

# Zur Theorie der Krankheit – Gedanken zum Phänotyp im Zeitalter der Genomforschung

Hansjakob Müller, Abteilung Medizinische Genetik UKBB, Universität Basel

## Zusammenfassung

Die Genomforschung erlaubt eine immer präzisere Charakterisierung des Genotyps. Wie steht es aber um den Phänotyp, wie er sich im ärztlichen Alltag zeigt, um die Wahrnehmung von Krankheit? Zweifelsohne lassen sich mit den neuen naturwissenschaftlichen Methoden körperliche Zeichen einer Krankheit im multizellulären menschlichen Organismus immer präziser erfassen und beschreiben. Wird man damit dem Kranksein des Patienten, dies gerade auch im Hinblick auf den Erfolg medizinischen Handelns gerecht? Krankheiten sind Konstrukte aus medizinischen Befunden, technischen Untersuchungsmöglichkeiten und sozialen Wertungen. Letztere unterscheiden sich in den westeuropäischen Ländern beachtlich. In diesem kurzen Assay werden Aspekte der Komplexität des Phänotyps menschlicher Krankheiten aufgezeigt, die bei den grossen Erwartungen in die Pharmakogenomik leicht übersehen werden könnten.

## Schlüsselwörter

Genomik, Genotyp, Phänotyp, Definitionen menschlicher Krankheiten, Medizin und Kultur, komplexe Krankheitsbilder

## Summary

Genomics allows more and more a precise characterisation of the genotype. How is the situation with the phenotype? Unquestionably, signs of diseases can also be identified and described with more precision using the new scientific methodologies in the multicellular human organism. However, this is insufficient to comprehend the disease phenotype with respect to successful medical interventions. Disease is a complex construct of medical findings greatly influenced by the availability of investigative techniques and importantly of social values. The latter differ considerably among European countries. In this article aspects of the complexity of the disease phenotype are discussed which can easily be overlooked by the great expectations concerning pharmacogenomics.

## Keywords

Genomics, genotype, phenotype, definition of human diseases, medicine and culture, complex disorders

## Einleitung

Es ist das anerkannte Ziel der Schulmedizin, die Ursache einer Krankheit möglichst präzise zu ermitteln, um darauf basierend eine gezielte Behandlung anbieten zu können. Genomforschung, die Entschlüsselung unseres Erbgutes und die Analyse der Genfunktion ausgehend von der Genstruktur eröffnen dazu grundlegend neue Möglichkeiten mindestens für jene Krankheitsformen, bei deren Entstehung die Veranlagung eine entscheidende oder zumindest bedeutungsvolle Rolle spielt. Zudem steht heute Pharmakogenomik im Zentrum des therapeutischen Fortschrittsdenkens. Man will Polymorphismen oder Mutationen im Genom feststellen, aufgrund derer sich die individuelle Reaktionsweise auf bestimmte Medikamente voraussagen lässt. In den vergangenen Jahren haben wir über den Aufbau eukaryotischer Gene, über die Umsetzung der in ihnen enthaltenen Informationen in den Aufbau von Eiweissen, über die allelische Diversität und über genetische Heterogenität viel gelernt (Wolf, 1997). Wie steht es aber um unser Wissen über Genotyp-Phänotyp-Korrelationen (Johannsen, 1909) in der Medizin, um unser Verständnis für Auswirkungen von pathogenen Mutationen auf den ganzen Menschen, nicht nur auf dessen Zellen und Organe? In diesem kurzen Assay werden dazu einige Überlegungen aus der Optik eines der Schulmedizin verpflichteten Humangenetikern angestellt. Dies geschieht im Hinblick auf die Gefahr eines Reduktionismus in der Wahrnehmung der Komplexität des Krankheitsphänotyps, ausgelöst durch überzogene Erwartungen in eine „personalized medicine“ dank Pharmakogenomik.

