

PUBLIC HEALTH GENETICS

**Das Paradigma „Faktor - V - Leiden“
und
Präventionsmöglichkeiten beim Mammakarzinom.**

Universitätslehrgang Public Health



Medizinische Universität Graz

Graz

Inhaltsverzeichnis

1. Public Health und Genetik im Überblick	3
2. Organisationen	4
2.1 Public Health Genomics European Network	4
2.2 Genome based Research and Population Health International	
Network.....	5
2.3 Deutsches Zentrum Public Health Genomics (DZPHG).....	5
3. Genetische Dispositionsfaktoren	6
3.1 Klinisch-präventiv orientierte Dispositionsfaktoren	6
3.2 Lebensstilorientierte Dispositionsfaktoren.....	6
3.3 Prädiktiv orientierte Dispositionsfaktoren	7
3.4 Expositionsbezogene Dispositionsfaktoren.....	7
3.5 Persönlichkeitsbezogene Dispositionsfaktoren	8
3.6 Genetische Therapieindikatoren.....	8
4. Pathogenese multifaktorieller Krankheiten: Faktor - V - Leiden.....	8
5. Mammakarzinom	10
5.1 Bedeutung und Risikofaktoren.....	10
5.2 Genetische Einflüsse	11
5.3 Therapieformen	12
5.4 Prävention.....	15
5.5 Problematik	15
6. Ausblick	16
7. Literaturverzeichnis.....	19

1. Public Health und Genetik im Überblick

Die Public Health Praxis kann die molekulargenetischen Entwicklungen nicht länger ignorieren, daher sollen nun mittels interdisziplinären und systematischen Ansätzen die neuen Herausforderungen benannt werden. Diese entsprechende Integration des genombasierenden Wissens wird als Public Health Genomics (PHG) bezeichnet.

Aus historischen Gründen war das Verhältnis von Public Health und der Humangenetik bei uns durch entsprechendes Misstrauen und Angst geprägt (Paul 2002). Im deutschsprachigen Raum ist eine wörtliche Übersetzung des ursprünglich aus dem angloamerikanischen Sprachraum kommenden Wortes Public Health „Volksgesundheit“ nicht tragbar. Zusammen mit Genetik weckt dies stets die Furcht des Rückfalls in die staatliche Eugenik, wie sie in Zeiten des Nationalsozialismus betrieben wurde. Dies ist eine der Folgen warum es zu keiner Übersetzung ins Deutsche des mittlerweile international eingeführten Begriffes „Public Health Genetics“ kommt.

Nach einer Definition der Kooperationsgruppe „Public Health Genetics“ des Zentrums für Interdisziplinäre Forschung in Deutschland bezeichnet Public Health Genetics die Integration genetischer Erkenntnisse in die Zielorientierung von Public Health. Es sollen dabei die Fragen beantwortet werden, wie die molekulare Medizin konkret zu einer effektiveren und effizienteren Gesundheitsversorgung beitragen und wie gegenwärtig eine Verbesserung des Gesundheitssystems erzielt werden kann (Brand 2007a, S. 11f).

Public Health Genetics entstand in Atlanta (USA) Mitte der 1990er-Jahre mit der Etablierung einer „Task Force on Genetics and Disease Prevention“ am „Center for Disease Control and Prevention“ (Khoury 1996; National Office of Public Health Genomics;).

Durch die Ergebnisse des „Humangenomprojekt´s“ kam es zu großen Fortschritten im Bereich der Genetik und der Medizin. In den eigentlichen Mainstream der Medizin kam die Humangenetik durch die systematische Sequenzierung des menschlichen Genoms und der Entschlüsselung der genetischen Variabilität als Ursache von Krankheiten. In den USA wurde das Human Genom Projekt 1990 ins Leben gerufen, mit dem Ziel das menschliche Genom bis ins Jahr 2010 vollständig zu „entschlüsseln“. Mittlerweile ist es ein internationales Projekt aus über 39 Staaten geworden. Erwähnenswert ist auch die im Mai 1998 gegründete Firma „Celera Genomics“, deren Ziel es war, das Genom möglichst schnell zu sequenzieren und auch zu kommerzialisieren. Bereits 2001 wurde fast zeitgleich die Entschlüsselung durch die beiden konkurrierenden Teams bekannt gegeben, 2001 wurden deren Ergebnisse in den Fachzeitschriften „Nature“ und „Science“ veröffentlicht. Die Daten des öffentlichen Konsortiums werden in öffentlich zugänglichen Datenbanken gespeichert, wie zum Beispiel in der „Genbank“ des „National Center for Biotechnology Information“ der „National Library of

Medicine“. Die darin enthaltenen Daten sind aber noch fehlerhaft und unvollständig (Wolf 2002, S. 19f).

