
Prädiktive Medizin: Der gesunde Kranke

Klaus Zerres

Anbieter reagieren unmittelbar auf den wissenschaftlichen Fortschritt auf dem Gebiet der Humangenetik und drängen mit einer breiten Palette genetischer Tests oder gar mit Testbatterien auf den Markt. Die Ärzteschaft ist auf ein derartiges Angebot im Allgemeinen aber nur unzureichend vorbereitet. Die Folge einer naturgemäß oft unkritischen Anwendung ist nicht selten eine Verunsicherung von Arzt und Patient. Ein Beispiel für ein wenig seriöses Testangebot war z.B. 1999 unter der Rubrik „Vermischtes“ im Kölner Stadtanzeiger zu finden. In einer Kleinanzeige wurde für Gen-Tests geworben: „Brust-, Darm-, Unterleibs- und Hautkrebs, AIDS, Fettleibigkeit, Herzinfarkt, Osteoporose, Thrombose, Alzheimer, Rheuma, Bluthochdruck, Arterienverkalkung und Körperentgiftungsfähigkeit“ Weiter heißt es dort: „Gentests geben Aufschluss über Schwere und Wahrscheinlichkeit des persönlichen Erkrankungsrisikos und wirksame Vorbeugungshinweise. Die frühzeitige Risikoerkennung begünstigt eine erfolgreiche Therapie.“

Angebote genetischer Tests stoßen interessanterweise in der Bevölkerung auf große Resonanz, da sie mit der Erwartung verbunden werden, der eigenen Gesundheit zu nutzen, vielleicht sogar das Auftreten einer Krankheit ganz verhindern zu können. Der „Genomischen Medizin“ wird für die Zukunft große Bedeutung zugemessen (Hall et al. 2004). Wegen zunehmend positiver Reaktionen in der

Öffentlichkeit bestehen in Zukunft gute Voraussetzungen für eine breite Anwendung genetischer Testverfahren. Die Medizin könnte sich so aus der Sicht der Anbieter und Befürworter von einer vorwiegend kurativen zu einer präventiven Medizin wandeln. Da genetische Faktoren an der Entstehung beinahe aller menschlichen Erkrankungen beteiligt sind, wird die „Aufbruchstimmung“ erklärlich. Ein Paradigmenwechsel auch in der Arzt-Patient-Beziehung stünde unmittelbar bevor.

Beispiel Brustkrebs

Das Beispiel Brustkrebs belegt den Einfluss genetischer Faktoren zweifelsfrei, so steigt in Abhängigkeit von der Anzahl betroffener Verwandter das Erkrankungsrisiko für Angehörige stark an. So betrug in einer umfassenden Analyse, die Daten von 52 Studien mit 58.209 betroffenen Frauen und 101.986 gesunden Verwandten berücksichtigte, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Brustkrebs bis zum 80. Lebensjahr für Frauen ohne betroffene Verwandte 7,8 Prozent und stieg auf 13,3 Prozent bei einer und 21,3 Prozent bei zwei betroffenen Verwandten (Collaborative group on hormonal factors in breast cancer, 2001). Die eindrucksvollen Zahlen sind statistische Angaben auf einer breiten Zahlenbasis, eine individuelle Risikovorhersage ermöglichen sie jedoch nicht.

Eine neue Arzt-Patient-Beziehung: Beispiel familiärer Brustkrebs

In Familien mit familiärem Brustkrebs, die einen Anteil von 5–10 Prozent aller Brustkrebsfälle bilden, ist die Situation anders. Diese Familien sind durch gehäuftes Auftreten von Brust- bzw. Eierstockkrebs, frühes Erkrankungsalter