## Was heisst „Krankheit“?

Es ist schwierig, Gesundheit und Krankheit allgemeinverbindlich zu definieren. Gesundheit fühlt man ja kaum. Sie wird als etwas Selbstver-

ständliches akzeptiert und erst dann realisiert, wenn man sie verloren hat, eben krank geworden ist. In theoretischen und empirischen Untersuchungen werden mit Gesundheit subjektive Eigenschaften wie Leistungs- und Funktionsfähigkeit, Störungsfreiheit, Kreativität und Flexibilität, Wohlbefinden etc. assoziiert (Himmel, 2001). Für den Versuch, Krankheit zu beschreiben, gibt es verschiedene Ansätze: ein medizinhistorischer, ein mehr naturwissenschaftlich-theoretischer oder ein eher praktisch-klinischer. In den letztern fliessen auch biopsychosoziale Vorstellungen, respektive psychoanalytische Aspekte mitein (Wylder et al., 2000). Krankheit ist bereits auf naturwissenschaftlicher Ebene schwer objektivierbar. Mit anerkannten pathologisch-anatomischen und pathophysiologischen Diagnostikverfahren und zunehmend dank Proteomics lassen sich auf verschiedenen Ebenen in der Organisation unseres multizellulären Organismus Auswirkungen pathogener Mutationen immer konkreter erfassen. Aber schon „Proteomics“ ist ein Begriff mit unterschiedlicher Auslegung, was unweigerlich Konsequenzen für die jeweilige Erfassung des Phänotyps hat. Die Biochemiker interessieren sich primär für die dreidimensionale Struktur und die Substrat-Spezifität eines abnormen Eiweisses, die Zellbiologen für dessen intrazelluläre Lokalisation, den Wirkungsort, die Genetiker für das dadurch beeinträchtigte Stoffwechselsystem oder die Physiologen für dessen Auswirkungen auf das betroffene Organ. Die jeweilige Theorie über die funktionellen Konsequenzen der Mutation ein einzelnen Gens ist zudem eng mit der Sprache verknüpft, mit der diese beschrieben werden (Benner und Gaucher, 2001). Krankheit – vielleicht weniger ausgeprägt bei den monokausalen, als vielmehr bei den häufigen multifaktoriell verursachten – ist ein Konstrukt. Diese setzt sich aus medizinischen Befunden, aus den zu deren Erhebung verfügbaren Untersuchungsverfahren sowie auch aus der Wahrnehmung und Wertung der einzelnen Symptome zusammen. Letzteres wird durch verschiedenartige Einflüsse mitbestimmt.

Die Wahrnehmung einheitlich erscheinender Krankheiten, auch monogenetischer, durch die Patienten und ihre Angehörigen ist sehr subjektiv und variiert häufig schon zwischen den Angehörigen einer einzelnen Familie. Dies ist einer der Hauptgründe, der gegen das Erstellen der immer wieder geforderten Liste von Erbkrankheiten spricht, für die eine pränatale Diagnostik erlaubt wäre (Müller, 1999). Krankheit bedeutet eben nicht einfach Kranksein, Sich-krank-fühlen. Bestimmte Krankheitsmanifestationen können zudem eine einzelne Person in verschiedenen Lebensphasen ganz unterschiedlich belasten. So ist eine Hautkrankheit für eine junge Frau nach der Pubertät, wenn es um die Partnersuche geht, enorm bedrückend. Später, wenn sie einen Mann gefunden hat, der mit ihren Gesundheitsproblemen gut zurecht kommt, sieht wieder alles anders aus. Gerade, was Behinderung bedeutet, wird sehr unterschiedlich empfunden. Für einzelne gehört schon eine leichte Schulleistungsschwäche dazu. Behinderte können ganz andere Sichten deutlich machen, wenn z.B. Vertreter von Gehörlosengruppierungen in der Taubheit nicht eine Behinderung, sondern den Ausdruck einer kulturellen Identität sehen, sich daher ebenfalls betroffene Nachkommen wünschen und für dieses Ziel eine pränatalen Diagnostik erwägen (Davies, 2001).

