

Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen

Bekanntmachung der Bundesärztekammer¹

Vorwort

In einer großen internationalen Anstrengung wird gegenwärtig die Sequenz der drei Milliarden Basenpaare des menschlichen Genoms, die etwa 100 000 Gene enthalten, aufgeklärt. Dabei unterscheidet sich die Sequenz bei verschiedenen Menschen in weniger als 1 Prozent der Basenpaare. Soweit erbliche Faktoren an der Entstehung von Krankheiten beteiligt sind, müssen diese erblichen Faktoren letztlich in der interindividuellen Unterschiedlichkeit (Variabilität) des menschlichen Genoms repräsentiert sein. Die Aufklärung der Bedeutung der Variabilität des Genoms für Krankheitsursachen und -dispositionen wird sehr viel länger dauern als die Aufklärung der Basensequenz. Die variablen Basen müssen zunächst entdeckt und dann auf ihre phänotypischen Auswirkungen untersucht werden. Diese Forschung ist für die gesamte Medizin von überragender Bedeutung und zwar für die Aufklärung von Krankheitsursachen, für ihre Diagnostik, Prävention und Therapie.

Zahlreiche Befunde aus der medizinischen Genetik zeigen, daß jeder Mensch verschiedene angeborene Krankheitsdispositionen besitzt. Viele dieser Dispositionen bekommen jedoch erst in der Wechselwirkung mit Umwelteinflüssen Bedeutung für die Krankheitsentstehung. Das immer bessere Verständnis für die genetische Grundlage von Krankheitsdispositionen eröffnet durch deren frühzeitige Erkennung grundsätzlich die Möglichkeit zur prädiktiven Diagnostik und gegebenenfalls auch für eine Krebsfrüherkennung. Jede vorher-sagende genetische Diagnostik muß jedoch wohl überlegt sein. Der mögliche Nutzen für den einzelnen Menschen muß gegenüber denkbaren Nachteilen für den Untersuchten und seine Familie abgewogen werden. Hier ist der einzelne Arzt ebenso gefordert wie die gesamte Medizin.

Besonders effektiv und deshalb ärztlich geboten sind Vorsorgeuntersuchungen und Früherkennungsmaßnahmen bei einer Reihe erblicher Erkrankungen mit Krebsdisposition. Es handelt sich hierbei zwar nur um einen kleinen Anteil unter allen Tumorleiden, für die Betroffenen und ihre Familien können diese Krankheiten aber ein schweres Schicksal bedeuten. Jede der verschiedenen Krebsdispositionen erfordert sehr spezielle Vorsorgeuntersuchungen und Früherkennungsmaßnahmen. Die Grundsätze von genetischer Diagnostik, Beratung und Prävention sind bei den verschiedenen Krebsdispositionen jedoch weitgehend gleichartig.

Der Fortschritt der Wissenschaft eröffnet Betroffenen und ihren Familien große Chancen, stellt die Medizin aber vor neue und verantwortungsvolle Aufgaben. Die prädiktive Diagnostik von Krankheiten wirft bislang unbekannte ethische Probleme auf, die ernsthaft bedacht werden müssen. Sie macht auch die Aufstellung und fortlaufende Aktualisierung von Leitlinien zur Qualitätssicherung erforderlich, sowohl für die Beratung der Patienten und ihrer Angehörigen als auch für die Laboratoriumsuntersuchungen. Hierfür sind die vorliegenden Richtlinien, die sich an der medizinischen Praxis zu orientieren hatten, kein Ersatz. Die Medizin als Ganzes und die medizinischen Fachgesellschaften sind aufgefordert, sich dieser Aufgaben baldmöglichst anzunehmen.

Dr. med. K. Vilmar
Präsident der Bundesärztekammer
und des Deutschen Ärztetages

Prof. Dr. med. K.-D. Bachmann
Vorsitzender des Wissenschaftlichen
Beirates der Bundesärztekammer

In den letzten Jahren sind die molekularen Grundlagen einer Reihe erblicher Krebserkrankungen aufgeklärt worden. Diese Kenntnisse eröffnen der prädiktiven Diagnostik und der Krebsfrüherkennung neue Möglichkeiten. Da es um Erkrankungsrisiken bislang gesunder Personen geht, muß an die neuen diagnostischen Möglichkeiten mit besonderer Umsicht herangegangen werden. Die folgenden Richtlinien bilden den allgemeinen Rahmen, der den angesprochenen Erkrankungen gemeinsam ist. Wichtige Informationen zum Stand des Wissens finden sich in einem Anhang.

1. Ärztliche Beratung und Betreuung

1.1 Grundlagen

Eine angemessene Beratung und Betreuung von Patienten und Personen mit erhöhtem Risiko aus Familien mit genetischer Krebsdisposition ist nur durch ein interdisziplinäres Vorgehen gewährleistet. Im hausärztlichen Bereich kann bereits die initiale Klärung erfolgen, ob in einer Familie eine Krebsdisposition vorliegen könnte, die die Konsultation eines auf dem jeweiligen Krankheitsgebiet spezifisch ausgewiesenen Facharztes sowie die Beratung durch einen Humangenetiker sinnvoll erscheinen läßt. Erst nach Ermittlung der familiären Disposition und der Erörterung eines adäquaten Betreuungskonzeptes kann die Eingrenzung des individuellen Risikos durch molekulargenetische Diagnostik erwogen werden.

Während die meisten Krebserkrankungen sporadisch auftreten, beruht ein kleiner Teil dieser Erkrankungen auf einer erblichen Disposition. In diesen Fällen ist in einem für die betreffende Krankheit verantwortlichen Gen eine Mutation aufgetreten, die über die Keimbahn von einer Generation auf die nächste weitergegeben werden kann. Abhängig vom Erbgang der Krebsdisposition, der Penetranz des Dispositionsgens und dem Verwandtschaftsgrad zum Patienten haben seine Verwandten eine bestimmte Wahrscheinlichkeit, die gleiche, zu der Krebserkrankung disponierende Mutation zu tragen. Die Identifikation einer Keimbahnmutation bei einem Patienten

¹) Deutsches Ärzteblatt 95, Heft 22
29. Mai 1998, 1396-1403.
Abdruck erfolgt mit freundlicher Genehmigung
der Bundesärztekammer und dem Verlag des
Deutschen Ärzteblattes

eröffnet die Möglichkeit einer prädiktiven genetischen Diagnostik bei den gesunden Verwandten. Prädiktive genetische Diagnostik bedeutet die Untersuchung eines gesunden Menschen auf Anlagen hin, die zu Erkrankungen im weiteren Leben disponieren. Abhängig vom involvierten Gen und der Mutation kann der Nachweis der ursächlichen Keimbahnmutation bei einem gesunden Angehörigen zur Folge haben, daß das Risiko für eine Krebserkrankung bis zu 100 Prozent beträgt. Umgekehrt kann man schließen, daß eine Person, die die in der Familie vorkommende Mutation nicht besitzt, gegenüber der Allgemeinbevölkerung kein erhöhtes Risiko für die betreffende Krebserkrankung hat.

