherheit im Laufe seines Lebens daran erkranken. Umgekehrt bedeutet eine pathogene Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen nicht, dass die Trägerin automatisch an Brustkrebs erkrankt: Während von 100 Frauen mit unauffälligem Genom zehn im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkranken, sind von 100 Trägerinnen einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Mutation 60 bis 80 betroffen; und an Eierstockkrebs erkranken von 100 Trägerinnen einer pathogenen BRCA1-Mutation 40 bis 60, gegenüber 1 bis 2 von 100 Frauen ohne eine solche Mutation.

Die Autonomie des Patienten respektieren

All das vermitteln Schäfer und König ihren Patienten, bevor sich diese für oder gegen eine molekulargenetische Untersuchung entscheiden. Schäfer betont: »Unser Anliegen ist es nicht, die Ratsuchenden zu einer molekulargenetischen Untersuchung zu überreden. Wir achten ihre Autonomie und wollen ihnen helfen, die für sie richtige Entscheidung zu treffen. Und diese richtige Entscheidung kann sehr wohl im Verzicht auf eine molekulargenetische Untersuchung bestehen.« Insbesondere, wenn die Krankheit, um die es geht, bei entsprechender genetischer Disposition im Laufe des Lebens mit Sicherheit ausbricht und kaum Therapiemöglichkeiten bestehen, wie etwa im Fall von Chorea Huntington, entscheiden sich Patienten für das Nichtwissen. Aber sie werden mit der Ungewissheit nicht allein gelassen: »Wo möglich, vermitteln wir adäqua-

te Früherkennungsuntersuchungen. Wir bieten auch an, sich künftig nochmals genetisch beraten zu lassen, etwa wenn es neue medizinische Entwicklungen gibt, wenn sie neue Fragen haben, oder wenn sich ihre Einstellung zur molekulargenetischen Diagnostik ändert. Auch weisen wir auf Möglichkeiten psychologischer Unterstützung und auf Selbsthilfegruppen hin«, zählt Schäfer auf.

Geht es hingegen um Krankheiten wie das Lynch-Syndrom oder das erbliche Mamma-Karzinom, dann entscheiden sich nach Schäfers Erfahrung weit mehr als drei Viertel der Patienten für die molekulargenetische Untersuchung. Denn auch wenn dabei herauskommt, dass im Erbgut des Patienten eine pathogene Mutation vorliegt, bedeutet das auch bei an sich tödlichen Krankheiten kein tiefschwarzes Todesurteil. In vielen Fällen können die Patienten der erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein Ausbrechen der

Auf den Punkt gebracht

- Weil die Gendiagnostik nicht immer eindeutige Antworten gibt, ist das Beratungsgespräch Voraussetzung für eine gut informierte Entscheidung.
- Genetisch bedingte Krankheitsrisiken zu ermitteln, ist besonders dann relevant, wenn eine sinnvolle Früherkennung oder eine Prophylaxe möglich sind.
- Für Nichtwissen entscheiden sich vor allem Menschen, denen bei nachgewiesenem Gendefekt eine sicher auftretende und nicht therapierbare Krankheit bevorsteht.

Krankheit durch eine intensiviertere Früherkennung begegnen, so bei erblichem Brustkrebs und bei erblichem Darmkrebs. In anderen Fällen ist eine Früherkennung kaum möglich. Unter Umständen raten die Ärzte dann zu einer prophylaktischen Operation, um das gefährdete Organ zu entfernen – etwa die Eierstöcke bei einer Frau, deren Familienplanung abgeschlossen ist. In wieder anderen Fällen sollen prophylaktisch gegebene Medikamente ein Ausbrechen der Krankheit verhindern. »Aber dieser Ansatz ist ganz klar noch im Forschungsstadium«, betont Schäfer.

Verstärkende und mildernde Genvarianten

Auch die Antwort auf eine andere aktuelle Frage der humangenetischen Forschung könnte sich auf die Beratungsgespräche von Rainer König und Dieter Schäfer auswirken: In Studien wird die Wirkung von modifizierenden Faktoren untersucht, die den Effekt einer pathogenen Genmutation beeinflussen können. Das sind Varianten in anderen Genen, die die Auswirkungen einer pathogenen Genmutation verstärken oder abmildern können: Unter dem Einfluss einer »verstärkenden« Variante kann die Wahrscheinlichkeit, dass die Trägerin einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Mutation erkrankt, nicht 60 bis 80, sondern 90 Prozent betragen. Oder umgekehrt: Die dunkelgrauen Zukunftsaussichten einer BRCA1- oder BRCA2-Trägerin werden vielleicht aufgehellt, und die Wahrscheinlichkeit für ein Mammakarzinom sinkt, wenn sie eine »abmildernde« Variante trägt. ♦

Die Autorin



Dr. Stefanie Hense, 42, ist freie Wissenschaftsjournalistin. Sie studierte Physik in Marburg und promovierte in Karlsruhe. Die ehemalige FAZ-Redakteurin schreibt für das Uni-Journal der Philipps-Universität Marburg und den UniReport der Goethe-Universität.

stefanie_hense@web.de