Die Relativität des Krankheitsphänotyps wird offensichtlich, wenn man nur schon die westeuropäischen Länder im Hinblick auf Wertungen von Krankheitssymptomen sowie von jeweils angewandten Handlungs- und Behandlungsmustern miteinander vergleicht. Das Durchsetzungsvermögen des Englischen als Fachsprache sowie die Verfügbarkeit internationaler medizinischer sowie genetischer Datenbanken lassen zwar eine zunehmende Internationalisierung der hochwissenschaftlichen akademischen Medizin erwarten. Im ärztlichen Praxis-Alltag, wo die individuellen Probleme und Bedürfnisse der Patienten mehr im Vordergrund stehen und wo bei der klinischen Untersuchung oft keine objektifizierbaren, schwerwiegenden Befunde erhoben werden können, sieht es anders aus. Der Einfluss sprachlicher,

sozialer und kultureller Faktoren macht sich in den nationalen Gesundheitssystemen immer und überall, bei der ärztlichen Denkweise, beim diagnostischen Vorgehen, bei der Wahrnehmung von Symptomen, beim Behandlungsangebot, bei der Wahl der Verabreichungsform der Medikamente (Pillen, Zäpfchen oder Spritzen), selbst bei der Finanzierung durch Krankenkassen bemerkbar. So zeichnet sich in Europa eine recht eindrückliche medizinische Länderkarte ab (Payer, 1988). Drei Hauptkulturbereiche fallen dabei auf. Sie werden durch die romanisch-sprachigen (Frankreich, Italien, Spanien), die deutschsprachigen (Deutschland, Osterreich, Teile der Schweiz) und die anglosächsischen (England) Länder repräsentiert. Während sich die nordischen (Dänemark, Schweden, Finnland, Norwegen) früher medizinisch eher nach Deutschland orientierten, richten sie sich heute mehr nach England und den USA aus. Franzosen sprechen gerne von der Leber („crise de foie“). Die Deutschen machen das Herz für Abgespanntheit oder Erschöpfung („latente Herzinsuffizienz“) verantwortlich und verschreiben, respektive nehmen – autoritätsgläubiger – mehr Medikamente und diese häufiger gleichzeitig ein. In England hat die Verdauung („stomach troubles“) grosse Aufmerksamkeit. Von Patienten wird dort allgemein mehr Selbstbeherrschung als anderswo erwartet.

#### **Anmerkungen zur Medizin im Zeitalter der Genomforschung**

Die medizinisch-genetische Diagnostik eröffnet in den letzten Jahren die Möglichkeit, auch Krankheitsveranlagungen für häufige Krebs-, Herz-Kreislauf- oder Geisteskrankheiten bei einer Person zu erkennen, bevor sich diese phänotypisch, also klinisch manifestieren konnten. Die Identifikation von Personen, die zwar noch nicht krank sind, also keinen Krankheitsphänotyp haben, jedoch wegen ihrer Prädisposition einer ärztlichen Betreuung und oft schon Behandlung bedürfen, ist eine der besonderen Herausforderungen der heutigen Medizin (Müller, 1993). Da über Penetranz und Expressivität der für diese Veranlagungen verantwortlichen Gene, respektive über die Mechanismen, die

diesen genetischen Phänomen zugrunde liegen, noch wenig bekannt ist, lässt sich eine verlässliche individuelle Risikoprognose über den Zeitpunkt und die Form des Krankheitsausbruchs beim Nachweis einer umschriebenen Prädisposition meist nicht stellen. Die Unsicherheit zwischen der Bedeutung der erhobenen Daten und den daraus zu ziehenden Konsequenzen macht die Medizin im Bereich der vorausschauenden Diagnostik noch recht subjektiv. Dies dürfte – wenn vielleicht auch in geringerem Masse – für pharmakogenetische Eigenschaften zutreffen. Ueber die psychologische Situation und über den richtigen Umgang mit den neuen Kategorien von Patienten, bei denen entweder bei entsprechender Veranlagung noch keine klinischen Krankheitszeichen vorliegen oder die wegen den Ergebnissen eines pharmakogenetischen Tests anders behandelt werden müssen, verfügen wir vorerst nur über recht bescheidene Erfahrungen. In amerikanischen Studien gesammelte diesbezügliche Erkenntnisse dürfen nicht einfach unbesehen auf die Bevölkerung europäischer Länder übertragen werden.