Das Wissen über die Vererbung der Disposition für bestimmte Krebsformen kann grundsätzlich für die Krebsprävention eingesetzt werden. Den Personen mit erhöhtem Risiko für eine erbliche Krebsdisposition sollten deshalb gezielte Vorsorgeuntersuchungen angeboten werden, wenn dies möglich ist, damit gegebenenfalls rechtzeitig therapeutisch eingegriffen werden kann. Es hängt von der Art der Krebserkrankung ab, welche Früherkennungsmaßnahmen und Vorsorgeuntersuchungen sinnvoll sind, ab welchem Alter sie durchgeführt werden sollten, welche therapeutischen Möglichkeiten zur Verfügung stehen und wie effektiv diese sind. Mit Hilfe einer prädiktiven genetischen Diagnostik bei den Personen mit erhöhtem Krebsrisiko kann man andererseits vielfach erreichen, daß diejenigen, die die Keimbahnmutation nicht geerbt haben, aus dem intensivierten Vorsorgeprogramm entlassen werden können.

Wegen zahlreicher und vielschichtiger Probleme sollten Früherkennungsmaßnahmen und Vorsorgeuntersuchungen bei Krankheiten mit genetischer Krebsdisposition, die eine prädiktive genetische Diagnostik einbeziehen, nur im Rahmen von Studien eingeführt werden, bevor sie medizinischer Standard werden (Behutsamkeit des Vorgehens). Dies gilt insbesondere, weil die Effizienz der Vorsorgeuntersuchungen sowie einer eventuellen präventiven Behandlung der wissenschaftlichen Kontrolle bedarf. Für eini-

ge Krankheiten mit genetischer Krebsdisposition (zum Beispiel Retinoblastom, FAP, MEN2) existieren bereits etablierte Früherkennungskonzepte.

Die prädiktive Diagnostik auf eine Krebsdisposition berührt Kernbereiche der Privatsphäre des Menschen. Um der Gefahr der Diskriminierung vorzubeugen, ist ein Patient oder eine Person mit erhöhtem Krebsrisiko vor dieser genetischen Untersuchung umfassend über die Bedeutung und Tragweite zu informieren sowie zu beraten. Die Freiwilligkeit jeder genetischen Untersuchung und die Vertraulichkeit der erhobenen genetischen Daten müssen gewährleistet sein. Gesunden Personen ohne auffällige Familienanamnese sollen Untersuchungen auf Krebsdispositionsgene nicht angeboten werden, insbesondere nicht in der Form eines sogenannten Bevölkerungs-Screenings. Einzelne Personen, bei denen eine erbliche Disposition nicht nachgewiesen ist, die aber dennoch einen Gentest wünschen, sollen über die Voraussetzungen für einen Test mit dem Ziel der Vermeidung unnützer Untersuchungen aufgeklärt werden.

1.2 Beratung der Patienten

Die ärztliche Betreuung, Behandlung und Beratung von Patienten mit einer erblichen Krebserkrankung erfordern besondere Kenntnisse und Erfahrungen, insbesondere über das spezielle Krankheitsbild, seine Prognose, die Früherkennungsdiagnostik, die Möglichkeiten von Therapie, Prävention und Nachsorge. Wenn die Familiarität des Auftretens einer bestimmten Krebskrankheit oder die Art der Manifestation bei einem Patienten (zum Beispiel charakteristischer klinischer Befund, niedriges Erkrankungsalter, metachrones Auftreten mehrerer Tumoren) eine erbliche Erkrankung wahrscheinlich machen, soll der Arzt den Patienten über diesen Sachverhalt aufklären. Der behandelnde Arzt soll den Patienten auch auf die Möglichkeit zur Inanspruchnahme einer genetischen Beratung durch einen Facharzt für Humangenetik hinweisen. Die beteiligten Ärzte müssen dafür sorgen, daß der Patient insbesondere über die folgenden Sachverhalte aufgeklärt wird:

- Eine erbliche Krebsdisposition kann eventuell durch eine genetische Un-

tersuchung nachgewiesen werden, die Therapie richtet sich jedoch maßgeblich nach dem Untersuchungsbefund.

- Bei einer erblichen Krebsdisposition können sich über den Primärtumor hinaus Risiken für die Entwicklung weiterer Krebsformen oder Erkrankungen ergeben, die gezielte Früherkennungsmaßnahmen und Vorsorgeuntersuchungen angeraten erscheinen lassen.
- Die Identifikation einer Keimbahnmutation kann in einem Teil der Fälle außerordentlich schwierig, mit den heute verfügbaren Methoden eventuell sogar unmöglich sein.
- Durch den Nachweis einer Keimbahnmutation in einem Krebsdispositionsgen bei einem Patienten werden gesunde Verwandte (zum Beispiel Kinder, Geschwister) gemäß den Vererbungsgesetzen als Personen mit erhöhtem Risiko identifiziert.
- Voraussetzung für eine prädiktive Diagnostik bei gesunden Verwandten ist die Identifikation der Keimbahnmutation bei einem Patienten oder seine Teilnahme an einer Familienuntersuchung (indirekte Genotypdiagnostik). Eine Ausnahme können solche Krankheitsdispositionen darstellen, bei denen es nur ein begrenztes Mutationsspektrum (zum Beispiel MEN2) gibt; hierbei könnte eine Mutationsuntersuchung allein bei Personen mit erhöhtem Krebsrisiko in Betracht kommen.
- Die Kenntnis der genetischen Bedingtheit einer Krebsdisposition macht einerseits gezielte Früherkennungsmaßnahmen und Vorsorgeuntersuchungen für den Patienten und insbesondere seine Verwandten möglich, kann aber andererseits eine seelische Belastung darstellen. Die Möglichkeit einer psychotherapeutischen Begleitung soll mit dem Patienten besprochen und diese gegebenenfalls veranlaßt werden.
- Die Entscheidung über die Durchführung einer genetischen Diagnostik liegt allein beim Patienten. Jedes Drängen zur genetischen Diagnostik

und jeder Automatismus müssen vermieden werden (Recht auf Nichtwissen, informationelle Selbstbestimmung, „informed consent“). Die genetische Diagnostik kann erst begonnen werden, wenn der Patient nach Aufklärung sein schriftliches Einverständnis gegeben hat.

