

Humangenetische Beratung

Zusammenfassung

Mit den wachsenden Möglichkeiten der genetischen Diagnostik gewinnt die humangenetische Beratung in der klinischen Medizin an Bedeutung. Sie soll Ratsuchenden helfen, Fragen im Zusammenhang mit einer evtl. erblich bedingten Krankheit oder Entwicklungsstörung zu beantworten und mögliche Probleme zu lösen. Wichtige Anlässe einer solchen Beratung sind u. a. eine Erkrankung oder Entwicklungsstörung eines Kindes, eines Ratsuchenden oder Verwandten, so genannte altersbedingte Risiken, eine Blutsverwandschaft, habituelle Aborte, Totgeburten, Fertilitätsstörungen sowie die Sorge vor möglichen teratogenen oder mutagenen Risiken. Ergebnisse der pränatalen, der prädiktiven sowie der Heterozygotendiagnostik können eine Tragweite besitzen, die sich von der Diagnostik im Rahmen der Abklärung einer klinischen Symptomatik unterscheidet. Die Entscheidung hierzu sollte nach einer vorangegangenen humangenetischen Beratung „informiert“ erfolgen. Der Beitrag informiert über die Ziele, die Durchführung und mögliche Anlässe einer humangenetischen Beratung.

Schlüsselwörter

Humangenetische Beratung · Humangenetik · Erblich bedingte Krankheit · Entwicklungsstörung · Probleme

Genetic counseling

Abstract

With the increasing possibilities of genetic testing in clinical practice, genetic counseling becomes more and more important. Such counseling involves an attempt to answer questions and solve problems in connection with a possible genetic disorder. Reasons for genetic counseling are, among others, a possible genetic disorder in a child, a parent or a relative, advanced parental age, consanguinity, multiple pregnancy loss, stillbirths, infertility, and possible mutagenic or teratogenic exposure. Prenatal diagnosis, predictive and heterozygosity testing may have implications which differ from those of conventional diagnoses in medicine. The decision for testing should be made informed after genetic counseling. An overview of the aims, practical aspects and possible reasons for genetic counseling is provided.

Keywords

Genetic counseling · Human genetics · Hereditary diseases · Developmental disturbance · Problems



CME.springer.de –

Kostenlos teilnehmen bis 31.12.2007

Die Teilnahme an der Fortbildungseinheit "Humangenetische Beratung" ist bis zum 31.12.2007 kostenlos. Danach ist die CME-Teilnahme über ein Abonnement oder CME-Tickets möglich. Weitere Informationen finden Sie auf CME.springer.de

Online teilnehmen

und 3 CME-Punkte sammeln

Die CME-Teilnahme ist nur online möglich. Nach erfolgreicher Beantwortung von mindestens 7 der 10 CME-Fragen senden wir Ihnen umgehend eine Bestätigung der Teilnahme und der 3 CME-Punkte per E-Mail zu.

Zertifizierte Qualität

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Folgende Maßnahmen dienen der Qualitätssicherung aller Fortbildungseinheiten auf CME.springer.de: Langfristige Themenplanung durch erfahrene Herausgeber, renommierte Autoren, unabhängiger Begutachtungsprozess, Erstellung der CME-Fragen nach Empfehlung des IMPP mit Vorabtestung durch ein ausgewähltes Board von Fachärzten.

Für Fragen und Anmerkungen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:

Springer Medizin Verlag GmbH
Fachzeitschriften Medizin/Psychologie
CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg
E-Mail: cme@springer.com
CME.springer.de

Die humangenetische Beratung hat 50 Jahre nach Beschreibung der DNA-Struktur auf dem Hintergrund der zunehmenden Anwendung humangenetischen Wissens in der medizinischen Praxis eine zentrale Bedeutung erlangt. Ihr Ziel ist es, Ratsuchenden dabei zu helfen, eine „informierte“ Entscheidung im Zusammenhang mit einer möglichen genetischen Erkrankung oder Entwicklungsstörung zu treffen. Der nachfolgende Beitrag fasst wichtige Aspekte der humangenetischen Beratung zusammen und bezieht sich, wenn möglich, auf Formulierungen von Verlautbarungen der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik. Als zertifizierte Fortbildung (CME) wendet er sich an Nichtspezialisten und soll über die Grundlagen der humangenetischen Beratung informieren. In dem Beitrag wird der Versuch unternommen, über die Ziele, die praktische Durchführung und Anlässe einer humangenetischer Beratung zu informieren.

Paradigmenwandel in der angewandten Humangenetik

Die angewandte Humangenetik hat in der Vergangenheit mehrfach einen Paradigmenwandel durchlaufen. Das Ziel der ► **Eugenik** v. a. in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts war die Verbesserung des Genpools. Mittel zur Durchsetzung waren Zwangsmaßnahmen und Direktivität.

Vorherrschendes Ziel der Humangenetik mit Beginn der 1960er Jahre war die ► **Prävention**. Sie sollte v. a. der individuellen Leidensverminderung dienen und eine möglichst ökonomische Nutzung von Ressourcen ermöglichen. Sie war durch Paternalismus gekennzeichnet.

Individuelle Entscheidungshilfe stellt heute das Ziel der angewandten Humangenetik dar, sie ist durch nichtdirektive Beratung charakterisiert.