oft schon im 3. Lebensjahrzehnt sowie in vielen Fällen Beidseitigkeit der Erkrankung bei betroffenen Personen gekennzeichnet. Mutationsträgerinnen (gesunde Kranke?), die heute in vielen Fällen mit Hilfe einer molekulargenetischen Methode festgestellt werden können, tragen ein sehr hohes Erkrankungsrisiko, das derzeit für die sog. BRCA1-Mutationsträger bis zum 70. Lebensjahr ca. 65 Prozent beträgt. Die Möglichkeit, dieses Risiko einer bisher gesunden Frau zu ermitteln, ist für die kurativ ausgerichtete Medizin vergleichsweise neu und verändert die Arzt-Patient-Beziehung. Was kann die Medizin dieser Person anbieten? Wie muss sie betreut werden? Intensivere Vorsorge? Prophylaktische Brust- und Eierstockoperationen? Hier ist ein neuer Umgang des Arztes mit seinen Patienten gefordert. Der Arzt, der gewohnt ist, im Alltag in Kategorien von relativen und absoluten Indikationen zu denken und zu handeln, hat es hier mit einem besonderen Patienten, einem „gesunden Kranken“, zu tun. Es ist folgerichtig, dass hier ein interdisziplinärer Ansatz mit dem Gynäkologen, Humangenetiker und Psychoonkologen gewählt werden muss, wie ihn z. B. der Wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer in seinen „Richtlinien zur genetischen Diagnostik von Krebserkrankungen“ fordert (Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, 1998).

Die prädiktive genetische Diagnostik bei Volkskrankheiten

Eine der großen Herausforderungen der modernen Human-genetik ist die Bestimmung genetischer Faktoren der wichtigen Volkskrankheiten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Allergien, Psychosen. Hier sind allein wegen der Bedeutung dieser Krankheiten für die Volksgesundheit die Erwartungen besonders hoch. Wir gehen davon aus, dass die Häufigkeit monogen erblicher Krankheiten ca. 20 je

1.000 Menschen beträgt, während bei den multifaktoriell bedingten sog. Volkskrankheiten eine Häufigkeit von ca. 650 je 1.000 Menschen angenommen werden kann. Die genetische Basis multifaktoriell bedingter Krankheiten ist sehr viel komplexer als bei den klassischen sog. monogenen Erbkrankheiten. Das Modell geht von einem Zusammenspiel von exogenen und genetischen Faktoren aus, die jeweils selbst wiederum äußerst heterogen sein können. Aus Zwillingsuntersuchungen wissen wir jedoch, welche Bedeutung der Genetik am Zustandekommen derartiger Krankheiten zukommen kann.

Beispiel Diabetes mellitus

Die Konkordanzrate eineiiger Zwillinge für den juvenilen Diabetes mellitus (Typ I) beträgt lediglich ca. 35 Prozent. Das bedeutet, dass das Erkrankungsrisiko eines eineiigen Zwillingspartners lediglich 35 Prozent beträgt, wenn das Zwillingsgeschwister erkrankt. Obwohl dieser Wert deutlich höher ist als 7 Prozent für ein zweieiiges Zwillingsgeschwister, das über 50 Prozent gemeinsames Erbgut verfügt, lässt er an der Bedeutung einer genetischen Disposition für das Zustandekommen des Diabetes mellitus keinen Zweifel aufkommen. Diese überraschend niedrige Konkordanzrate eineiiger Zwillinge zeigt sehr klar, dass selbst dann, wenn wir eines Tages alle genetischen Risikogene bestimmen können, der individuelle prädiktive Wert sehr klein ist. Da wir aber weit davon entfernt sind, alle genetischen Faktoren zu kennen, muss die Bedeutung einzelner genetischer Faktoren noch sehr viel geringer sein. Der Anstieg des Diabetes mellitus in unserer Bevölkerung kann primär nicht auf einer genetischen Basis beruhen, da diese sich innerhalb weniger Jahrzehnte nicht wesentlich ändern kann. Gene, die in Mangelzeiten vielleicht einen Überlebensvorteil für ihren Träger dargestellt haben, kön-

nen aufgrund der geänderten Umweltbedingungen eines alimentären Überangebotes plötzlich nachteilige Folgen haben. Die dramatische Senkung der Häufigkeit des Diabetes in Hungerzeiten wie den Weltkriegen ist Beleg dafür. Wir haben nicht die falschen Gene, aber wir leben zumindest in den Industrieländern inzwischen unter falschen Lebensbedingungen. Wir sollten also unsere Lebensbedingungen ändern.