Wenn bei einem Patienten eine erbliche Krebskrankheit nachgewiesen oder wahrscheinlich gemacht worden ist, soll der betreuende Arzt dem Patienten das Ergebnis in einem weiteren Beratungsgespräch erläutern. In einem Beratungsbrief faßt der Arzt seine Gespräche mit dem Patienten und die Ergebnisse sowie die Bedeutung für ihn und seine Familie in verständlicher Form zusammen. Der betreuende Arzt informiert den Patienten darüber, daß er die Personen mit erhöhtem Krebsrisiko unter seinen Verwandten auf dieses Risiko sowie insbesondere das Angebot einer genetischen Beratung hinweisen sollte. Auch die Information über die Möglichkeit einer prädiktiven Diagnostik, die verfügbaren Früherkennungsmaßnahmen und präventive therapeutische Optionen sollten dem Patienten überlassen bleiben. Grundsätzlich soll sich der Arzt nicht selber an die Verwandten seines Patienten wenden, es sei denn, daß der Patient seine Angehörigen nicht informiert und die Verwandten vom gleichen Arzt mitbehandelt werden, wobei die Fürsorgepflicht gegen die ansonsten bestehende Schweigepflicht abzuwägen ist.

1.3 Beratung der Personen mit genetischer Krebsdisposition

Es ist mit den heute verfügbaren Methoden der molekulargenetischen Diagnostik nicht möglich, bei Personen der Allgemeinbevölkerung eine genetische Krebsdisposition auszuschließen (kein sogenanntes Bevölkerungs-Screening). Dagegen kann die Verwandtschaft mit einem von einer erblichen Krebskrankheit nachweislich Betroffenen einen Menschen als risikobehaftet erkennbar machen. Die Erörterung eines erhöhten Krebsrisikos und aller damit zusammenhängenden Fragen ist Aufgabe der interdisziplinären Beratung, die jeder prädiktiven genetischen Diagnostik vorangeht. In die Beratung müssen zumindest ein

mit dem jeweiligen Krankheitsbild vertrauter Facharzt sowie ein Facharzt für Humangenetik einbezogen sein.

- Jedes Beratungsgespräch soll durch einen allgemeinverständlichen Brief an die Ratsuchenden dokumentiert werden.
- Die Durchführung der molekulargenetischen Untersuchung soll vom veranlassenden Arzt aus der Art der Erkrankung und/oder der Familienanamnese abgeleitet und schriftlich begründet werden. Die Laboruntersuchung ist nur mit dieser Information möglich.
- Eine prädiktive genetische Untersuchung soll in der Regel nur bei Volljährigen erfolgen, es sei denn, daß präventive oder therapeutische Maßnahmen schon vor Vollendung des 18. Lebensjahres eingeleitet werden müssen.
- Der ratsuchenden Person mit genetischer Krebsdisposition muß ausreichend Zeit zur Entscheidung über die Inanspruchnahme der prädiktiven Diagnostik gegeben werden.
- Die Entscheidung über die Durchführung einer prädiktiven genetischen Diagnostik liegt allein beim Ratsuchenden. Jedes Drängen zur genetischen Diagnostik und jeder Automatismus müssen vermieden werden (Recht auf Nichtwissen, informationelle Selbstbestimmung, „informed consent“). Die genetische Diagnostik kann erst begonnen werden, wenn der Patient nach Aufklärung sein schriftliches Einverständnis gegeben hat.

- Eine prädiktive genetische Diagnostik soll unbedingt in ein Beratungskonzept eingebettet sein (Beratung – Diagnostik – Beratung).

Die klinischen Aspekte des Krankheitsbildes sollen den Ratsuchenden von einem für die betreffende Krankheit zuständigen Facharzt erläutert werden, der spezifische Kenntnisse in der Betreuung von Familienangehörigen in der präsymptomatischen Phase des jeweiligen Krankheitsbildes besitzt. Gegenstand des Beratungsge-

spraches sind das Spektrum der klinischen Manifestationsformen, die sich hieraus ergebenden Möglichkeiten und Grenzen von Früherkennungsmaßnahmen und Vorsorgeuntersuchungen, die für den jeweiligen Ratsuchenden konkret in Betracht zu ziehenden Maßnahmen zur Krankheitsprävention und Therapie sowie die Möglichkeiten einer prädiktiven Diagnostik. Der Facharzt der jeweiligen klinischen Disziplin ist für die Planung und Durchführung der klinisch-diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zuständig.

Die genetische Beratung soll von einem Facharzt für Humangenetik durchgeführt werden^{*)}. Dieser muß besondere Kenntnisse über den Erbgang der betreffenden Krebserkrankung, die Penetranz des Krankheitsgens, die Methoden der Risikoberechnung bei Verwandten eines Patienten (einschließlich Bayes-Theorem) und über die Möglichkeiten und Grenzen der molekulargenetischen einschließlich der prädiktiven Diagnostik besitzen. Gegenstand des Beratungsgesprächs ist die Erörterung des Erbgangs der betreffenden Krebskrankheit, des Erkrankungsrisikos einer Person unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes und der erhobenen Familieninformation sowie der Möglichkeiten einer prädiktiven Diagnostik.

Der beratende Humangenetiker soll mit der ratsuchenden Person mit genetischer Krebsdisposition – insbesondere vor einer prädiktiven genetischen Diagnostik – die folgenden Sachverhalte besprechen:

- Die prädiktive genetische Diagnostik bei einer Person mit genetischer Krebsdisposition hat die Mitarbeit eines erkrankten Verwandten (direkte Genotypdiagnostik) beziehungsweise mehrerer Verwandter (indirekte Genotypdiagnostik) zur Voraussetzung.
- Die Identifikation einer Keimbahnmutation bei einem Patienten kann außerordentlich schwierig, eventuell auch unmöglich sein.
- Wenn die molekulargenetische Diagnostik bei einer Person mit genetischer Krebsdisposition keine defini-

tive Aussage erlaubt, dann sind weiterhin regelmäßige und gezielte Vorsorgeuntersuchungen zu empfehlen.

- Wenn bei einer Person mit genetischer Krebsdisposition die Keimbahnmutation, die bei dem betroffenen Verwandten vorkommt, durch ein negatives Testresultat ausgeschlossen worden ist, dann kann man die ratsuchende Person in der Regel beruhigen. Es sollte aber auf das allgemeine Bevölkerungsrisiko für Krebserkrankungen hingewiesen werden. Auf die Möglichkeit eines nichtinterpretierbaren Testresultates sowie die Konsequenzen eines falsch negativen Testresultates für den Ratsuchenden ist jedoch auch einzugehen.
- Wenn bei einer Person mit genetischer Krebsdisposition die Keimbahnmutation nachgewiesen ist, die auch bei dem betroffenen Verwandten vorkommt (positives Testresultat), dann weist dieser Befund auf die Dringlichkeit zur regelmäßigen Vorsorgeuntersuchung hin. Das Wissen, eine mit einer erhöhten Krebsdisposition verbundene Keimbahnmutation zu besitzen, kann eine seelische Belastung darstellen. Abhängig von der Erkrankung und der persönlichen Einstellung des Ratsuchenden ist die Inanspruchnahme einer psychotherapeutischen Begleitung zu empfehlen und gegebenenfalls zu veranlassen.