Daraus entstandene Test- und Diagnosemethoden eröffnen der Gesundheitsvorsorge und der bevölkerungsbezogenen Gesundheitsprognose neue wissenschaftliche Perspektiven. Beispiele dafür wären die frühzeitige Erkennung eines erhöhten Brustkrebsrisikos oder im Bereich der Pharmakogenetik die verbesserte Bereitstellung von individualisierten Medikamenten.

Kritisch sollte auch auf die Gefahren der neuen Techniken hingewiesen werden. Genetische Screenings können zum Einsatz weiterer Diagnostik führen, sei es zur Befundabklärung oder zur engmaschigen Früherkennung - dies kann wieder vielfach zur medizinischen Prävention oder prophylaktischen Intervention führen. Weiters stellt sich hier die Frage, was kann die Genetik für Public Health tun und was kann eigentlich Public Health für die Genetik tun?

Die folgenden Abschnitte sollen einen kurzen Überblick darüber geben und aufzeigen welche Dispositionsfaktoren entscheidend sind. Anhand zweier Beispiele, dem Faktor-V-Leiden und dem häufigsten Krebs der Frau - dem Mammakarzinom, sollen entsprechende Public Health Strategien näher beschrieben und veranschaulicht werden. Um die internationale Bedeutung der Genetik in Public Health zu unterstreichen, werden auch die führenden Verbände kurz aufgelistet.

2. Organisationen

2.1 Public Health Genomics European Network

Die Europäische Kommission verpflichtete sich in ihrem Bericht „Life Sciences and Biotechnology“ dazu, Rahmenbedingungen für eine hohe Qualität genetischer Tests in Europa zu schaffen, sowie Kooperationen und Wissenstransfer in diesem Bereich zu fördern. Dies soll einen „best practice“ im Umgang von genetischen Tests gewährleisten. Weiters hat die Europäische Kommission angekündigt, ein europäisches Netzwerk zu fördern, welches für Public Health bedeutende genetische Determinanten identifiziert. Dieses Netzwerk hat sich als „Public Health Genomics European Network“ (PHGEN) etabliert.

Anstatt von „Genetics“ wurde gezielt „Public Health Genomics“ verwendet, um den erweiterten Fokus molekularbiologischer Orientierungen zu berücksichtigen. „Genetics“ umfasst seinerseits monogenetische Krankheiten und chromosomale

Störungen, „Genomics“ andererseits ist von seiner Bedeutung weiter gefasst und schließt auch Gen-Gen-Interaktionen bzw. Eigenschaften und Funktionen der Gene ein. Durch die Vernetzung der bestehenden Public Health Genomics relevanten EU-Projekte (z.B.: EuroGentest oder NuGO) sollen Synergien gefördert und etwaige Doppelstrukturen vermieden werden. Durch deren Schaffung kam es auch zur Bildung europaweiter Infrastrukturen, damit die Fortschritte der molekularen Medizin effektiv und effizient in evidenzbasierte gesundheitspolitische Strategien und Maßnahmen zur Verbesserung der Gesundheit der Gesamtbevölkerung übersetzt werden können.

2.2 Genome based Research and Population Health International

Network

Diese Organisation hat sich die verantwortungsvolle und evidenzbasierte Integration von genombasiertem Wissen und Technologien in politische Strategien und Versorgungsleistungen zum Ziel gesetzt.

Weitere Ziele sind die Bereitstellung einer internationalen Public Health Genomics Plattform, die Förderung relevanter Wissenschaft, die Kommunikationsarbeit mit der Öffentlichkeit, die Erstellung von gesundheitspolitischen Handlungsempfehlungen und die Förderung von Ausbildung der unterschiedlichsten Professionen im Gesundheitsbereich.

2.3 Deutsches Zentrum Public Health Genomics (DZPHG)

DZPHG ist ein Exzellenzzentrum, welches als „think tank“ im Bereich PHG auf nationaler, europäischer und internationaler Ebene agiert. Als entsprechende Dachorganisation fördert es den translationalen und interdisziplinären Wissenstransfer zwischen Politik, Praxis und den verschiedenen Wissenschaftsdisziplinen (z.B.: Bioethik, Recht, Public Health, Biomedizin) sowie die interinstitutionelle und intersektorale Kooperation zwischen den beteiligten Akteuren des deutschen Gesundheitssystems (Brand 2007a, S. 16-19).

3. Genetische Dispositionsfaktoren

Eine der intensivsten vorangetriebenen Forschungsrichtungen in der Biomedizin ist die Suche nach Suszeptibilitätsgenen für multifaktorielle Krankheiten. Alleine in der Literaturdatenbank „PubMed“ gibt es davon bereits unzählige Publikationen, daher ist es unmöglich, einen nur annähernd umfassenden Überblick über die Gesamtheit der bislang publizierten Dispositionsfaktoren zu geben. Nur ein Teil scheint aber ausreichend gut validiert zu sein, um einen sinnvollen Einsatz für die Zwecke von Public Health zu rechtfertigen (Brand 2007a, S. 46).

