

Methoden der Humangenetik

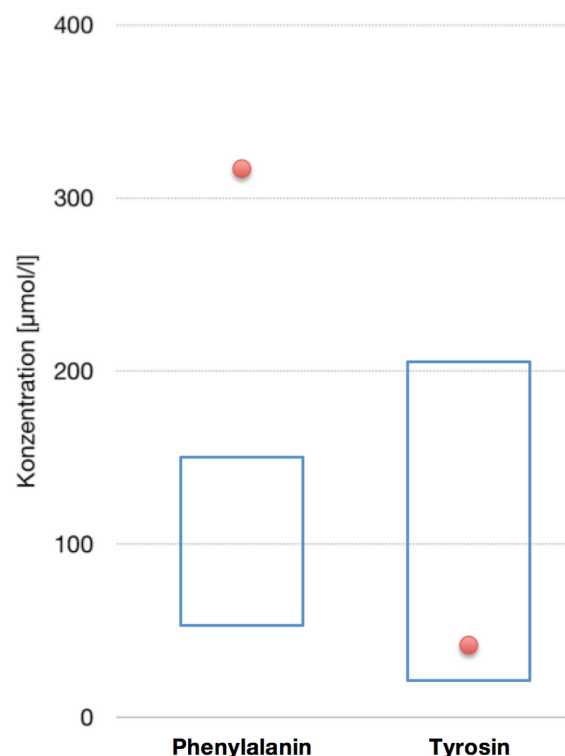
Die **Phenylketonurie (PKU)** ist eine genetisch bedingte Stoffwechselerkrankung, bei der durch eine Genmutation das Enzym Phenylalaninhydroxylase nicht in funktionstüchtiger Form produziert werden kann. Dadurch ist die normalerweise von der Phenylalaninhydroxylase katalysierte Umsetzung des mit der Nahrung aufgenommenen Phenylalanins in Tyrosin nicht möglich, wodurch sich einerseits Phenylalanin im Körper anhäuft, während dem Organismus andererseits Tyrosin und die daraus erzeugten Produkte fehlen (Stoffwechselblock). Das überschüssige Phenylalanin wird im Körper zu Phenylbrenztrauben-

säure und anderen Produkten umgesetzt, die zu schweren Störungen der geistigen Entwicklung führen. Die normalerweise aus Tyrosin erzeugten Stoffwechselprodukte Melanin (dunkler Farbstoff in Haut und Haaren) und Thyroxin (Hormon, das u. a. eine bedeutende Rolle für die normale Entwicklung des heranwachsenden Körpers spielt) sind bei unbehandelten PKU-Kranken kaum vorhanden, weshalb Albinismus (auffallend helle Haut und Haare) sowie Kretinismus (Kleinwüchsigkeit) zu den Symptomen dieser Krankheit zählen.

- ① Stellen Sie die im obigen Text geschilderten Zusammenhänge in einem übersichtlichen Schema dar!
- ② Leiten Sie ab, welche Maßnahmen ergriffen werden müssen, um bei einer früh erkannten PKU-Erkrankung eine möglichst normale Entwicklung des Körpers zu gewährleisten!

Die PKU ist eine der häufigsten genetisch bedingten Erkrankungen: etwa 1 von 8000 Neugeborenen ist davon betroffen. Je früher die Krankheit diagnostiziert werden kann, desto erfolgreicher können die sonst damit verbundenen Auswirkungen vermieden werden. Deshalb wird im Rahmen des *Neugeborenen*screenings allen Säuglingen innerhalb der ersten drei Tage nach der Geburt Blut entnommen, um die Konzentration des darin enthaltenen Phenylalanins und Tyrosins zu bestimmen.

Die nebenstehende Grafik zeigt das Ergebnis einer solchen Untersuchung. Die blau umrandeten Kästen markieren den Normbereich; die roten Punkte die im konkreten Fall gemessenen Werte.



Ergebnisse der Blutuntersuchung bei einem Neugeborenen

- ③ Erläutern Sie, wie man anhand der Messwerte für die Blutkonzentration von Phenylalanin bzw. Tyrosin Aussagen über eine mögliche PKU-Erkrankung machen kann!
- ④ Interpretieren Sie die im nebenstehenden Diagramm dargestellten Befunde!