2. Molekulargenetische Diagnostik

Molekulargenetische Analysen im Rahmen der prädiktiven Diagnostik von hereditären Dispositionen für Krebserkrankungen erfordern die Einhaltung besonderer Qualitätskriterien, insbesondere der persönlichen Qualifikation des durchführenden Arztes. Soweit die Muster-Weiterbildungsordnung in der jeweils gültigen Fassung keine weiterbildungsrechtlichen Qualifikationen vorsieht, muß der verantwortliche Laborleiter mindestens zwei Jahre auf dem Gebiet molekulargenetischer Diagnostik genetisch bedingter Erkrankungen des Menschen tätig gewesen sein, davon mindestens ein Jahr in der Diagnostik hereditärer Krebserkrankungen. Im Laboratorium müssen die für die jeweilige molekulargenetische

Diagnostik relevanten Untersuchungstechniken entsprechend dem jeweiligen Stand der Wissenschaft zur Verfügung stehen. Für das Labor besteht die Verpflichtung zur Teilnahme an Maßnahmen zur Qualitätssicherung.

Die prädiktive Diagnostik bei einer Person mit erhöhtem Krebsrisiko setzt im Regelfall die vorherige Identifikation und Charakterisierung der ursächlichen genetischen Veränderung bei einem betroffenen Angehörigen voraus beziehungsweise erfordert die Kooperation mehrerer Familienangehöriger. Eine Diagnostik im molekulargenetischen Labor soll nur durchgeführt werden, wenn der anfordernde Arzt die Durchführung der Untersuchung schriftlich begründet hat.

Die Inanspruchnahme einer prädiktiven molekulargenetischen Diagnostik ist freiwillig. Voraussetzungen sind eine schriftliche Einverständniserklärung der Ratsuchenden sowie eine schriftliche Bestätigung der Ratsuchenden und beteiligten Ärzte über die vorab erfolgte Wahrnehmung des interdisziplinären Beratungsangebotes; dabei sollte auch vermerkt sein, welcher Arzt die Befundmitteilung übernehmen wird.

Der ausschließlich dem Arzt, der für die Befundmitteilung zuständig ist, mitgeteilte schriftliche Befund muß die relevanten Labordaten, den nach gültiger Nomenklatur definierten Genotyp, eine Interpretation und eine Stellungnahme zur klinischen Relevanz enthalten. Die für die Befunderhebung relevanten Untersuchungsmaterialien müssen so dokumentiert werden, daß eine spätere Überprüfung des Befundes stattfinden kann.

Informationen über das Testergebnis werden vom beratenden Arzt oder dem Labor an niemanden weitergegeben, es sei denn, der betreuende Arzt wird von der untersuchten Person schriftlich von der Schweigepflicht entbunden. Es ist im Einzelfall zu prüfen, ob sich die Entbindung von der Schweigepflicht konkret auf die aktuelle genetische Untersuchung bezieht und der Betreffende sich aller eventuellen Konsequenzen, zum Beispiel für andere Familienangehörige, bewußt ist.

Anhang:

Stand des Wissens

1. Einleitung

Epidemiologische Daten legen nahe, daß etwa 10 Prozent aller Krebserkrankungen auf eine erbliche Tumordisposition zurückzuführen sind. Seit vielen Jahren sind einige seltene autosomal-rezessiv erbliche Krankheiten bekannt, die mit einem erheblichen Tumor- beziehungsweise Krebsrisiko verbunden sind, zum Beispiel Ataxia teleangiectasia, Fanconi-Anämie, Bloom-Syndrom und Xeroderma pigmentosum. In jüngster Zeit sind die molekularen Grundlagen der Disposition für eine Reihe schon lange bekannter, autosomal-dominant erblicher Tumorerkrankungen weitgehend aufgeklärt worden. Außerdem konnten in den letzten Jahren bei zwei häufigen Krebsentitäten – dem Mammakarzinom und dem Kolonkarzinom – dominant erbliche Unterformen abgegrenzt und molekulargenetisch aufgeklärt werden. Dieser Erkenntnisgewinn und die Tatsache des dominanten Erbganges eröffnen entsprechenden Familien die Möglichkeit, Krebsdispositionen aufzudecken, bevor sich ein Tumor entwickelt hat. Diese neuen diagnostischen Möglichkeiten können grundsätzlich für die Krebsprävention genutzt werden.

Wenn das klinische Bild der Krebserkrankung bei einem Verwandten oder die Familienanamnese eine dominant erbliche Tumordisposition nahelegt, dann sind die Nachkommen eines Patienten als Personen mit erhöhtem Risiko anzusehen. Mit Hilfe molekulargenetischer Methoden ist es möglich, bei einem Patienten aus einer derartigen Familie die Mutation in dem entsprechenden Gen zu identifizieren, das zu einer Krebserkrankung disponiert (Keimbahnmutation). Die Identifikation der Keimbahnmutation bei einem Patienten eröffnet die Möglichkeit einer prädiktiven genetischen Diagnostik bei den gesunden Verwandten. Der Ausschluß der in einer Familie nachgewiesenen und für eine Krebsdisposition verantwortlichen Mutation bei einem Angehörigen kann für diesen eine

Tab: Beispiele für Erkrankungen als Folge einer genetischen Krebsdisposition

Erkrankung	Gen	Chromosom
Familiäres Retinoblastom	RB1	13q14
Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)	APC	5q21
Hereditäre Form kolorektaler Karzinome ohne Polyposis (HNPCC, Lynch-Syndrom)	MLH1 MSH2	3p21-23 2p16
Familiärer Brust-/Ovarialkrebs	BRCA1	17q21
Familiärer Brustkrebs	BRCA2	13q12
Li-Fraumeni-Syndrom	TP53	17p13
Multiple endokrine Neoplasie (MEN) Typ 1	MEN1	11q13
Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom, MEN Typ 2A und 2B	RET	10q11
Familiäres Melanom	CDKN2A (P16)	9p21
Neurofibromatose Typ 1	NF1	17q11
Neurofibromatose Typ 2	NF2	22q12
Gorlin-Syndrom, Basalzellkarzinom	PTCH	9q22
von Hippel-Lindau-Syndrom	VHL	3p26
Familiärer Wilms-Tumor	WT1	11p13

große Entlastung darstellen. Wenn die betreffende Keimbahnmutation bei einem gesunden Verwandten nachgewiesen ist, dann kann sich diese Person einem gezielten Krebsfrüherkennungs- und Vorsorgeprogramm unterziehen, damit bei Auftreten eines Tumors rechtzeitig medizinisch interveniert werden kann.

Die Aufklärung genetisch bedingter Tumor- beziehungsweise Krebsdispositionen eröffnet der Medizin eine völlig neue Dimension der Krankheitsprävention. Im Unterschied zu den Vorsorgeprogrammen der Krebsfrüherkennung in der Allgemeinbevölkerung können hier gezielt Personen mit einem besonderen Krebsrisiko identifiziert werden. Die neuen Möglichkeiten der prädiktiven genetischen Diagnostik stellen eine große Chance für Menschen aus entsprechenden Familien dar. Sie bedeuten für die gesamte Medizin aber auch ganz neue Anforderungen, da bei jeder der in Betracht kommenden Krebsdispositionen mehrere medizinische Disziplinen kooperieren sowie ethische, soziale und psychologische Aspekte besonders berücksichtigt werden müssen.