Der Arzt will Krankheitsdiagnosen stellen, die ihm ein „sachgerechtes“ Handeln ermöglichen. Das Studium und die medizinischen Lehrbücher bereiten ihn dafür vor. Die verschiedenen Krankheitsbilder und deren Beziehung untereinander werden meist so dargestellt, als wenn es hierfür ein historisch gewachsenes System gäbe, das demjenigen der Pflanzen- und Tiergattungen/-arten entspricht (Vogel, 1993). Dieser Eindruck wird durch den didaktischen Raster verstärkt, auf dem Pathologie-Lehrbücher basieren. Krankheitsbilder werden, wie dies die Bezeichnung „Bild“ schon sagt, vornehmlich aufgrund von morphologischen Befunden beschrieben und klassifiziert. Ein gängiges Sachbuch der Medizin enthält etwa 4.000–5.000 entsprechende Einträge. Erst bei etwa 1.000 Genen kennen wir die Beziehung zwischen ihren Mutationen und deren Auswirkungen auf die Gesundheit etwas näher (Jimenez-Sanchez et al., 2001). Diese Zahlen stehen in Kontrast zur Gesamtzahl aller Gene, ganz besonders aber zur Vielzahl der

Proteine des Proteoms. Die Schließung der Wissenslücke über den Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp nur schon im körperlichen Sinne fordert alle, Kliniker und Genetiker, heraus. Die Ärzteschaft muss die herkömmlichen, vorerst einheitlich erscheinenden, nach klassischer Nosologie gegliederten Krankheitsbilder hinterfragen und versuchen, sie nach den Anomalien in den komplexen zellulären Abläufen und biologischen Netzwerken zu gliedern, wie sie dank der Analyse individueller DNA-Sequenzen und zell- bzw. gewebespezifischer Genexpressionsmuster nun laufend aufgedeckt werden. Die geforderte Neubeurteilung und Klassifikation des naturwissenschaftlich fassbaren Krankheitsphänotyps wird ihrerseits beachtliche Auswirkungen auf die Wahl des therapeutischen Vorgehens und dessen Erfolg haben.

#### **Zur Wertung des Krankheitphänotyps**

Die Wertung des klinischen Phänotyps ist mit Rücksicht auf die betroffene Person vorzunehmen. Damit die bei der Analyse des Genotyps erhobenen Daten zu sinnvollen medizinischen Informationen auch im Hinblick auf die Behandlung oder auf Vorbeugemassnahmen werden, bedürfen sie einer umfassenden Interpretation. Der Patient ist mehr als nur ein multizelluläres Puzzle; er will als gesamtes menschliches Wesen in seiner eigenen Umgebung wahrgenommen werden. Dazu sind neben naturwissenschaftlich-genetischem und medizinischem Fachwissen, Besonnenheit, Einfühlungsvermögen und Umsicht erforderlich. Daten und Fakten allein helfen wenig. Wegen der Komplexität des Umfeldes der Erhebung und Auslegung genomischer Befunde sollten Patienten und gesunde Ratsuchende von Anfang an möglichst partnerschaftlich in medizinische Evaluations- und Entscheidungsprozesse miteinbezogen werden.

Da Krankheiten und Behinderungen häufig zu Begrenzungen von Lebensqualität und -erwartung führen, können aus genetischen Laborbefunden voreilig und unbedacht abgeleitete Schlüsse das Selbstwertempfinden des Betroffenen und die subjektive Einstufung von Menschen durch an-

dere nachhaltig beeinträchtigen. Die Geschichte hat bereits gelehrt, zu welch verheerenden Folgen eine simple Bewertung des Phänotyps nur unter einseitiger Berücksichtigung von Erbguteigenschaften führen kann (Müller, 1999). Auch an solche Aspekte ist bei der Erfassung und Beurteilung der Genotyp-Phänotyp-Beziehung zu denken.