Pränataldiagnostik

Stoffwechselerkrankungen wie z. B. die PKU können mithilfe der **Pränataldiagnostik** (vorgeburtliche Diagnostik) auch bereits beim Ungeborenen festgestellt werden. Dazu benötigt man Zellen des Kindes, die man in diesem Fall durch eine Amniozentese gewinnt. Da man hierbei mit einer Kanüle die Fruchtblase ansticht, um daraus Fruchtwasser (mit darin befindlichen Zellen des Kindes) zu entnehmen, gehört die Amniozentese – wie auch die Chorionzottenbiopsie oder die Nabelschnurpunktion – zu den *invasiven* Methoden der Pränataldiagnostik, wohingegen etwa Ultraschalluntersuchungen oder Blutuntersuchungen bei der Mutter zu den *nicht-invasiven* Methoden gezählt werden. Die Entscheidung, ob und welche Pränataldiagnostik eingesetzt wird, liegt bei den Eltern.



Ultraschallbild eines 4 Monate alten Fetus

- ⑤ Informieren Sie sich über die pränataldiagnostischen Methoden des Ultraschalls, der Amniozentese, der Chorionzottenbiopsie und der Nabelschnurpunktion! Stellen Sie zu diesen Methoden zusammen, wie sie durchgeführt werden und welche Erkenntnisse man mit ihrer Hilfe gewinnen kann! Achten Sie darauf, möglichst aktuelle Quellen zu benutzen!



Risiko einer Fehlgeburt

Bis etwa 2006 wurde bei den invasiven Methoden ein Fehlgeburtsrisiko von etwa 1 % angegeben. Seither haben Studien jedoch gezeigt, dass mit den modernen Methoden kein erhöhtes Risiko für eine Schädigung des Kindes oder für eine Fehlgeburt besteht.

- ⑥ Diskutieren Sie den Einsatz der Pränataldiagnostik! Berücksichtigen Sie dabei auch die im Folgenden gegebenen Impulse!

„Heutzutage sind viele Erkrankungen und Schädigungen sehr gut diagnostizierbar – allerdings gibt es für viele noch immer keine erfolgreichen Therapien.“

„Was, wenn sich herausstellt, dass das Kind nicht gesund ist? Lehnen wir es dann ab? Ist seine Gesundheit also eine Voraussetzung dafür, dass wir es lieben können?“

„Nun haben wir den Befund! Unser Kind ist gesund! Welch ein Glück! – Wieso nur quält mich jetzt so ein schlechtes Gewissen?“

Heterozygotentest

Genetisch bedingte Krankheiten (Erbkrankheiten) beruhen auf der Mutation eines Gens, das für ein bestimmtes Protein, zumeist ein Enzym, codiert. Auf der Grundlage dieser mutierten Genvariante kann das betreffende Protein nicht in funktionstüchtiger Form produziert werden. Da alle Körperzellen jedoch einen diploiden Chromosomensatz und somit für jedes Gen *zwei* Allele besitzen, ist die Chance sehr hoch, dass zumindest eines der Allele die intakte Anleitung zur Synthese des Proteins enthält. Das betreffende Protein wird in dem Fall, dass eines der Allele mutiert, das andere Allel jedoch intakt ist, zwar nur in etwa halb so großer Menge hergestellt wie bei einer Person, die zwei intakte Allele besitzt, dennoch ist es auf jeden Fall vorhanden und aktiv, weswegen sich bei der betreffenden Person in der Regel keine Krankheitssymptome feststellen lassen. Diese treten nur auf, wenn *beide* Allele des Gens mutiert sind und daher das codierte Protein *gar nicht* in funktionstüchtiger Form synthetisiert werden kann.