Genetische Veranlagung für menschliches Verhalten?

Die Vermutung, dass auch Verhalten erbliche Komponenten besitzt, ist weit verbreitet. Eine typische Beschreibung im Rheinland hierfür wäre z. B.: „*Das Kind kommt ganz nach dem Vater.*“ Eine genauere Betrachtung macht aber schnell klar, dass derartige Aussagen unzulässige Verallgemeinerungen sein müssen. Das Wechselspiel von Anlage und Umwelt ist derartig komplex, dass ein einzelnes oder wenige Gene allenfalls einen kleinen Beitrag an dem Zustandekommen einer Eigenschaft liefern werden.

Beispiel Nikotinabhängigkeit

Die Nikotinabhängigkeit hat vor wenigen Jahren starke öffentliche Beachtung gefunden. Voraussetzung für die Abhängigkeit ist natürlich, dass die betroffene Person raucht oder geraucht hat, also der exogene Einfluss, ohne den eine derartige Eigenschaft nicht realisiert werden könnte. Weiterhin ließen sich für diese Eigenschaft mögliche Kandidatengene benennen. Eine veränderte Funktion von „Entgiftungsenzymen“, die zu einer Entgiftungsverzögerung führen, könnten hierbei eine Schlüsselfunktion haben. Die Entgiftungsverzögerung könnte dann die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung der Nikotinabhängigkeit deutlich erhöhen. Cytochrom-P450-Enzyme sind hierfür

ideale Kandidatengene und erwiesen sich folgerichtig auch als „Risikogene“ für die Nikotinabhängigkeit. Die Titelseite der Zeitschrift „Trends in Molecular Medicine“ (Vol. 7, Febr. 2001) zeigt Humphrey Bogarts Portrait mit Zigarette und die Textzeile „Genetics of nicotine addiction“.

Ethische Implikationen genetischer Testung/Wandel der Arzt-Patient-Beziehung

Der genannte Zeitschriftenartikel löst viele Assoziationen aus: Wer sollte eine Disposition für derartige Veranlagungen testen? Welche Konsequenzen könnte ein derartiger Befund haben? Für wen könnte diese Information wertvoll sein?

Der fiktive Untersuchungsbefund von Humphrey Bogart selbst, der durchschriftlich an die Warner Brothers Company gerichtet ist, bestätigt die Diagnose einer schweren Nikotinabhängigkeit. Er wird der Krankenkasse zur Neuberechnung von Prämien automatisch zugeleitet und enthält die Empfehlung, bei bestehendem Kinderwunsch die Partnerin ebenfalls zu testen. Aus dem Ergebnis wird die Berechtigung zur Inanspruchnahme der Präimplantationsdiagnostik abgeleitet. Schließlich werden ergänzende Untersuchungen zur Abschätzung der Alkoholabhängigkeit bzw. des Demenzrisikos vorgeschlagen. Was hier frei erfunden ist, wirft dennoch ernste Fragen auf. Zunehmende Möglichkeiten der genetischen Diagnostik, die prinzipiell unabhängig von einer klinischen Symptomatik erfolgen kann, erfordern genaue Kenntnisse der Aussagekraft, vor allem aber auch der Grenzen der Untersuchung. Die vorhersagende (prädiktive) Diagnostik unterscheidet sich grundlegend von derjenigen der klassischen Medizin. Der Arzt ist bisher gehalten, im klinischen Alltag Leitlinienorientiert zu handeln. Eine Fragestellung bzw. Symptoma-

