# Molekulare Diagnostik in der Hämatologie

Autor(en): **Winterhalter, Kaspar H.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Jahresbericht / Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Rapport annuel / Académie Suisse des Sciences Médicales = Rapporto annuale /Accademia Svizzera delle Scienze Mediche = Annual report / Swiss Academy of Medical Sciences**

Band (Jahr): **- (1989)**

PDF erstellt am: **27.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-308353

**Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

**Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

**http://www.e-periodica.ch**

# MOLEKULARE DIAGNOSTIK IN DER HÄMATOLOGIE

KASPAR H. WINTERHALTER

Der Begriff «Molekulare Krankheit» *stammt* aus der Hämatologie (Pauling L., Itano H.A., Singer S.J., Wells I.C.: Sickle Cell Anemia, a Molecular Disease. Science 110: 543, 1949). Das grundlegende Konzept ist jedoch schon bedeutend älter und wurde von Osler meisterhaft charakterisiert (Osler W.: A clinical lecture on erythraemia; polycythemia with cyanosis maladie de Vaquez. Lancet, Jan. 18, 143, 1908): «Given a haemoglobin of poor quality, incapable of combining normally with $O_2$, a greater number of erythrocythes would have to be manufactured to meet the usual demands of the system.»

Zwischen der Veröffentlichung von Pauling und der Charakterisierung der molekularen Basis der Krankheit vergingen 10 Jahre (Ingram V.M.: Abnormal human hemoglobins. III. The chemical difference between normal and sickle cell hemoglobins. Biochim. Biophys. Acta 36: 402, 1959).

Molekulare Diagnosen können auf verschiedenen Ebenen des genetischen Informationsflusses gestellt werden.

| Stoffklasse | Name | Eigenschaften |
|---|---|---|
| DNS | Gen | in komplexer Struktur in Kern und Mitochondrien |
| mRNS | Transcript | kurzlebig (Minuten bis Tage) |
| Protein | Produkt | löslich, in Membranen, unlöslich.<br>*Mutierte Genprodukte* können Funktionsausfälle verursachen.<br>*Ev. quantitative Aberration* normaler Genprodukte. |

*Consecutio temporum*

| | |
|---|---|
| 1949–1959 | Chromatographische oder elektrophoretische Diagnose von Genprodukten. Zuerst von Hämoglobinen, dann auch von Enzymen (lösliche Proteine). |
| 1959–1980<br>noch andauernd | Abklärung der Primärstruktur (Aminosäuresequenz) der Genprodukte. |

| | |
|---|---|
| ca. 1970–1980 | Bestimmung des mRNS-Spiegels mittels «molecular probe» oder Proteinsynthese-Experimenten. |
| ca. 1978 bis jetzt | Gensequenzierung und Ableitung der Primärstruktur zuerst von cDNS, dann von genomischer DNS. Heute mit μg-Mengen von DNS und sogar ohne Verwendung von Radioaktivität möglich durch entsprechende Technik. Dadurch auch mit pränatal gewonnenen Zellen leicht möglich. |
| Seit ca. 1965 bis heute | gelegentliche Abklärung der dreidimensionalen Struktur durch Röntgenkristallographie und neuerdings durch Kernresonanz. |

## *Zwischenbilanz*

1. Molekulare Diagnose möglich auf Niveau:
   a) des Gens (wenige Zellen nötig)
   b) des Genprodukts (sehr interessant, aber oft schwierig)
2. Molekulare Diagnose auf Niveau des Gens zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft möglich.
3. Was bei den Hämoglobinen heute so einfach ist, lässt sich sehr oft auf andere Genprodukte und Gene anwenden.
4. Mit Ausnahme der pränatalen molekularen Diagnose (siehe unten) ist die molekulare Diagnostik für den Patienten – zumindest vorläufig – oft ohne therapeutische Konsequenzen.

## *Allgemeine Gedanken*

Der Mensch ist (unter anderem) ein biologisches Objekt. Er unterliegt daher, wie alle anderen Spezies, den Naturgesetzen, sowohl in seinen somatischen Gegebenheiten, als auch in verhaltensbiologischer Hinsicht. Dies gilt für das Individuum wie für Gruppen, Völker oder gar die Menschheit.

Insbesondere ist der Mensch, wie Individuen anderer Spezies, sterblich. Daran wird auch der grösste finanzielle, medizinische und sozialpsychologische Aufwand nichts ändern (Garcia Marquez: Liebe zu Zeiten der Cholera; Am Totenbett seines Freundes: «Doktor Urbino hatte schon wieder eine Schlacht verloren in seinem aussichtslosen Kampf gegen den Tod»). Damit ist die Situation des Arztes umrissen: es ist seine Aufgabe zu lindern, den Tod jedoch wird er nicht besiegen.