Definition humangenetischer Beratung

Von den zahlreichen Definitionen der genetischen Beratung in der Vergangenheit ist die bereits 1974 von einem Ad hoc Committee on Genetic Counseling der ► **American Society of Human Genetics** [4] veröffentlichte weiterhin allgemein anerkannt. Darin wird u. a. ausgeführt:

„Genetische Beratung ist ein Kommunikationsprozess, in dem menschliche Probleme behandelt werden, die mit dem Auftreten oder der Möglichkeit des Auftretens einer Erbkrankheit in einer Familie zusammenhängen. Dieser Prozess beinhaltet das Bemühen einer oder mehrerer entsprechend ausgebildeter Personen, einem Einzelnen oder einer Familie dazu zu verhelfen

1. medizinische Fakten einschließlich Diagnose, Krankheitsverlauf und Behandlungsmöglichkeiten zu verstehen,
2. die Bedeutung von Erbfaktoren in der Ätiologie einer Erkrankung zu verstehen und Erkrankungsrisiken für bestimmte Verwandte richtig einzuschätzen,
3. die Entscheidungsmöglichkeiten bei der Verarbeitung von Erkrankungsrisiken zu verstehen,
4. diejenige Verhaltensweise zu wählen, die in Anbetracht eines Erkrankungsrisikos und der familiären Zielvorstellung angemessen erscheint und sich entsprechend dieser Einstellung zu verhalten,
5. die bestmögliche Einstellung zu der Erkrankung eines betroffenen Familienmitglieds bzw. zu der Möglichkeit des Wiederauftretens einer Erkrankung zu gewinnen.“ [4], Übersetzung G. Wolff

Diese Definition war wesentliche Vorlage auch für die Formulierung einer „Leitlinie zur genetischen Beratung“ des Berufsverbands Medizinische Genetik e. V. in ihrer Fassung aus dem Jahr 1996 [1].

Ablauf der humangenetischen Beratung

Die „Leitlinie zur genetischen Beratung“ des Berufsverbands Medizinische Genetik [1] führt zum Ablauf der humangenetischen Beratung u. a. aus:

„Die Inanspruchnahme der Genetischen Beratung ist freiwillig. Sie darf nur unter Einhaltung der für ärztliche Maßnahmen geforderten Rahmenbedingungen (Aufklärungspflicht, Schweigepflicht, Datenschutz etc.) durchgeführt werden. Über Ziele und Vorgehensweise sollte der Berater vorab informieren. In der Regel sollten diese Informationen schriftlich gegeben werden. Der Ratsuchende

► Eugenik

► Prävention

Individuelle Entscheidungshilfe stellt heute das Ziel der angewandten Humangenetik dar

► American Society of Human Genetics

Der Berufsverband Medizinische Genetik e. V. hat 1996 eine „Leitlinie zur genetischen Beratung“ veröffentlicht

sollte sein Einverständnis zur Durchführung der Genetischen Beratung in der beschriebenen Form schriftlich geben.“ [1]

Eine ► **Einverständniserklärung** soll den Ratsuchenden u.a. wichtige Informationen über die humangenetische Beratung geben und strukturiert auf diese Weise den Erwartungshorizont. Sie steckt gleichzeitig den Rahmen darüber ab, was der genetische Berater in der Regel zu leisten imstande ist, schützt ihn damit vor Überforderung und definiert so einen sinnvollen Vertragsumfang im Bereich der humangenetischen Beratung [8]. Hierin wird u. a. ausgeführt:

„Eine Genetische Beratung soll Ihnen helfen, Fragen zu beantworten und mögliche Probleme im Zusammenhang mit einer eventuell erblich bedingten Erkrankung oder Entwicklungsstörung zu lösen, die bei Ihnen selbst, Ihren Kindern oder sonstigen Angehörigen besteht, oder die Sie befürchten. Wie weit die genetische Beratung dabei tatsächlich hilfreich sein kann, hängt von der jeweiligen Störung und von Ihrer persönlichen Fragestellung ab. Beides legt fest, was im Rahmen der genetischen Beratung besprochen wird und bestimmt die Genauigkeit unserer Aussagen zu genetischen Risiken...

Eine umfassende Aufklärung über alle denkbaren genetischen Störungen ist nicht möglich. Ebenso wenig ist es möglich, jedes Erkrankungsrisiko für Sie selbst oder Ihre Angehörigen und insbesondere Ihre Kinder auszuschließen. In manchen Fällen ist keine genaue Aussage zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer bestimmten Krankheit oder Behinderung möglich...

Zu einer genetischen Beratung gehört regelmäßig:

- die Klärung Ihrer persönlichen Fragestellung und des Beratungsziels,
- die Erhebung Ihrer persönlichen und familiären gesundheitlichen Vorgeschichte (Anamnese),
- die Bewertung vorliegender ärztlicher Befunde bzw. Befundberichte,
- die körperliche Untersuchung von Ihnen oder Angehörigen, wenn dies für Ihre Fragestellung von Bedeutung ist,
- Untersuchungen an Blut oder anderen Geweben, wenn dies für Ihre Fragestellung wichtig ist,
- eine möglichst genaue medizinisch-genetische Diagnose,
- eine ausführliche Information über die in Frage stehenden Erkrankungen bzw. Behinderungen,
- eine Abschätzung spezieller genetischer Risiken,
- eine Beratung über die allgemeinen genetischen Risiken,
- eine ausführliche Beratung über die möglichen Bedeutungen dieser Informationen für Ihre Lebens- und Familienplanung und ggf. für Ihre Gesundheit.

Medizinisch-genetische Diagnosemaßnahmen werden nicht ohne Ihre aktive Entscheidung hierzu durchgeführt. Die Beratung soll für Sie eine Entscheidungshilfe sein und es Ihnen erleichtern, Krankheitsrisiken persönlich zu bewerten und sich auf sie einzustellen. Es bleibt Ihre Entscheidung, welche Konsequenzen Sie aus dem Beratungsgespräch ziehen...