Die prädiktive Diagnostik kann trotz der prinzipiell großen Chancen der Krebsprävention zu erheblicher Beunruhigung Anlaß geben oder auch Ängste erzeugen. Deshalb muß jede prädiktive Diagnostik mit großer Umsicht und Verantwortung durchgeführt werden. Sie muß insbesondere in ein umfassendes Beratungskonzept der Patienten und Personen mit erhöhtem Krebsrisiko eingebettet sein.

Im folgenden werden die gegenwärtigen Kenntnisse über die Krankheiten mit genetischer Krebsdisposition sowie die sich daraus ableitenden Möglichkeiten und Erfordernisse der Krebsprävention umrissen.

2. Epidemiologie und Grundlagen der Krebsentstehung

Jede Krebserkrankung resultiert aus der Akkumulation von Läsionen in sogenannten Tumorgenen, von denen bereits über 150 identifiziert wurden. Deren Produkte gehören zu einer heterogenen Gruppe von positiven und negativen Regulatoren der normalen Zellproliferation, Gewebedifferenzierung und Apoptose und repräsentieren somit ein komplexes Netzwerk inter- und intrazellulärer Kommunikationsprozesse. Tumorgene werden meist in zwei Klassen unterteilt. Bei den Onkogenen können Mutationen zur Synthese strukturell veränderter oder fehlregulierter Proteine führen, wobei meist nur eines der beiden Allele einer Zelle verändert ist. Bei den Tumorsuppressor-Genen führt erst die Störung beider Genkopien einer Zelle zum Verlust des entsprechenden Proteins und damit zum Kontrollverlust über andere Gene. Die allermeisten Krebserkrankungen entstehen somatisch durch die Anhäufung von genetischen Veränderungen, die schließlich im Kontext einer Zelle nicht mehr kompensiert werden können und dann zur malignen Transformation und Tumorentwicklung führen.

Die erblichen Krebsformen stellen keine monogenen Erkrankungen im eigentlichen Wortsinn dar. Vielmehr wird quasi als Hypothek eine bestimmte

genetische Läsion über die Keimbahn an alle Zellen des Embryos weitergegeben; dies kann – abhängig vom betroffenen Genprodukt und seiner Funktion im Gewebeverband – zu einer vorzeitigen Entwicklung von Neoplasien führen. Häufig disponieren Keimbahnmutationen von Tumorgenen zur Entwicklung mehrerer Krebsformen, aber auch zu anderweitigen Störungen der Gewebedifferenzierung. Die meisten erblichen Tumoren werden durch Störungen von Tumorsuppressor-Genen charakterisiert. Die Veränderung nur eines Allels würde aber noch nicht zum Funktionsausfall des Genproduktes und auch nicht zur Tumorentwicklung führen. Statistisch gesehen haben entsprechende Genträger jedoch ein hohes Risiko, daß auch das zweite Allel durch eine somatische Mutation seine Funktion verliert und damit einer malignen Transformation der Weg bereitet wird. Somit liegt klinisch gesehen eine dominante Disposition zur Tumorentstehung vor. Auf zellulärer Ebene handelt es sich um eine rezessive Genwirkung. Hereditäre Krebserkrankungen zeigen erhebliche Variabilität hinsichtlich des Manifestationsalters und des Krankheitsspektrums und bieten eine für die Beratung, Diagnostik, Prävention und Therapie komplexe Problematik. Für einige dieser hereditären Krebserkrankungen existieren nach prädiktiver Genanalyse bereits überzeugende präventive beziehungsweise therapeutische Konzepte. Dies gilt etwa für das familiäre Retinoblastom, die familiäre adenomatöse Polyposis oder auch die multiple endokrine Neoplasie (MEN2). Zu anderen Fällen, wie familiären For-

men des Mamma- und Ovarialkarzinoms, werden entsprechende interdisziplinäre Betreuungsangebote derzeit weltweit erarbeitet. Zu beachten ist auch, daß wegen der relativen Häufigkeit von Krebserkrankungen in der Bevölkerung mehrere betroffene Mitglieder in einer Familie noch nicht eine autosomal dominant vererbte Tumordisposition beweisen.

Einige für die prädiktive Tumordiagnostik relevante Gene und Krankheiten sind beispielhaft in der Tabelle aufgeführt. Die Klonierung einer Reihe weiterer Gene, die zu häufigen Tumorformen, wie zum Beispiel dem Prostatakarzinom, disponieren, kann in Kürze erwartet werden. Viele der genannten Gene spielen auch bei der Entstehung spontaner Krebserkrankungen eine wichtige Rolle; dies gilt insbesondere für die Tumorsuppressor-Gene TP53 und P16. Andere Mutationen, beispielsweise im BRCA1-Gen, werden vorzugsweise bei hereditären Tumorentitäten beobachtet. Einige paradigmatische Krankheitsbilder werden nachfolgend angesprochen.

2.1 Retinoblastom

Der Prototyp einer erblichen Tumorerkrankung ist das Retinoblastom, das mit einer Häufigkeit von etwa 1:20 000 Neugeborene vorkommt. Diese Augentumoren treten zu 60 Prozent sporadisch auf und sind dann in der Regel auf ein Auge beschränkt (somatische Mutationen), während die 40 Prozent erblichen Tumoren meist bilateral und multifokal entstehen. Allerdings weisen nur 10 Prozent der Kinder eine positive Familienanamnese auf, bei den anderen Patienten mit hereditärem Retinoblastom sind die Mutationen spontan in den Keimzellen meist des Vaters entstanden. Bei der erblichen Form gelangt ein verändertes Allel des RB1-Gens über die Keimbahn in alle Zellen, also auch in alle Retinoblasten eines Patienten. Ein Augentumor entwickelt sich in dieser prädisponierten Retina immer dann, wenn auch das zweite RB1-Allel eines Retinoblasten seine Funktion verliert. Dies tritt bei 90 Prozent der Anlageträger vor dem vierten Lebensjahr ein. Bei der sporadischen Form führen hingegen erst zwei unabhängige somatische Ereignisse zum Funktionsverlust beider Allele eines

Retinoblasten.

Die Kenntnis des RB1-Status eines Kindes ist bei familiärem Retinoblastom von großer klinischer Bedeutung. Findet sich bei einer unmittelbar postnatal durchgeführten Analyse kein Hinweis auf eine Keimbahnmutation, so können dem Kind in der Folgezeit wiederholte ophthalmologische Untersuchungen in Vollnarkose erspart werden. Andererseits können Anlageträger so engmaschig kontrolliert werden, daß ein Tumor rechtzeitig erkannt wird, so daß eine Therapie in der Regel unter Erhalt des Sehvermögens möglich ist.