tik erfordert in der „klassischen“ Medizin ein klares Vorgehen, das z. B. in der Indikation zu einer Untersuchung bzw. Therapie mündet. Im Falle der prädiktiven Diagnostik etwa einer spätmanifesten Krankheit gelten diese Regeln nicht mehr ohne weiteres. Hier kommt der Entscheidung der zu testenden Person eine zentrale Rolle zu. Der Entschluss einer Risikoperson mit hohem Risiko für eine familiäre Brustkrebserkrankung, sich einer prädiktiven Testung zu unterziehen, ist immer Ergebnis einer umfassenden Reflexion, für die ein multidisziplinäres Beratungsangebot sichergestellt sein muss (z. B. durch Gynäkologen, Humangenetiker und Psychoonkologen). Therapeutische Optionen spielen bei dieser Fragestellung eine zentrale Rolle. Sollten sich etwa Frauen, die Mutationsträgerinnen für ein Brustkrebsgen sind und damit in Abhängigkeit vom beteiligten Gen und von zugrunde liegender Mutation ein Erkrankungsrisiko von 65 Prozent tragen, einer prophylaktischen Brustoperation unterziehen? Hier greifen keine absoluten Indikationen mehr, die Arzt-Patient-Beziehung hat einen anderen Charakter. Genetische Beratung stellt einen Kommunikationsprozess dar, der Ratsuchenden in einer Konfliktsituation helfen soll, eine für sie tragfähige Entscheidung zu treffen. Genetische Beratung hat auf diesem Hintergrund erfahrungsorientiert zu erfolgen (Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik e.V., 2000; Zerres 2003). Das Ergebnis der Beratung selbst ist offen, Kategorien wie richtig und falsch, „aufklärungswidrig“ greifen hier nicht mehr. Verhalten eines Patienten, das „gegen ausdrücklichen ärztlichen Rat“ verstößt, ist in diesem Arzt-Patient-Verhältnis i. d. R. nicht vorgesehen.

Viele Testangebote sind für die Praxis ungeeignet

Während prädiktive Tests für monogene Krankheiten meist zuverlässige Aussagen erlauben und ihre Anwendung in Familien mit hohen Risiken in der Praxis im Kontext genetischer Beratung bereits jetzt i.d.R. sehr differenziert erfolgt, werden Screening-Angebote ganzer Bevölkerungsgruppen für Krankheitsdispositionen für sog. Volkskrankheiten meist undifferenziert ohne umfassende Informationen offeriert. Die Ergebnisse derartiger Test erlauben meist keine individuelle Risikoeinschätzung. Tests, die z. B. aus einem postuliert veränderten Östrogenmetabolismus ein erhöhtes Brustkrebsrisiko ableiten wollen, sind wissenschaftlich nicht haltbar und daher im Zweifelsfall eher geeignet, bei den untersuchten Personen Krebsangst zu erzeugen (Leinmüller, 2002). Hier besteht dringender Regelungsbedarf, wie er etwa in Entwürfen zum Gendiagnostikgesetz vorgesehen ist.

Das Wissen um Gesundheitsrisiken allein verbessert die Gesundheit noch nicht

Selbst wenn es gelänge, Erkrankungsrisiken zuverlässiger vorherzusagen, bedeutet dies nicht automatisch schon eine Verbesserung der Gesundheit untersuchter Personen. Die Akzeptanz, sich einem genetischen Test zu unterziehen, ist erstaunlicherweise in der Bevölkerung insgesamt sehr hoch. Gesundheitsbewusstes Verhalten ist jedoch keineswegs selbstverständlich. Eine eigene Studie soll dies deutlich machen:

Beispiel Herzinfarkt

Im Rahmen ihres klinischen Aufenthaltes in der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Aachen wurde 104 Patienten mit koronarer Herzerkrankung u. a. folgende Frage gestellt: „Sollte es in Zukunft möglich sein, die genetische Disposition für die Koronarsklerose durch einfache genetische Tests in jungen Jahren zu erkennen, und somit ggf. die Möglichkeit bestehen, durch Lebensführung und Medikamente die Entstehung der Erkrankung teilweise oder ganz zu verhindern, würden Sie es befürworten, dass diese genetischen Tests angeboten werden?“ 89 Prozent der Befragten antworteten mit ja. In einem anderen Kollektiv von 1.185 Patienten mit koronarer Herzerkrankung wurden deren bekannte Risikofaktoren erfasst. Nur 2 Prozent der Patienten wiesen keinen der bekannten Risikofaktoren (Rauchen, Übergewicht, Cholesterin, Blutdruck) auf. 92 Prozent waren Raucher und/oder hatten Übergewicht ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) (Ortlepp und Zerres, bisher unveröffentlichte Daten).