Die wichtigsten Inhalte der Beratung werden Ihnen in einem verständlich gehaltenen Brief noch einmal mitgeteilt... Unsere Zusammenarbeit mit anderen Ärzten ist in der ärztlichen Berufsordnung geregelt. Danach können Sie mitbestimmen, in welchem Umfang andere beteiligte Ärzte informiert werden.“ [8]

Die Abfassung des individuellen „Beratungsbriefs“ ist ein wichtiger Bestandteil der Beratung, er ist primär an die Ratsuchenden gerichtet und hat daher nicht die Form eines üblichen medizinischen Gutachtens. Es sollten dennoch alle wesentlichen Aspekte einschließlich der oft komplexen formalen genetischen Überlegungen in einer für den Ratsuchenden verständlichen Form angesprochen werden.

Ziele der humangenetischen Beratung

Sie kann nicht direktiv sein. Die Beschreibung ihrer Ziele macht deutlich, dass ► **Kommunikation** ein zentrales Element der Beratung ist. Eine direktive Einflussnahme des Beraters auf die Entscheidung der Ratsuchenden wäre mit diesem Ziel nicht zu vereinbaren.

Obwohl ► **Nichtdirektivität** ein wesentliches Prinzip einer genetischen Beratung ist, wurde in den letzten Jahren vorgeschlagen, sie als Beratungskonzept zugunsten des Begriffs der Erfahrungsorientiertheit als Beratungsgrundhaltung aufzugeben [12]. Hierbei lässt sich der Berater sehr wesentlich von den gemeinsam erarbeiteten Beratungszielen und Bedürfnissen der Ratsuchenden leiten.

► Einverständniserklärung

Die Abfassung des individuellen „Beratungsbriefs“ ist ein wichtiger Bestandteil der Beratung

► Kommunikation

► Nichtdirektivität

Die Kontaktaufnahme des Beraters mit weiteren Familienangehörigen ohne deren ausdrücklichen Wunsch wird abgelehnt

Eine verlässliche Risikoangabe setzt eine präzise Diagnose der zur Debatte stehenden Erkrankung voraus

► Individuelles Erkrankungsrisiko

Eine Stammbaumanalyse und ggf. Risikoberechnung können Erkrankungsrisiken entscheidend modifizieren

► Prädiktive Diagnostik

► Down-Syndrom

Die Aufklärung über Aussagekraft, Grenzen, aber auch Risiken vorgeburtlicher Untersuchungen ist leider oft ungenügend

Bei Vettern-Basen-Ehen kann von einer Verdopplung des allgemeinen Fehlbildungsrisikos ausgegangen werden

► Ethnischer Hintergrund

Eine „aktive“ Beratung, also die Kontaktaufnahme des Beraters mit weiteren Familienangehörigen ohne deren ausdrücklichen Wunsch, wird abgelehnt, es bleibt immer in das Ermessen des Ratsuchenden gestellt, nahe Verwandte selbst zu informieren.

Anlässe für eine humangenetische Beratung

Nachfolgend sollen einige wichtige Fragestellungen für eine humangenetische Beratung aufgezeigt werden.

Geburt eines Kindes mit einer angeborenen Erkrankung oder Entwicklungsstörung

Neben der Frage der Diagnosestellung der kindlichen Erkrankung oder Entwicklungsstörung selbst, die ganz im Vordergrund stehen kann, ist die Sorge erhöhter Wiederholungsrisiken bei bestehendem Kinderwunsch häufiger Anlass für die Inanspruchnahme einer humangenetischen Beratung. Eine verlässliche Risikoangabe setzt in der Regel eine präzise Diagnose der zur Debatte stehenden Erkrankung voraus. Die Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik können v. a. im Zusammenhang mit sehr schweren Krankheiten ein wichtiges Thema sein.

Erkrankungen oder Entwicklungsstörungen bei Verwandten eines Ratsuchenden

Auch bei diesem Anlass kann die Ermittlung des ► **individuellen Erkrankungsrisikos** für den Ratsuchenden oder dessen Kinder ganz im Vordergrund stehen. Es muss dabei nicht selten der Versuch unternommen werden, Informationen über die betreffende Krankheit in der Familie zu erhalten und einzuordnen. In der Regel setzt dies eine Kommunikation innerhalb der Familie voraus. Formalgene-tische Aspekte sind hierbei, wie auch bei anderen Fragestellungen, oft von zentraler Bedeutung. Eine Stammbaumanalyse und ggf. Risikoberechnung können Erkrankungsrisiken entscheidend modifizieren, im günstigsten Fall gänzlich ausschließen. Von besonderer Bedeutung kann im Rahmen dieser Fragestellung die Frage der ► **prädiktiven Diagnostik** einer spätmanifesten Erkrankung sein.

Altersbedingte Risiken

Eine steigende Anzahl von Kindern wird von Müttern, die ≥ 35 Jahre sind, geboren. Das Risiko für die Geburt eines Kindes mit ► **Down-Syndrom** steigt mit zunehmendem mütterlichem Alter: Es beträgt für eine 20-Jährige etwa 1:1500, für eine 30-Jährige etwa 1:1000, für eine Frau mit 35 Jahren etwa 1:350 und für eine 40-Jährige etwa 1:100. Diese Risiken werden in der Bevölkerung im Allgemeinen dramatisch überschätzt, was nicht ohne Auswirkung auf die Inanspruchnahme vorgeburtlicher Diagnostik ist, die heute oft ohne vorangegangene humangenetische Beratung erfolgt. Die Praxis der Aufklärung über Aussagekraft, Grenzen, aber auch Risiken vorgeburtlicher Untersuchungen ist leider oft ungenügend.

Ein erhöhtes Vateralter ist nicht mit wesentlichen kindlichen Risikoerhöhungen verbunden.