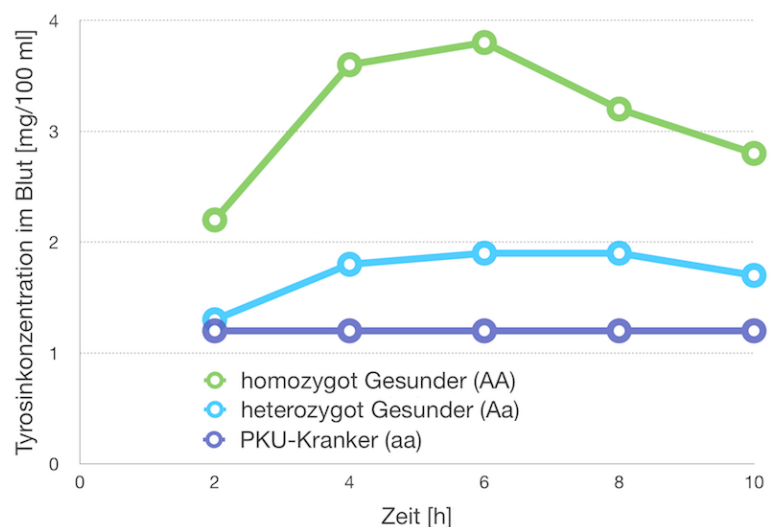
Wir können derartige Erbkrankheiten also als *dominant-rezessive Erbgänge* betrachten, bei denen die „Krankheit“ – d. h. das mutierte Allel – rezessiv (a) und die „Gesundheit“ – d. h. das intakte Allel – dominant (A) wirken. Zur phänotypischen Ausprägung der Krankheit kommt es nur im homozygot re-

zessiven Fall (aa), während sich im homozygot dominanten (AA) sowie im heterozygoten Fall (Aa) die Gesundheit „durchsetzt“ und keine Krankheitssymptome zu beobachten sind.

Personen, die phänotypisch gesund sind, können also die Genotypen AA oder Aa besitzen. Im homozygoten Fall können sie auch stets nur ein dominantes „Gesundheits-Allel“ an ihre Kinder weitergeben; im heterozygoten Fall jedoch besteht eine 1:1-Chance, dass die Kinder dieser Person das „Gesundheits-“ bzw. das „Krankheits-Allel“ erben. Hat auch der Partner der betreffenden Person einen heterozygoten Genotyp, so wird sich statistisch gesehen bei einem Viertel der gemeinsamen Kinder der Genotyp aa (homozygot rezessiv) ergeben – diese Kinder wären dann auch phänotypisch krank.

Um bei Personen, die phänotypisch gesund sind, zu ermitteln, ob sie den Genotyp AA oder den Genotyp Aa besitzen, bedient man sich einer Methode, die als **Heterozygotentest** bezeichnet wird. Hierbei misst man die Konzentration des Substrats bzw. des Produkts des betreffenden Enzymproteins im Körper der Testperson und vergleicht das Ergebnis mit dem von Erkrankten und von anderen Gesunden.

Die Phenylketonurie (PKU) ist eine rezessiv vererbte Krankheit. Sie zeigt sich im Phänotyp, wenn beide Allele für das Enzym Phenylalaninhydroxylase mutiert sind, sodass im Körper keine funktionstüchtige Phenylalaninhydroxylase synthetisiert werden kann. Fehlt dieses Enzym, kann das mit der Nahrung aufgenommene Phenylalanin nicht in Tyrosin umgesetzt werden. Um den PKU-Genotyp eines phänotypisch gesunden Menschen abzuleiten, wird dem Probanden eine hohe Dosis Phenylalanin verabreicht; anschließend wird ihm im Abstand von zwei Stunden Blut entnommen, und dessen Tyrosinkonzentration bestimmt. Die Ergebnisse werden mit den Werten von PKU-Kranken und anderen Gesunden verglichen (siehe nebenstende Grafik).



Tyrosinkonzentration im Blut nach Phenylalanin-Aufnahme. PKU-Kranke können Phenylalanin nicht in Tyrosin umwandeln; homozygot Gesunde setzen Phenylalanin schnell zu Tyrosin um; bei Heterozygoten ist dies aufgrund der geringeren Menge an Phenylalaninhydroxylase nur langsam möglich.

Genetische Beratung

Eine **humangenetische Beratung**, oft auch als **genetische Beratung** bezeichnet, dient dazu, genetisch (mit-)bedingte Erkrankungen oder Risiken für Erkrankungen zu erkennen und zu verstehen. Sie wird von Fachärzten für Humangenetik [...] durchgeführt, die eine spezielle Erfahrung mit erblichen Krankheiten haben, sowohl in der Diagnostik als auch in der Betreuung von betroffenen Personen und Familien. Eine humangenetische Beratung wird non-direktiv durchgeführt, es werden also keine Empfehlungen gegeben. Vielmehr sollen Hintergründe erklärt und Missverständnisse ausgeräumt werden, damit die Betroffenen in der Lage sind, selber die für sie richtigen Entscheidungen zu treffen.