Dieses Beispiel belegt sehr plastisch, dass zwischen dem Wissen um gesundheitliche Risiken und deren aktiver Vermeidung eine beträchtliche Lücke klafft. Gentests allein verbessern die Gesundheit noch nicht. Derzeit stehen sie auch nicht zur Verfügung. Die Analyse einzelner Risikofaktoren bietet die Gefahr der Über- oder Unterbewertung des tatsächlichen Erkrankungsrisikos. Die Ergebnisse können dann unnötigerweise Ängste erzeugen oder führen auf Basis der Untersuchungsbefunde zu einem ebenso wenig begründeten Risikoausschluss.

Fazit

Die fortschreitenden Erkenntnisse der molekularen Genetik der Krankheitsentstehung ermöglichen die Bestimmung einer zunehmenden Anzahl krankheitsdisponierender Gene. Stand der wissenschaftliche Fortschritt bisher unter der Überschrift der Genomanalyse („Genomics“), wird dies zunehmend durch die Analyse von Proteinfunktionen zumindest wesentlich ergänzt. „Proteomics“ gerät immer mehr in den wissenschaftlichen Fokus. In den letzten Jahren wurde klar, dass zellbiologische Vorgänge Proteinwirkungen in erheblichem Maße modifizieren und damit für das Verständnis der Krankheitsentstehung überragende Bedeutung haben.

Der Weg zu einer zuverlässigen Risikoprädiktion ist folglich noch sehr weit und wird gerade bei multifaktoriell bedingten Krankheitsbildern an prinzipielle Grenzen stoßen. Aufgrund des Zusammenspiels von exogenen und genetischen Faktoren ist die Vorhersagekraft selbst dann, wenn man eines Tages alle genetischen Faktoren erfassen könnte, prinzipiell begrenzt, wie wir aus Zwillingsstudien sehr genau wissen. Der prädiktive Wert von Gentests wird durchschnittlich nicht höher sein, als dieser der Konkordanzrate eineiiger Zwillinge entspricht, da eineiige Zwillinge gleiches Erbgut besitzen. Die Anwendung prädiktiver Gentests ist derzeit im Wesentlichen auf seltene, monogen erbliche Krankheitsbilder begrenzt. Für multifaktoriell bedingte „Volkskrankheiten“ oder „common diseases“ existieren bisher im Allgemeinen keine sinnvollen Gentests.

Die Nutzung derartiger Tests zum Wohle des Patienten in der Zukunft setzt für die häufigen Volkskrankheiten umfassende Studien voraus, die erst dann eine entsprechende Testung rechtfertigen könnten. Der Vermittlung dieses komplexen Sachverhaltes im Rahmen einer genetischen Beratung kommt in diesem Zusammenhang ent-

scheidende Bedeutung zu. Die Anwendung genetischer Tests, vor allem solcher mit prädiktivem Charakter, sollte interdisziplinär erfolgen. Sie könnte langfristig mit einem Paradigmenwechsel der Arzt-Patient-Beziehung von einer primär kurativ ausgerichteten Medizin zu einer präventiven Medizin einhergehen und hätte dann überragende Bedeutung.

Literatur

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer (2001) Familial breast cancer: Collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without breast cancer. *Lancet* 358: 1389–1399.

Hall, W.D. / Morley, K.I. / Lucke, J.C. (2004): The prediction of disease risk in genomic medicine. *European Molecular Biology Organization reports* 5: 522–526.

Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik e.V. (2000) Stellungnahme zur postnatalen prädiktiven genetischen Diagnostik. *medgen* 12: 376–377.

Leinmüller, R. (2002): Manchmal ein Geschäft mit der Angst. *Dt. Ärzteblatt* 97: A1487–1488.

Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Richtlinie zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen 1998: *Dt. Ärzteblatt* 95: A1396–1403.

Zerres, K. (2003): Humangenetische Beratung. *Dt. Ärzteblatt* 100: A2720–2777.