Blutsverwandtschaft der Ratsuchenden

Miteinander verwandte Paare mit Kinderwunsch sind oft stark verunsichert, wozu nicht selten Familienangehörige mit Vorhaltungen beigetragen haben. Kindliche Risiken, die sich aus einer Verwandtenbeziehung ergeben, sind entgegen der Befürchtungen der Ratsuchenden meist eher klein, wenn sich in der Verwandtschaft keine Hinweise auf relevante Erkrankungen ergeben. Bei Vettern-Basen-Ehen kann in diesen Fällen von einer Verdopplung des allgemeinen Fehlbildungsrisikos ausgegangen werden, es dürfte damit für schwere Fehlbildungen etwa 6% betragen. Eine umfassende Stammbaumerhebung ist Bestandteil jeder Beratung, sie ist im Fall einer Verwandtenehe wesentliche Basis für die Risikobeurteilung. Ergeben sich bei Familienangehörigen Hinweise z. B. auf eine autosomal-rezessiv erbliche Krankheit, kann ein mögliches kindliches Risiko sehr hoch sein. Der ► **ethnische Hintergrund** der Ratsuchenden ist sowohl wegen der unterschiedlichen Häufigkeit von Verwandtenehen, aber auch krankheitsverursachender Erbanlagen, wie für die Thalassämie in einigen Bevölkerungen des Mittelmeerraums, für die Risikobeurteilung von Bedeutung. Eine mögliche An-

lageträgerdiagnostik (► **Heterozygotentestung**) kann ein wichtiges Thema im Rahmen dieser Fragestellung sein.

Habituelle Aborte/Totgeburten/pränatal diagnostizierte Auffälligkeiten

Etwa jede 8. Schwangerschaft endet in einer Fehlgeburt, deren Ursache in vielen Fällen nicht aufgeklärt werden kann.

Numerische, meist spontan entstandene Chromosomenstörungen finden sich in etwa 50% der Spontanaborte und stellen eine häufige Ursache dar. Da sie jedoch in der Regel nicht mit erhöhten Wiederholungsrisiken einhergehen, liefert eine Chromosomenanalyse aus Abortmaterial meist keine wesentlichen Erkenntnisse für die Beurteilung weiterer Schwangerschaften und ist daher aus unserer Sicht in der Regel nicht sinnvoll. Elterliche Chromosomenanalysen nach 2 vorangegangenen ungeklärten Aborten erfolgen zum Ausschluss bzw. Nachweis einer möglichen ► **familiären Chromosomenveränderung** (z. B. einer balancierten Translokation), die bei etwa 5% der Paare mit 2 vorangegangenen Aborten bei einem Elternteil nachgewiesen werden kann. Das gehäufte Auftreten von Aborten/Totgeburten in einer Familie kann ebenso wie das Vorkommen körperlich und geistig behinderter Personen Hinweis auf das Vorliegen einer erblichen Chromosomenstörung sein.

Bei ► **Totgeburten** liegen häufig Fehlbildungen vor, deren Einordnung und weitere diagnostische Abklärung meist entscheidend für die Angabe möglicher Wiederholungsrisiken ist. Eine präzise pathologisch-anatomische Untersuchung ist in diesen Fällen als Basis für eine spätere humangenetische Beratung von entscheidender Bedeutung.

Die Beurteilung pränatal diagnostizierter Entwicklungsstörungen oder Fehlbildungen des ungeborenen Kindes sollte in enger Zusammenarbeit zwischen Frauenarzt und Humangenetiker erfolgen; nicht selten gelingt eine kausale Einordnung der nachgewiesenen Auffälligkeiten, oder es kann eine weiterführende Diagnostik veranlasst werden.

Störungen der Fertilität

Diagnostizierbare genetische Faktoren spielen als Ursachen von Fruchtbarkeitsstörungen insgesamt eine eher untergeordnete Rolle, ihre Erkennung kann für den Erfolg einer reproduktionsmedizinischen Behandlung oder die Beurteilung kindlicher Risiken jedoch große Bedeutung haben. So werden unfruchtbare Männer, bei denen sich eine durchgehende Fehlverteilung der Geschlechtschromosomen, z. B. im Sinne eines ► **Klinefelter-Syndroms**, nachweisen lässt, nur minimale Chancen haben, eigene Kinder zu zeugen. Das Gleiche gilt auch für seltene Stückverluste im Bereich der so genannten *AZF*-Regionen auf dem Y-Chromosom.

Frauen mit einem ► **Turner-Syndrom**, die statt 2 Geschlechtschromosomen oft nur ein X-Chromosom tragen, sind ebenfalls unfruchtbar.

Die Abklärung genetischer Ursachen geschieht in enger Zusammenarbeit mit dem Urologen und dem Reproduktionsmediziner. Wird z. B. bei einer andrologischen Untersuchung eine Fehlanlage der Samenleiter festgestellt, ist eine genetische Analyse des so genannten *CFTR*-Gens im Hinblick auf die „genitale“ Mukoviszidose sinnvoll. Eine humangenetische Beratung sollte bei genetisch relevanten Untersuchungsbefunden bzw. entsprechenden Hinweisen in der Familienanamnese erfolgen.

Teratogene/mutagene Einflüsse

Befürchtungen vor möglichen kindlichen Störungen werden im Zusammenhang mit Medikamenteneinnahme oder Strahlenbelastung in der Schwangerschaft häufig überschätzt. Die Zahl der ► **Medikamente** mit nachgewiesener teratogener/mutagener Wirkung ist insgesamt klein, und nur bei wenigen mütterlichen Grunderkrankungen (z. B. Krebserkrankung, Autoimmunerkrankung, Epilepsie) ist es nicht oder nur schwer möglich, auf fruchtschädigende Substanzen zu verzichten.

Eine zu diagnostischen Zwecken stattgehabte Röntgendiagnostik in der Schwangerschaft führt mit wenigen Ausnahmen nicht zu einer messbaren Erhöhung des Fehlbildungsrisikos.