#### **Genetische Beratung notwendiger denn je!**

Bis vor kurzem befasste sich die medizinischen Genetik meist nur mit seltenen Erbkrankheiten. Dank den neuen Möglichkeiten der molekulargenetischen Analytik werden immer mehr Veranlagungen für häufige Krankheiten und für individuelle Reaktionsweisen auf Medikamente erfasst. Die Mikrochip-Technologie wird das diagnostische Spektrum nochmals entscheidend erweitern. Es gibt kaum mehr eine medizinische Disziplin, in der nicht Gentests eingesetzt werden. Keine genetische Untersuchung sollte aber ohne angemessene Aufklärung und ohne Zustimmung der betroffenen Person vorgenommen werden. Die Forderung nach einer begleitenden genetischen Beratung gilt nicht nur für präsymptomatische genetische Untersuchungen, sondern auch für viele pharmakogenetische (Robertson, 2001). Aus ihnen können genetische Daten und Informationen hervorgehen, die nicht nur medizinische, sondern auch persönliche, familiäre und soziale Konsequenzen haben. Solche Gentests sollten nicht einfach von Spezialärztinnen und -ärzten ohne Weiter- und Fortbildung in Genetik und ohne Erfahrungen im Umgang mit genetischen Daten veranlasst werden. Sie sind mit vielen damit verbundenen Schwierigkeiten wie Kommunikation der Aussagekraft von genetischen Laboranalysen, Interpretation und Vermittlung von genetischen Risiken, Miteinbezug von weiteren Angehörigen etc. zu wenig vertraut. Wegen der Komplexität medizinisch-genetischer Fragestellungen und der mit ihrer Abklärung verbundenen Probleme bedarf es einer vermehrten interdisziplinären Zusammenarbeit, bei der den medizinischen Genetikern eine zentrale Rolle zukommt. Das diesbezügliche Synergiepotential wird gerade im deut-

schon Kulturraum, zum Teil wegen rein Konkurrenzdenkens, zu wenig ausgeschöpft. Wir sind aufgefordert, das Vorgehen bei genetischen Abklärungen miteinander abzusprechen und Bezugspersonen für die anvertrauten Personen zu bestimmen, um genetische Untersuchungen auf verantwortungsvolle Art durchführen zu können, und auch, um für künftige Entwicklungen im medizinischen Diagnostikbereich besser vorbereitet zu sein.

#### **Literatur**

- Benner SA, Gaucher AA (2001) Evolution, language and analogy in functional genomics. *Trends in Genetics* 17: 414-418.
- Davis DS (2001) Genetic dilemmas. Reproductive technology, parental choices, and children's futures. Routledge, NewYork/London, pp 49-67.
- Himmel W (2001) Subjektive Gesundheitskonzepte und gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gibt es einen Zusammenhang? *Sozial- und Präventivmedizin* 46: 87-95.
- Jimenez-Sanchez G, Childs B, Valle D (2001) Human disease genes. *Nature* 409:853-855.
- Johannsen W (1909) Elemente der exakten Erblichkeitslehre. G. Fischer, Jena.
- Müller Hj (1993) Patient ohne krank zu sein? Nutzen und Risiken der präsymptomatischen Diagnostik. *Schweiz Rundschau Med.* 82: 45-49.
- Müller Hj (1999) Should there be a uniform list of genetic diseases allowing access to PID? In E Hildt, S Graumann (Hrsg) *Genetics in Human Reproduction*. Ashgate, Aldershot pp.47-53.
- Payer L (1988) Andere Länder, andere Leiden. Campus-Verlag, Frankfurt/New York.
- Robertson JA (2001) Consent and privacy in pharmacogenetic testing. *Nature Genetics* 28, 207-209.
- Vogel F (1989) Humangenetik und Theorie der Krankheit. In F Vogel (Hrsg) *Humangenetik in der Welt von heute*. Springer, Berlin/Heidelberg pp 31-48.
- Wolf U (1997) Identical mutations and phenotypic variation. *Human Genet* 100: 305-321.
- Wydler H, P Kolip, T Aber (Hrsg) (2000) Salutogenese und Kohärenzgefühl. Grundlagen, Empirie und Praxis eines gesundheitswissenschaftlichen Konzepts. Juventa, Weinheim, München.

#### **Korrespondenzadresse**

Prof. Dr. med. Hansjakob Müller  
 Abt. Medizinische Genetik UKBB  
 Dept. Klinisch-Biologische Wissenschaften  
 Römergasse 8  
 4005 Basel, Schweiz  
 Tel 0041 61 685 64 33  
 Fax 0041 61 685 60 11  
 hansjakob.mueller@unibas.ch