Huizinga hat zu Recht die Speziesbezeichnung «homo sapiens» kritisiert und als Alternative «homo ludens» vorgeschlagen. Eine hervorstechendste Eigenschaft des Menschen, eben des «homo ludens», ist seine *unbezwingbare Neugierde* → Forscher und Innovatoren (Meere, Kontinente, All, intrazellulärer Kosmos usw.). Obwohl bei diesen Tätigkeiten gewiss auch der wirtschaftliche Stimulus eine Rolle spielt, scheint er als alleinige Erklärung unzureichend.

Soweit dies für ein Individuum der Gegenwart beurteilbar ist, hat sich in unserem Jahrhundert ein weiterer Grundtrieb besonders ausgebreitet: *die Begehrlichkeit.* Besonders in den Industrieländern hat die Tendenz des unersättlichen Konsumierens als eigentlicher Lebensinhalt und sog. Selbstverwirklichung breite Bevölkerungsschichten ergriffen. Bei Ländern der dritten Welt beschränkt sich diese Entwicklung notgedrungenermassen auf eine ganz dünne Oberschicht. Diesen letzteren Leuten stehen wir dann natürlich mit angemessener Entrüstung gegenüber.

Ein *Konsumgut,* das sich grösster Nachfrage erfreut, ist *die ärztliche Leistung,* welche von einigen Patienten zu Recht, von vielen aber lediglich zur Linderung vermeintlicher oder tatsächlicher seelischer Beklemmung beansprucht wird. Jedwelches menschliche Problem oder Fehlverhalten kann mit einem medizinischen Terminus belegt werden, und Remedur steht in Fläschchen, Apparaten und psychologischen Exerzitien bereit. Viele Patienten sind nicht bereit, «in ihrem Saft zu schmoren», Unabwendbares zu verarbeiten und es so, allein oder im Gespräch mit Freunden, in einen produktiven Prozess der menschlichen Reifung umzusetzen. Dieser Reifung bedürfen wir mit zunehmendem Alter immer mehr.

Ich möchte mich sogar zu der Behauptung steigern, dass gerade quälende oder schmerzliche menschliche Prüfungen dem Reifungsprozess besonders förderlich sind. Ausserordentlich deutlich ist dies bei Studenten, der geistigen Elite unserer Wohlstandsgesellschaft, zu beobachten; viele haben erst bei ihrer experimentellen Diplomarbeit im Alter von 24 oder mehr Jahren Gelegenheit, sich täglich mit den Tücken der Forschung auseinanderzusetzen und so die bitter nötige *Niederlagserfahrung* zu sammeln.

Doch zurück zum Arzt, der sich einem Patienten gegenübersieht, welcher gebieterisch durch Antibiotika und andere Pillen sofortige Befreiung, z. B. von den Lästigkeiten eines grippalen Affektes, verlangt. Viele Kollegen werden der stürmischen oder weinerlich vorgebrachten Forderung nachgeben, trotzdem ihnen die sehr beschränkte Wirksamkeit von Antibiotika bei Virusinfekten klar ist. Der Rationalisierungsversuch über die Prävention bakterieller Superinfekte ist ein gern beschrittener Weg. Oft wird der Patient zusätzlich auch für einige Tage als arbeitsunfähig erklärt. Bei diesem Vorgang sind natürlich verschiedene Kräfte im Spiel. Unbeugsamer Sofortkon-

sumwille beim Patienten, meist ärztliche Hilfsbereitschaft, manchmal Schwäche, selten auch wirtschaftliche Überlegungen des Arztes, obzwar letztere Motivation im Sensationsjournalismus wohl übermässig hochgespielt wird.

Alle diese Überlegungen werfe ich hier auf, weil eine pränatale Diagnose natürlich Folgen hat. Ist sie negativ, ist die werdende Mutter meist erleichtert, positivenfalls ist eine Interruptio in Betracht zu ziehen. Die Patientin erwartet dann, dass diese Interruptio vom Arzt empfohlen oder gar befohlen wird, so dass sie die Verantwortung für diese Entscheidung nicht allein zu tragen hat. Sie stellt dadurch meist ohne Worte den Antrag zu ihrer Entmündigung und überwälzt die Verantwortung dem Arzt. Der Arzt wiederum findet sich in der äusserst prekären Lage, eine Entscheidung zu fällen, die einerseits für die Patientin erträglich sein muss, andererseits mit seinem eigenen Gewissen vereinbar ist.

Für weiterreichende Überlegungen sind folgende Faktoren in Betracht zu ziehen:

1. das Leidenspotential der Mutter, des Vaters und anderer Verwandter;
2. das Leidenspotential des zukünftigen Individuums.

Zum Glück ist meine Aufgabe hier, weniger Empfehlungen abzugeben als vielmehr, angesichts der Machbarkeit molekularer Diagnosen, Patienten wie Ärzte zu Gedanken über die Folgen anzuregen.