Mutagene Risiken für die Keimbahn werden ebenfalls oft überschätzt. Wurde früher z. B. nach einer zurückliegenden Chemotherapie bzw. ► **Bestrahlung** ganz von Kindern „abgeraten“, wissen wir heute, dass mögliche kindliche Risiken in diesen Fällen eher klein sind. Die Empfehlungen einer möglichen Karenzzeit nach vorangegangener onkologischer Therapie sind schlecht belegt. Eine Ka-

► Heterozygotentestung

Chromosomenstörungen finden sich in etwa 50% der Spontanaborte

► Familiäre Chromosomenveränderung

► Totgeburt

Pränatal diagnostizierte Entwicklungsstörungen oder Fehlbildungen sollten in enger Zusammenarbeit zwischen Frauenarzt und Humangenetiker beurteilt werden

► Klinefelter-Syndrom

► Turner-Syndrom

Genetische Ursachen der Unfruchtbarkeit werden in enger Zusammenarbeit mit dem Urologen und dem Reproduktionsmediziner abgeklärt

► Medikamente

Mutagene Risiken für die Keimbahn werden oft überschätzt

► Bestrahlung

Drogen- und Alkoholkonsum erfordern eine differenzierte Beurteilung

► **Pränatale Infektion**

Genetische Diagnostik kann unabhängig von der klinischen Symptomatik erfolgen und erlaubt ägnlich andere Aussagen als die herkömmliche Diagnostik

► **„Beratung – Diagnostik – Beratung“**

Im Rahmen der Pränataldiagnostik findet häufig keine ausreichende Aufklärung statt

► **Ersttrimesterscreening**

► **Autosomal-rezessive Erkrankung**

Der Gefahr der Diskriminierung „positiv getesteter“ Personen und ihrer Familien sollte vorgebeugt werden

renzzeit von 1,5 Jahren ist möglicherweise zu hoch angesetzt. Eine umfassende Information führt in vielen Fällen daher zu einer Beruhigung der Ratsuchenden.

Drogen- und Alkoholkonsum erfordern v. a. für die schwierig zu quantifizierende Alkoholeinnahme eine differenzierte Beurteilung. Es gilt heute als gesichert, dass die Einnahme auch geringer Alkoholmengen eine ungünstige Wirkung auf die kindliche Entwicklung haben kann.

► **Pränatale Infektionen** stellen ebenfalls sehr komplexe Fragestellungen in der Geburtshilfe dar, die nach Möglichkeit interdisziplinär auf der Basis umfassender Untersuchungsbefunde betreut werden sollten. Die Möglichkeiten, insbesondere aber die Grenzen der vorgeburtlichen Diagnostik sind ein wichtiges Thema dieser Beratungen zu teratogenen/mutagenen Einflüssen.

Pränatale, prädiktive und Heterozygotendiagnostik

Für die komplexen Fragestellungen der pränatalen genetischen Diagnostik, Heterozygoten- und prädiktiven Diagnostik hat die humangenetische Beratung zentrale Bedeutung.

Im Gegensatz zur herkömmlichen Diagnostik in der klinischen Medizin mit dem Ziel der Abklärung einer bestehenden Symptomatik, kann genetische Diagnostik unabhängig von der klinischen Symptomatik erfolgen und erlaubt damit Aussagen mit einer gänzlich anderen Bedeutung für die untersuchte Person. Wird bei einem Kind beispielsweise die Diagnose eines Down-Syndroms gestellt, ist es für die klinische Beurteilung zunächst nicht entscheidend, ob bei dem Kind eine freie Trisomie 21 oder eine Translokationstrisomie 21 vorliegt. Der Chromosomenbefund kann aber für die Beurteilung weiterer Schwangerschaften oder für die Familienplanung von Angehörigen von großer Bedeutung sein. Während eine freie Trisomie nur mit einem kleinen Wiederholungsrisiko verbunden ist, können die Risiken im Fall einer familiären Translokationstrisomie ganz erheblich sein. Der humangenetischen Beratung kommt als zentraler Bestandteil der Trias ► **„Beratung – Diagnostik – Beratung“** hierbei besondere Bedeutung zu.

Pränatale genetische Diagnostik

Möglichkeiten und Grenzen einer pränatalen Untersuchung sollten im Rahmen einer ausführlichen Beratung erörtert werden. Dies gilt sowohl für die spezielle molekulargenetische Diagnostik, z. B. bei hohem Wiederholungsrisiko für die Geburt eines Kindes mit einer schweren erblichen Erkrankung, aber auch für die „klassischen“ Verfahren einer Chromosomenanalyse nach vorangegangener Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese als so genannte „Altersindikation“, die heute vielfach ohne humangenetische Beratung zu einem Routineverfahren geworden sind. Eine umfassende Beratung über Aussagefähigkeit und mögliche Konsequenzen so genannter Screeningverfahren zur Modifikation kindlicher Risiken für eine Chromosomenaberration (z. B. ► **Ersttrimesterscreening** oder Triple-Test) wäre ebenfalls wünschenswert [10]. Diese wird oft leider nicht vor Inanspruchnahme dieser Untersuchungen in Betracht gezogen.

Heterozygotentestung

Der molekulargenetische Nachweis der Anlageträgerschaft für eine ► **autosomal-rezessiv erbliche Erkrankung** (Heterozygotentest) ist für eine zunehmende Anzahl von Krankheiten möglich. Die Untersuchungsergebnisse können für Angehörige von Betroffenen mit oft sehr schweren Erkrankungen eine wichtige neue Handlungsoption hinsichtlich der Lebens- und Familienplanung eröffnen. Heterozygotie ist im Allgemeinen nicht mit gesundheitlichen Konsequenzen verbunden.