Bei RB1-Keimbahnmutationen beschränkt sich das Risiko zur Entwicklung eines Retinoblastoms auf die ersten Lebensjahre. Allerdings besteht ein zusätzliches Risiko von etwa 40 Prozent, bis zum dritten Lebensjahrzehnt an einem weiteren Malignom zu erkranken (zum Beispiel Osteosarkom oder Weichteilsarkom), insbesondere wenn im Rahmen der Retinoblastomtherapie eine Bestrahlung erforderlich geworden war.

2.2 Erbliche kolorektale Karzinome

Das kolorektale Karzinom ist eine der häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. So erkranken jährlich etwa 50 000 Personen neu an diesem Krebs, wobei etwa 7 Prozent der Patienten jünger als 50 Jahre sind. Kolorektale Karzinome treten bei 1 von 20 Personen unserer Bevölkerung auf, davon der größte Teil sporadisch. Man schätzt jedoch, daß bis zu 10 Prozent der Erkrankungen auf einer genetischen Disposition beruhen.

Der **erbliche Dickdarmkrebs ohne Polyposis** (HNPCC, hereditary nonpolyposis colorectal cancer) ist die häufigste Erkrankungsform unter den erblichen kolorektalen Karzinomen. HNPCC ist durch relativ frühe Erstmanifestation von Tumoren charakterisiert, von denen zwei Drittel proximal der linken Flexur lokalisiert sind. Darüber hinaus treten in HNPCC-Familien überdurchschnittlich häufig weitere Karzinome auf, insbesondere des Endometriums. Die autosomal dominant vererbte Tumordisposition bei HNPCC basiert auf einer Störung im DNA-Mis-

match-Repair-System, an dem mehrere Gene beteiligt sind; fünf von ihnen wurden bereits kloniert. In etwa 70 Prozent der Fälle liegt eine Mutation in den Genen MSH2 oder MLH1 vor. Der Ausfall dieses DNA-Reparatursystems begünstigt die Akkumulation von Replikationsfehlern, die sich im Tumor als Mikrosatelliteninstabilität nachweisen lassen. Es wird geschätzt, daß etwa 4 Prozent aller kolorektalen Karzinome auf Mutationen in HNPCC-Genen basieren, entsprechend etwa 2 000 Neuerkrankungen jährlich.

Die **familiäre adenomatöse Polyposis** (FAP) basiert auf Mutationen im APC-Gen. Sie tritt mit 1 auf 10 000 Einwohner relativ selten auf und wird für höchstens 1 Prozent aller kolorektalen Karzinome bei jährlich wenigen hundert Neuerkrankungen in Deutschland verantwortlich gemacht. Diese Erkrankung ist durch das Auftreten von Hunderten bis Tausenden von Polypen im gesamten Dickdarmbereich gekennzeichnet, die unbehandelt praktisch immer – durchschnittlich im vierten Lebensjahrzehnt – in eine Krebsgeschwulst übergehen. Eine molekulargenetische Analyse des APC-Gens oder im Bedarfsfall eine indirekte Genotypdiagnostik kann Anlageträger betroffener Familien frühzeitig erkennen und einem gezielten Vorsorgeprogramm zuführen, das letztendlich durch eine rechtzeitige chirurgische Entfernung des Dickdarms im Adoleszenten- beziehungsweise jungen Erwachsenenalter der Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms zuvorkommt. Die FAP weist auch eine ganze Reihe von Manifestationen außerhalb des Kolons auf, wie etwa Netzhautveränderungen (CHRPE), Osteome, Zahnanomalien oder Epidermoid-Zysten und ein erhöhtes Risiko für ein Hepatoblastom im Kleinkindesalter. Die zur malignen Transformation neigenden Adenome der Papilla Vateri und insbesondere die Desmoid-Tumoren können erhebliche klinische Probleme bereiten.

2.3 Erbliches Mammakarzinom und Ovarialkarzinom

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung und Krebs-Todesursache bei Frauen in Deutschland: jährlich erkranken etwa 43 000 Frauen, 6 Prozent der Patientinnen sind jünger als 40 Jahre. In der Allgemeinbevölkerung beträgt das kumulative Risiko bis zum 75. Lebensjahr etwa 7 Prozent; das entspricht dem Auftreten bei 1 von 14 Frauen. Das Ovarialkarzinom ist die fünfthäufigste Krebs-Todesursache bei Frauen in Deutschland. Jährlich erkranken etwa 8 000 Frauen neu an diesem Tumor, das heißt 1 von 100 Frauen entwickelt bis zum 75. Lebensjahr ein Ovarialkarzinom.

Epidemiologische Daten machen wahrscheinlich, daß etwa 5 Prozent aller Brustkrebs-Erkrankungen auf ein dominant erbliches Gen zurückzuführen sind. Das entspricht in Deutschland jährlich etwa 2 200 erblich bedingten Mammakarzinomfällen, die durch ein relativ frühes Erkrankungsalter mit häufigerem Auftreten bilateraler Karzinome charakterisiert sind. Für das erbliche Mammakarzinom sind zwei disponierende Gene, BRCA (Breast Carcinoma) 1 und 2, bekannt. Frauen mit einer Keimbahnmutation im BRCA1-Gen scheinen ein sehr hohes Risiko zu besitzen, im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken, etwa 85 Prozent bis zum Alter von 70 Jahren. Für diese Frauen ergibt sich zudem ein Risiko von bis zu 60 Prozent, an Ovarialkrebs zu erkranken. Mutationen im BRCA2-Gen könnten mit einem ähnlich hohen Risiko für Brustkrebs verbunden sein; das Risiko für Ovarialkarzinome ist in diesem Fall weniger stark ausgeprägt als bei BRCA1-Mutationen. Auch männliche Träger von BRCA2-Mutationen zeigen ein erhöhtes Risiko, Brustkrebs zu entwickeln: etwa 5 Prozent bis zum Alter von 70 Jahren. Mutationen in den BRCA1- und BRCA2-Genen sind außerdem mit erhöhten Risiken für Karzinome anderer Organe wie Kolon, Pankreas und Prostata verbunden. Das tatsächliche Risiko für Krebserkrankungen der Brust, des Ovars und anderer Organe, das Träger von BRCA1- und BRCA2-Keimbahnmutationen haben, muß jedoch erst noch ermittelt werden. Neuere Untersu-

chungen sprechen dafür, daß die Erkrankungsrisiken, die aus der Untersuchung von Familien mit vielen Erkrankten abgeleitet wurden, zu hoch angesetzt sind.