Eine humangenetische Beratung kann beispielsweise bei unerfülltem Kinderwunsch oder bei gehäuften Krebserkrankungen in der Familie hilfreich sein. Bei Vorliegen einer erblich bedingten Krankheit in einer Familie wird über deren Verlauf sowie über Präventionsmöglichkeiten oder Behandlung aufgeklärt; bei Kinderwunsch kann über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer genetisch bedingten Krankheit bei einem Kind gesprochen werden. Wenn bei einer Schwangerschaft beim heranreifenden Kind der Verdacht auf eine genetische Krankheit gestellt wurde,

kann eine humangenetische Beratung dabei helfen, dass die Bedeutung der Befunde richtig verstanden wird und damit Entscheidungen vermieden werden, die später bereut werden könnten.

Eine humangenetische Beratung sollte stets wertfrei sein. Wertende Begriffe wie „genetische Kompatibilität“ oder „defekte Gene“ werden im Rahmen einer humangenetischen Beratung vermieden.

Genetische Beratung ist in Deutschland eine Leistung aller gesetzlichen Krankenkassen und privaten Krankenversicherungen und wird daher von diesen bezahlt, wenn der Hausarzt oder ein Facharzt einen entsprechenden Überweisungsschein ausstellt.

Quelle:

Wikipedia, Humangenetische Beratung, 20.06.2018

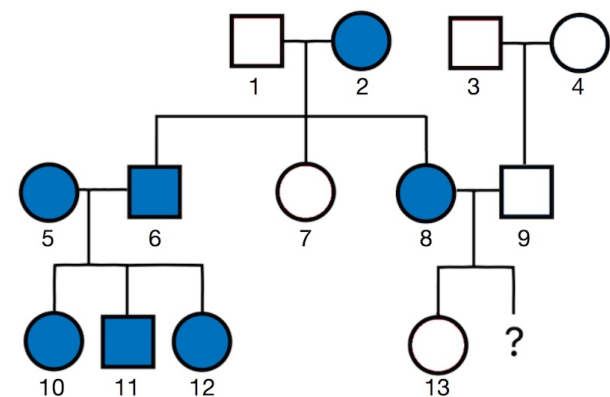
💡 **Wo gibt's so etwas?**

Genetische Beratungsstellen in Deutschland



Stammbäume

Bei einer genetischen Beratung wird oft auch ein **Stammbaum** erstellt. Hierbei handelt es sich um eine grafische Darstellung der Mitglieder einer Familie, wobei markiert wird, welche von ihnen Merkmalsträger der jeweils zur Frage stehenden Erbkrankheit waren oder sind. In einem solchen Stammbaum stehen Kästchen für männliche und Kreise für weibliche Personen. Ein ausgefülltes Symbol kennzeichnet eine Person als Merkmalsträger; leere Symbole stehen für Personen, bei denen keine Symptome zu beobachten waren oder sind – die ausgefüllten bzw. leeren Symbole stellen somit den Phänotyp der Personen dar. In einem Stammbaum stehen die einzelnen Generationen untereinander: Die letzte Zeile zeigt die derzeit jüngste Generation. Durch Verbindungslinien wird verdeutlicht, wer mit wem Kinder hervorgebracht hat (waagerechte Linie zwischen einer männlichen und einer weiblichen Person) bzw. wer das Kind welchen Paares ist (senkrechte Linien). Aufgrund eines Stammbaues kann in vielen Fällen der Genotyp der ratsuchenden Person(-en) abgeleitet werden. Dies ermöglicht u. a. die Berechnung des Erkrankungsrisikos potentieller Kinder.



Beispielstammbaum einer Familie.

Das Paar 8/9 erwägt ein weiteres Kind und hat die genetische Beratungsstelle aufgesucht, um sich zu den Risiken einer Erkrankung dieses Kindes beraten zu lassen. Die Frau (8) ist Betroffene, ihre Mutter (2) sowie ihr Bruder (6) ebenso. Ihr Vater (1) und ihre Schwester (7) sind gesund; auch ihr Mann (9) und seine Eltern (3/4) sowie das erste Kind des Paares (13) sind nicht betroffen, während ihre Schwägerin (5) und deren Kinder (10–12) Merkmalsträger sind.