Unverzichtbar als Voraussetzung ist eine umfassende Aufklärung über Häufigkeit, Ursache, Symptomatik, Verlauf und Therapie derjenigen Erkrankung, auf deren Anlageträgerschaft hin untersucht werden soll. Nur auf der Basis dieses Wissens können eine qualifizierte, individuelle Zustimmung oder Ablehnung einer genetischen Testung erfolgen. Eine solche Aufklärung beugt darüber hinaus der Gefahr der Diskriminierung „positiv getesteter“ Personen und ihrer Familien vor. Die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik lehnt zum jetzigen Zeitpunkt ein Bevölkerungsscreening ab, da die oben genannten Rahmenbedingungen hierfür nicht gegeben sind [5].

Prädiktive Diagnostik

In ihrer „Stellungnahme zur postnatalen prädiktiven genetischen Diagnostik“ [7] der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik wird u. a. ausgeführt

„Prädiktive genetische Diagnostik bedeutet die Untersuchung eines gesunden Menschen auf Anlagen hin, die zu Erkrankungen im späteren Leben disponieren. Im Hinblick auf Erkrankungen, die verhinderbar oder behandelbar sind, kann diese Untersuchung im individuellen Fall eine wichtige Hilfe bei Entscheidungen über individuelle präventive oder therapeutische Maßnahmen sein. Bei nicht behandelbaren Erkrankungen kann prädiktive genetische Diagnostik Personen, die ein Erkrankungsrisiko für sich oder ihre Nachkommen befürchten, wichtige Entscheidungsoptionen hinsichtlich der Lebens- und Familienplanung eröffnen. Aus ethischen Gründen kann deshalb prädiktive genetische Diagnostik betroffenen Personen nicht vorenthalten werden.“ [7]

Die Forderung eines umfangreichen Informationsangebots im Rahmen einer humangenetischen Beratung ist eine zentrale Voraussetzung für derartige Untersuchungen. Die Untersuchung von Kindern sollte nur dann erfolgen, wenn sich aus dem Ergebnis der Untersuchung therapeutische Konsequenzen für das Kind ergeben [6, 13]. Dies gilt insbesondere für ► **erbliche Krebserkrankungen**, wie die multiple endokrine Neoplasie oder die familiäre adenomatöse Polyposis coli. Bei spätmanifesten neurologischen Erkrankungen, die von Generation zu Generation weitervererbt werden und für die bislang keine kausale Therapie zur Verfügung steht, z. B. Huntington'sche Krankheit oder die spinocerebellären Ataxien, sollte eine prädiktive Diagnostik von Angehörigen nur nach einer intensiven Auseinandersetzung über Nutzen und Risiken der Testung angeboten werden.

Zahlreiche Empfehlungen zur prädiktiven Testung wurden in enger Zusammenarbeit mit Selbsthilfverbänden entwickelt und sind fester Bestandteil interdisziplinärer Vor- und Nachbetreuungsprogramme geworden. Der Wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer hat sich mit den „Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen“ [9] und der „Richtlinie zur prädiktiven genetischen Diagnostik“ [11] umfassend zu dieser Problematik geäußert. Der humangenetischen Beratung wird in den genannten Richtlinien ausnahmslos eine zentrale Rolle zugewiesen.

Voraussetzung für die Durchführung humangenetischer Beratung

Zu den Voraussetzungen für die selbstständige und verantwortliche Durchführung einer humangenetischen Beratung und Begutachtung zählen der Nachweis einer mindestens 2-jährigen Tätigkeit auf diesem Gebiet und die entsprechende Qualifikation, die im Rahmen der Ausbildung zum ► **Facharzt für Humangenetik** erworben wird. Sie umfasst eine 4-jährige Weiterbildung in der Humangenetik (genetische Beratung, molekular- und zytogenetische Diagnostik) sowie ein klinisches Jahr. Die früher über eine 2-jährige Weiterbildung erworbene Zusatzbezeichnung „Medizinische Genetik“ ist heute nicht mehr vorgesehen. Der rasante Wissenszuwachs in der Humangenetik, der nicht selten unmittelbaren Eingang in die Praxis hat, erfordert die permanente Nutzung aktueller Informationsquellen und eine intensive Kommunikation mit einer Vielzahl von Ansprechpartnern für die sehr unterschiedlichen Krankheitsgruppen. Wie die vorangegangenen Ausführungen belegen, ist eine oft enge Zusammenarbeit mit anderen Fachärzten unerlässlich. Zu zahlreichen Selbsthilfegruppen besteht oft ebenfalls ein guter Kontakt.

Die ► **Weiterbildung** im Gebiet Humangenetik und bisher im Bereich Medizinische Genetik schließt den Erwerb von Kenntnissen der ethischen und psychologischen Grundlagen der genetischen Beratung ein. Ein umfassendes Zusatzangebot entsprechender Kurse besteht als Bestandteil der Weiterbildung zum Facharzt für Humangenetik seit vielen Jahren.

Bedeutung der humangenetischen Beratung

Sie nimmt im Zeitalter einer stetig wachsenden Zahl genetischer Tests an Bedeutung zu und verhindert unsinnige und kostspielige Diagnostik.

Derzeit können etwa 1500 verschiedene z. T. sehr seltene monogene und komplexe Krankheiten auf DNA-Ebene analysiert werden. In Deutschland sind dies zurzeit etwa 300. Diese Zahl wächst ständig. Für eine Vielzahl monogener Krankheiten sichert der Nachweis krankheitsverursachender Mutationen bei entsprechendem klinischem Verdacht die Diagnose oder erlaubt im Rahmen einer prädiktiven Testung die Angabe eines individuellen Erkrankungsrisikos. Ein DNA-Test ersetzt heute oft z. T. invasive diagnostische Maßnahmen.