Es wird geschätzt, daß das BRCA1-Gen an bis zu 2 Prozent der Brustkrebsfälle in der Bevölkerung beteiligt und damit für circa ein Drittel der erblichen Form des Brustkrebses verantwortlich ist. Das BRCA1-Gen könnte für 2 bis 3 Prozent aller Ovarialkrebserkrankungen und möglicherweise zwei Drittel der erblichen Form des Ovarialkrebses verantwortlich sein. Anders ausgedrückt ergäbe dies für Deutschland, daß pro Jahr etwa 700 neu erkrankte Patientinnen mit Mammakarzinom beziehungsweise 250 mit Ovarialkarzinom vererbte Mutationen im BRCA1-Gen aufweisen würden. Keimbahnmutationen im BRCA2-Gen werden für etwa 35 Prozent der Familien mit mehreren früh auftretenden Mammakarzinomen verantwortlich gemacht. Daher könnten pro Jahr weitere 700 neu erkrankte Patientinnen Keimbahnmutationen im BRCA2-Gen zeigen.

Studien zur klinisch-prognostischen Relevanz einer bestimmten Keimbahnmutation in den BRCA1- beziehungsweise BRCA2-Genen (Genotyp-Phänotyp-Korrelation) stehen noch ganz am Anfang. Schon heute deuten sich jedoch große Unterschiede im klinischen Verlauf in Abhängigkeit vom individuellen Mutationsstatus an. Es muß jedoch betont werden, daß präventive, diagnostische und therapeutische Optionen für familiäre Formen des Brust- und Ovarialkrebses erst noch durch wohldefinierte, interdisziplinäre Studienkonzepte auf ihren Stellenwert hin überprüft werden müssen.

2.4 Familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinome und multiple endokrine Neoplasie Typ 2

Mutationen im RET-Gen charakterisieren hereditäre Formen des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Diese treten abhängig von der spezifischen Art der Mutation entweder isoliert als familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinome (FMTC) oder bei multipler endokriner Neoplasie (MEN) Typ 2 auf. Bei Patienten mit MEN Typ 2A kann sich zu-

sätzlich ein Phäochromozytom und ein Hyperparathyreoidismus entwickeln. Der insgesamt seltenere, aber klinisch aggressivere Typ 2B manifestiert sich außer im Auftreten von medullären Schilddrüsenkarzinomen und Phäochromozytomen noch durch Schleimhautneurome, eine intestinale Ganglioneuromatose und einen marfanoiden Habitus. Das RET-Gen kodiert einen Rezeptor mit Tyrosinkinaseaktivität. Beim MEN Typ 2 kommt es zur Liganden-unabhängigen, konstitutiven Aktivierung des Rezeptors entweder durch verschiedene Mutationen in der cysteinreichen extrazellulären Domäne (Typ 2A, FMTC) oder durch Mutation von Codon 918 in der intrazellulären Kinasedomäne (Typ 2B).

Dieser Pathomechanismus der Fehlregulation des RET-Rezeptors durch Mutation eines Allels im Sinne einer Onkogenaktivierung unterscheidet sich von anderen Formen erblicher Tumordisposition, bei denen es zum Funktionsverlust eines von einem Tumorsuppressor-Gen kodierten Proteins kommt. RET-Mutationen, die zu einem Funktionsverlust dieses Rezeptors führen, bedingen ein gänzlich anderes Krankheitsbild, nämlich eine autosomal dominant vererbte Form des Megacolon congenitum (Morbus Hirschsprung).

Etwa 70 Prozent der Anlageträger entwickeln beim MEN Typ 2 im Laufe ihres Lebens ein klinisch manifestes Schilddrüsenkarzinom, zumeist im zweiten Lebensjahrzehnt. Aber auch im Kleinkindesalter können bereits metastasierende Schilddrüsenkarzinome auftreten, insbesondere beim Typ 2B. Eine prädiktive RET-Analyse eröffnet hier für Anlageträger die Möglichkeit einer prophylaktischen Thyreoidektomie im dritten bis sechsten Lebensjahr, während nicht betroffene Familienmitglieder an bisher üblichen, regelmäßigen Kontrolluntersuchungen (Pentagastrintest, Kalzium/Katecholaminbestimmung) nicht mehr teilzunehmen brauchen.

2.5 Erbliche maligne Melanome

Jährlich erkranken etwa 7 000 Menschen in Deutschland an einem malignen Melanom der Haut. Der Anteil genetisch bedingter Melanome liegt bei

5 bis 10 Prozent. Das entspricht jährlich etwa 500 Neuerkrankungen. Man geht davon aus, daß bis zu 40 Prozent der autosomal dominant vererbten Melanome auf eine Mutation im CDKN2A-Gen (auch P16 genannt) zurückgeführt werden können, wobei entsprechende Anlageträger zusätzlich ein deutlich erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome aufweisen.

2.6 Von Hippel-Lindau-Syndrom

Das von Hippel-Lindau-(VHL-)Syndrom ist eine autosomal dominante Erkrankung mit einer Inzidenz von 1:36 000 Lebendgeburten pro Jahr. Es geht typischerweise mit retinalen Angiomen, zentralnervösen Hämangioblastomen, Nierenzellkarzinomen und Phäochromozytomen einher. Multizystische Veränderungen der Nieren sowie des Pankreas und des Nebenhodens sind charakteristisch. Das Erstmanifestationsalter ist organabhängig und liegt im Mittel zwischen dem 25. Lebensjahr für das kapilläre Hämangiom der Retina und dem 33. Lebensjahr für das Nierenzellkarzinom. 15 bis 55 Prozent der VHL-Patienten sterben an einem Nierenzellkarzinom. An ein VHL-Syndrom sollte bei Vorliegen einer oder mehrerer typischer Organmanifestationen auch ohne entsprechende Familienanamnese dann gedacht werden, wenn der Tumor in einem deutlich jüngeren als dem für die Allgemeinbevölkerung angegebenen Alter auftritt oder die Tumoren multifokal, bei Phäochromozytomen und Nierenzellkarzinomen auch bilateral auftreten. Bei einem neu diagnostizierten zentralnervösen Hämangioblastom sollte immer nach weiteren VHL-typischen Läsionen gesucht werden. Mit der Isolierung und Klonierung des VHL-Gens steht durch die Möglichkeit des Mutationsnachweises in diesem Gen die direkte DNA-Diagnostik zur Verfügung. Bei 63 bis 81 Prozent betroffener Familien wurden Keimbahnmutationen nachgewiesen, wobei bisher über 130 verschiedene Mutationen identifiziert wurden. Bemerkenswert ist eine Korrelation zwischen bestimmten VHL-Keimbahnmutationen und dem klinischen Phänotyp der Erkrankung, die zu einer neuen klinischen Einteilung des VHL-Syndroms in einen Typ 1 (ohne Phäochromozytom) und einen Typ 2 (mit Phäochromozytom) führte. Bestimmten Mutationen läßt sich ein

erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Nierenzellkarzinomen zuordnen. Neben der chirurgischen Behandlung der zentralnervösen Tumoren, der bei entsprechender Indikationsstellung Priorität zukommt, ist die frühzeitige Erkennung eines Nierenzellkarzinoms und dessen operative Behandlung von entscheidender prognostischer Bedeutung. Es wird heute der organerhaltenden Nierentumorchirurgie wenn immer möglich der Vorzug gegeben. Anschließend sind engmaschige Nachsorgeuntersuchungen dringend erforderlich.