Daneben wird die Untersuchung einer zunehmenden Anzahl von ► **Suszeptibilitätsgenen** bei so genannten Volkskrankheiten, z. B. beim Diabetes mellitus oder bei kardiovaskulären Erkrankungen,

► Erbliche Krebserkrankung

Eine prädiktive Diagnostik bei Kindern sollte nur bei sich daraus möglicherweise ergebenden therapeutischen Konsequenzen erfolgen

► Facharzt für Humangenetik

Die permanente Nutzung aktueller Informationsquellen ist unerlässlich

► Weiterbildung

Derzeit können etwa 1500 verschiedene Krankheiten auf DNA-Ebene analysiert werden

► Suszeptibilitätsgene

Der diagnostische Wert von Gentests bei multifaktoriell bedingten Krankheiten ist in vielen Fällen äußerst zweifelhaft

Dem Wandel der modernen klinischen Medizin muss durch Ausbau der humangenetischen Beratung Rechnung getragen werden

möglich. Diese sind meist multifaktoriell, d. h. durch eine Vielzahl an genetischen und nichtgenetischen Faktoren bedingt. Gentests erlauben hierbei derzeit oft nur eine geringe statistische Modifikation eines Erkrankungsrisikos und eröffnen in der Regel keine neuen Handlungsoptionen. Obwohl ihr diagnostischer Wert in vielen Fällen äußerst zweifelhaft ist, wird ihr Einsatz zunehmend unkritisch mit kommerziellen Absichten propagiert und z. B. in größerem Stil durch das Internet angeboten. Derartige Tests sind medizinisch oft sinnlos, sie lösen nicht selten unberechtigte Krankheitsängste aus oder suggerieren, meist ebenso wenig berechtigt, den Ausschluss eines möglichen Erkrankungsrisikos.

Dem Wandel der modernen klinischen Medizin muss durch Ausbau der humangenetischen Beratung Rechnung getragen werden. In umfassenden Stellungnahmen haben die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. und der Berufsverband Medizinische Genetik e. V., aber auch die Bundesärztekammer die Bedeutung der humangenetischen Beratung hervorgehoben. Neben Fach- und Standesorganisationen hat auch die Politik deren Bedeutung immer wieder unterstrichen. Die erste Enquetekommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“ des 10. Deutschen Bundestags [2] hat bereits 1987 deren Bedeutung ebenso deutlich wie die Enquetekommission „Recht und Ethik der modernen Medizin“ (2002) [3] formuliert:

„Die Enquete-Kommission fordert den Deutschen Bundestag auf, dafür Sorge zu tragen, dass die Etablierung eines flächendeckenden, wohnortnahen, niedrighschwelligem, umfassenden und qualitativ hoch stehenden Angebots an humangenetischer und psychosozialer Beratung in Deutschland rechtlich und finanziell sichergestellt wird“ (S 384) [3]

Ausblick

Das im Kanon der klassischen Disziplinen der Medizin in weiten Bereichen bisher oft zu wenig wahrgenommene Fach Humangenetik wird in einem Zeitalter der molekularen Medizin v. a. durch die humangenetische Beratung eine zentrale Schlüsselstellung für die verantwortungsvolle Anwendung genetischen Wissens in der klinischen Praxis einnehmen. Voraussetzung hierfür sind der konsequente Ausbau qualifizierter humangenetischer Beratung sowie eine verbindliche Regelung von Rahmenbedingungen für die Anwendung genetischer Tests.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. K. Zerres
Institut für Humangenetik,
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
kzerres@ukaachen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Berufsverband Medizinische Genetik (1996) Leitlinien zur Genetischen Beratung. Medgen 8: 1–2
- Deutscher Bundestag, Referat Öffentlichkeitsarbeit (Hrsg) (1987) Bericht der Enquete-Kommission Chancen und Risiken der Gentechnologie. Deutscher Bundestag, Bonn
- Deutscher Bundestag, Referat Öffentlichkeitsarbeit (Hrsg) (2002) Schlussbericht Enquete-Kommission Recht und Ethik der modernen Medizin (zur Sache 2/2002). Deutscher Bundestag, Berlin
- Epstein C (Chairman) et al. (1975) Genetic counseling (Statement of the American Society of Human Genetics Ad Hoc Committee on Genetic Counseling). Am J Hum Genet 27: 240–242
- Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik (1991) Stellungnahme zum Heterozygoten-Bevölkerungsscreening. Medgen 3: 11–12
- Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik (1995) Stellungnahme zur genetischen Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen. Medgen 7: 358–359
- Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik (2000) Stellungnahme zur postnatalen prädiktiven genetischen Diagnostik. Medgen 12: 376–377
- Kommission zur Erarbeitung von Richtlinien für die genetische Beratung des Berufsverbandes Medizinische Genetik (1994) Information zur genetischen Beratung und Einverständniserklärung. Medgen 6: 305–306
- Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (1998) Richtlinie zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen. Dtsch Ärztebl 95: A1396–1403
- Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (2002) Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen. Dtsch Ärztebl 95: A3236–3242
- Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (2003) Richtlinie zur prädiktiven genetischen Diagnostik. Dtsch Ärztebl 100: A1297–1305
- Wolff G, Jung C (1994) Nichtdirektivität und Genetische Beratung. Medgen 6: 195–204
- Zerres K (2001) Molekulargenetische Diagnostik im Kindesalter. Medgen

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

Antwortmöglichkeit nur online unter: **CME.springer.de**

Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.

Es ist immer nur eine Antwort möglich.

Zu den wesentlichen Elementen der humangenetischen Beratung bei bestehender Schwangerschaft gehört **nicht** regelmäßig...

- Die Klärung der persönlichen Fragestellung und des Beratungsziels.
- Die Bewertung vorliegender ärztlicher Befunde bzw. Befundberichte.
- Untersuchungen an Blut oder anderen Geweben, wenn dies für die Fragestellung wichtig ist.
- Eine ausführliche Information über die in Frage kommenden Erkrankungen bzw. Behinderungen.
- Die Empfehlung einer Amnionzentese zum Ausschluss einer Trisomie 21.