2.7 Li-Fraumeni-Syndrom

Dieses sehr seltene Krankheitsbild basiert überwiegend auf Defekten des TP53-Tumorsuppressor-Gens. Anlageträger besitzen ein 50prozentiges Risiko, bereits im Alter von 30 Jahren an ganz verschiedenen Neoplasien, wie Weichteilsarkomen, Hirntumoren, Brustkrebs, Osteosarkomen oder Leukämien, zu erkranken. Diese Krankheit verdeutlicht in besonderer Weise einen Problemkreis, der bei der prädiktiven Diagnostik auftreten kann: Die Entwicklung von Vorsorgeprogrammen für Anlageträger ist angesichts der Tatsache, daß der Zeitpunkt des Krankheitsausbruches auch innerhalb einer Familie stark variiert und zudem ganz unterschiedliche Gewebe betroffen sein können, sehr schwierig.

Mitglieder der Kommission

Redaktionskomitee

- Prof. Dr. med. K.-D. Bachmann, Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer, Münster (federführend)
- Prof. Dr. med. Claus R. Bartram, Direktor des Instituts für Human-genetik der Universität Heidelberg
- Dr. sc. hum. Jenny Chang-Claude, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
- Prof. Dr. phil. Dr. med. habil. Christa Fonatsch, Vorstand des Instituts für Medizinische Biologie der Medizinischen Fakultät der Universität Wien
- Prof. Dr. med. Peter Propping, Direktor des Instituts für Human-genetik der Universität Bonn

Korrespondenzadresse

Wissenschaftlicher Beirat
der Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Straße
150931 Köln

Anmerkung

* Fachärzte mit der Zusatzbezeichnung „Medizinische Genetik“, welche die aufgeführten speziellen Qualifikationen nachweisen, dürfen ebenfalls die genetische Beratung durchführen.

Folgende Fachgesellschaften, Berufsverbände, Vereinigungen, Bundesministerien waren durch offiziell benannte Mitglieder vertreten:

Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie
Priv.-Doz. Dr. med. Beckmann

Berufsverband der Ärzte für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Priv.-Doz. Dr. med. Nentwich

Berufsverband der Ärzte für Orthopädie
Priv.-Doz. Dr. med. Wagner

Berufsverband der Deutschen Chirurgen
Prof. Dr. med. Heitland

Berufsverband Deutscher Endokrinologen
Prof. Dr. med. Prof. bio. hc. Hesch

Berufsverband Deutscher Pathologen
Prof. Dr. med. Mittermayer

Berufsverband der Frauenärzte
Dr. med. Kock

Berufsverband Medizinische Genetik
Prof. Dr. med. Schmidtke

Bundesministerium für Gesundheit
Dr. med. G. Hundsdörfer

Deutsche Dermatologische Gesellschaft
Prof. Dr. med. Rürger

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
Prof. Dr. med. Schackert

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Höppner

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Priv.-Doz. Dr. med. Beckmann

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
Prof. Dr. med. Bartram

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
Prof. Dr. med. Bartram

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
Prof. Dr. med. Bartram

Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie
Priv.-Doz. Dr. med. von Schweinitz

Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Prof. Dr. med. Kulozik

Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie
Prof. Dr. med. Deufel

Deutsche Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin
Prof. Dr. med. Deufel

Deutsche Gesellschaft für Neurologie
Priv.-Doz. Dr. med. Gasser

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie
Dr. med. Hoffmann

Deutsche Gesellschaft für Pathologie
Prof. Dr. med. Höfler,
Prof. Dr. med. Mittermayer

Deutsche Gesellschaft für Urologie
Priv.-Doz. Dr. med. Wullich

Deutsche Krebsgesellschaft
Prof. Dr. med. von Knebel Doeberitz

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
Prof. Dr. med. Lorenz

Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern
Prof. Dr. med. Matek

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Prof. Dr. med. Kulozik

Kassenärztliche Bundesvereinigung
Jens Wetter

Österreichische Gesellschaft für Humangenetik
Prof. Dr. phil. Dr. med. habil. Fonatsch

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurogenetik (DGNG e.V.)

5. Workshop „Neurogenetik in Deutschland“

Freiburg/Brsg., 22.–24.10.98

Termine

22.10.98, 18.30h
Mitgliederversammlung der DGNG
22.10.98, 20.00h
Eröffnungsvortrag J.-L. Mandel

Themen

Triplet-repeat-Erkrankungen (M. Huntington, autosomal dominante spinocerebelläre Ataxien; fragiles X-Syndrom), neuronale Ceroid Lipofuscinosen, Dystonie, Lissenkephalie, Genetik psychiatrischer Erkrankungen, Epilepsie, transgene Mausmodelle für neurogenetische Erkrankungen.

Eingeladene Sprecher

S.E. Antonarakis, S.F. Berkovic, X.O. Breakfield, S.W. Davies, J.-L. Mandel, B.A. Oostra, H.T. Orr, L. Peltonen, O. Steinlein, E.E. Wanker, A. Wynshaw-Boris.

Abstracts

Registrierte Workshop-Teilnehmer werden gebeten, bis zum 15.8.98 eigene Beiträge anzumelden, die als Poster oder als freie mündliche Vorträge präsentiert werden.

Teilnahmegebühren

80,- DM für Mitglieder der DGNG, 120,- DM für Nicht-Mitglieder der DGNG. Workshop-Paket (inkl. Unterkunft und Verpflegung) bei Registrierung vor dem 15.9.98: 190,- bis 250,- DM für Mitglieder der DGNG, 230,- bis 290,- DM für Nicht-Mitglieder der DGNG.

Der Workshop wird in englischer Sprache stattfinden. Das endgültige Programm und die Abstracts werden im Heft 3/98 der medizinischen **genetik** veröffentlicht und können über das Internet bezogen werden.

Organisationskomitee

G. B. Landwehrmeyer, R. Korinthenberg, C.H. Lücking, D. Morris-Rosendahl, U. Wolf

Informationen und Anmeldung über:

www.ukl.uni-freiburg.de/neurozen/nlo/neurogen/index.htm
(enthält ein auf den neuesten Stand gebrachtes wissenschaftliches Programm und ermöglicht den Bezug von Anmelde- und Abstractformularen)

oder

G.B. Landwehrmeyer / W. Vasold,
Neurologische Universitätsklinik Freiburg,
Neurozentrum
Breisacherstr. 64,
D-79106 Freiburg.
Tel: 0761-270-5404
Fax: 0761-270-5390
landwehr@sun1.ukl.uni-freiburg.de