Was versteht man unter „aktiver Beratung“?

- Kontaktaufnahme des Beraters zu Mitgliedern der Familie der Ratsuchenden ohne deren ausdrücklichen Wunsch.
- Nichtdirektive Beratung.
- Ermittlung von Erkrankungsrisiken nach vorangegangener zyto- oder molekulargenetischer Diagnostik.
- Thematisierung von Risiken, die von den Ratsuchenden selbst nicht benannt wurden, sondern die sich erst aus der Analyse des Stammbaums ergeben haben.
- Bezeichnung für einen interaktiven Beratungsstil.

Das statistische Risiko für die Geburt eines Kindes mit angeborenen Fehlbildungen für Eltern, die Vettern und Basen ersten Grades sind, ist dann, wenn es in den Familien keinen Hinweis auf Erkrankungen gibt,...

- Nicht höher als das der Normalbevölkerung.
- Speziell für das Down-Syndrom deutlich erhöht.
- Auf 25% erhöht.
- Gegenüber der Normalbevölkerung etwa verdoppelt.
- Für autosomal-dominant erbliche Krankheiten deutlich erhöht.

Das statistische Risiko einer 40-jährigen Frau für die Geburt eines Kindes mit Down-Syndrom beträgt etwa...

- 1:1000.
- 10%.
- 15%.
- 25%.
- 1:100.

Zur humangenetischen Beratung kommt ein Paar wegen 3 vorangegangener Spontanaborte ungeklärter Ursache zwischen jeweils der 8. und 12. Schwangerschaftswoche. Welche Aussage trifft zu?

- Frühaborte sind mit einer Häufigkeit von etwa 5% aller Schwangerschaften relativ selten.
- Bei etwa 10% aller Frühaborte liegt im Abortmaterial eine numerische Chromosomenaberration vor.

- Eine Chromosomenanalyse beider Eltern ist v. a. zum Ausschluss einer balancierten Translokation sinnvoll.
- Wesentliche Ursache für Fehlgeburten sind letale Neumutationen autosomal-dominant erblicher Krankheitsbilder.
- Die so genannte genitale Mukoviszidose des Mannes ist eine häufige Ursache für Fehlgeburten und sollte daher molekulargenetisch ausgeschlossen werden.

Welche Aussage zu mutagen/teratogenen Risiken trifft zu?

- Die Risiken für kindliche Fehlbildungen nach vorangegangener diagnostischer Strahlenbelastung in der Frühschwangerschaft sind allgemein sehr klein.
- Medikamenteneinnahme in der Frühschwangerschaft ist eine der Hauptursachen für die Entstehung kindlicher Fehlbildungen.
- Die mütterliche Einnahme von Alkohol ist unterhalb eines Schwellenwerts (etwa 3 Glas Wein/Tag) bedenkenlos.
- Nach einer vorangegangenen Chemotherapie wegen eines Malignoms in der Kindheit sollte von einer Schwangerschaft abgeraten werden.
- Bei teratogenen Belastungen ist prinzipiell eine vorgeburtliche Chromosomenuntersuchung sinnvoll.

Welche Aussage zum Down-Syndrom trifft **nicht** zu?

- Ein identisches klinisches Bild kann durch unterschiedliche Chromosomenbefunde bedingt sein.
- Für die Beurteilung des Wiederholungsrisikos ist der Chromosomenbefund des Patienten entscheidend.
- Bei einer Translokationstrisomie 21 kann die genetische Veränderung von gesunden Familienangehörigen weitervererbt werden.
- Patienten mit einer freien Trisomie 21 benötigen eine andere medizinische Betreuung als Patienten mit einer Translokationstrisomie 21.
- Die freie Trisomie 21 ist nur mit einem kleinen Wiederholungsrisiko für weitere Kinder verbunden.

Welche Aussage zu genetischen Ursachen von Fertilitätsstörungen trifft zu?

- Genetische Defekte oder Chromosomenstörungen lassen sich bei fast allen unfruchtbaren Paaren nachweisen.
- Fehlverteilungen der Geschlechtschromosomen lassen sich gut behandeln.
- Von einem Stückverlust der AZF-Region auf dem Y-Chromosom sind viele unfruchtbaren Frauen betroffen.
- Eine Chromosomenstörung bei einem Partner eines unfruchtbaren Paares hat für den Erfolg einer künstlichen Befruchtung keine Bedeutung.



- Mutationen im CFTR-Gen können die Ursache für eine Azospermie darstellen.

Ziel einer humangenetischen Beratung aus heutiger Sicht ist...

- Verbesserung des Genpools.
- Prävention.
- Sinnvolle Nutzung ökonomischer Ressourcen.
- Individuelle Entscheidungshilfe.
- Kostenersparnis in der medizinischen Diagnostik.

Welche Aussage zur genetischen Diagnostik trifft nicht zu?

- Eine prädiktive genetische Diagnostik von nichtbehandelbaren erblichen Erkrankungen sollte möglichst früh im Kindesalter vorgenommen werden.
- Eine zunehmend größer werdende Zahl monogener erblicher Krankheiten kann heute auf DNA-Ebene diagnostiziert werden.
- DNA-Tests können bei vielen Krankheiten eine invasive Diagnostik ersetzen.
- Bei multifaktoriell bedingten Krankheiten hat der Nachweis eines Risikogens meist nur eine geringe prädiktive Kraft und ist daher in der klinischen Medizin meist nur von geringem Nutzen.
- Bei erblichen Tumorerkrankungen ist eine prädiktive genetische Testung im Allgemeinen mit speziellen Vorsorgeprogrammen verbunden.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf CME.springer.de verfügbar. Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter CME.springer.de