Eine Erstellung einer mehr oder weniger arbiträr nach Zielrichtungen geordneten Systematik der aktuell bekannten genetischen Dispositionsfaktoren gestaltet sich als sehr schwierig und kann daher nur versucht werden. Es wird auf folgende Parameter geachtet, die mit eher prädiktiven Charakter, Risikofaktoren in Assoziation mit dem Lebensstil und auf die, die auf klinische Prävention von multifaktoriellen Krankheiten ausgerichtet sind. Weiters werden folgende Parameter gesondert betrachtet, jene die sich auf die Resistenz gegenüber Noxen beziehen, sowie die, welche sich erst am Beginn ihrer Entwicklung befinden, dazu zählen beispielsweise die Persönlichkeitseigenschaften.

3.1 Klinisch-präventiv orientierte Dispositionsfaktoren

Die mit der Hämochromatose assoziierten Mutationen im HFE - Gen stellen neben dem Faktor - V - Leiden die derzeit wohl am besten klinisch und methodisch validierten genetischen Suszeptibilitätsfaktoren dar. Traditionell ist die Hämochromatose als „Bronzediabetes“ bekannt und durch eine metabolische Akkumulation von Eisen gekennzeichnet. Dies führt zu Organschäden an Leber (Zirrhose), Pankreas (Diabetes) und Gelenken. In dieser Arbeit soll nicht auf das Erscheinungsbild der Erkrankung oder auf die Mutation auf dem HFE - Gen eingegangen werden, sondern auf die möglichen Strategien durch Public Health.

Als kostengünstige und wenig belastende Therapie können Organschäden durch regelmäßige Aderlässe vermieden werden (Burke 2002). Die Hämatopoese wird durch die HFE – Mutation nicht beeinflusst, daher können die Aderlässe ohne Bedenken als Blutspenden für Transfusionszwecke erfolgen, was die Compliance begünstigt und die Blutversorgung der Bevölkerung durch Blutspenden verbessert (Leitmann 2003).

3.2 Lebensstilorientierte Dispositionsfaktoren

In den vergangenen Jahren hat sich ein zum Teil kommerzieller Bereich als Zweig der Medizin unter den Sammelbegriffen wie „Lifestyle“, „Wellness“ und „Anti-Aging“ entwickelt. Vermehrt werden hier auch genetische Aspekte mit einbezogen (Haga 2003).

Eine große Bedeutung haben dabei die Neigungen zu Alkoholismus, Suchtkrankheiten und Adipositas. Es sind dies auch gerade die Testparameter, die intensiv im Internet beworben werden, jedoch ist nach deren Validität und präventiven Sinnhaftigkeit zu fragen. Beispielsweise bietet eine britische Firma Multiparameter-Genprofilierungen unter den Titeln „Alcohol Screen“ und „Nutrition Screen“ an. Aus einer Vielzahl von Einzelvarianten soll dabei die ideale Ernährungsweise oder die zuträgliche Alkoholmenge berechnet werden, es bleibt jedoch unklar, nach welchen biostatistischen und medizinischen Kriterien dies erhoben wird.

Haplotypvarianten des DAT1 – Genes werden mit einer Neigung zu Alkoholismus assoziiert, hier sei aber auf folgende Argumentation hingewiesen. Ein erhöht dargestelltes Suchtrisiko könnte den Betroffenen zur Zurückhaltung von Alkohol mahnen, gefährlicher könnte jedoch ein vermindert dargestelltes Risiko sein, denn dies könnte zu einer betonten Sorglosigkeit verleiten (Ueno 1999).

3.3 Prädiktiv orientierte Dispositionsfaktoren

Für jene rein prädiktiv und nicht präventiv beeinflussbaren Dispositionsfaktoren steht beispielhaft die Assoziation zwischen Apolipoprotein E und der Alzheimer-Krankheit. Sehr selten gibt es eine monogenetische Form, zumeist ist es multifaktorell bedingt, bei der bislang keine präventiv beeinflussbaren exogenen pathogenetischen Faktoren bekannt sind.

3.4 Expositionsbezogene Dispositionsfaktoren

Eine rasante Entwicklung erfährt die Suche nach Varianten von metabolischen oder immunologischen Resistenzfaktoren gegen exogene chemische Noxen oder infektiöse Agenzien (Brand 2007a, S. 56f).

Weiters zeigen sich in diesem Zusammenhang auch Parallelen zwischen den Reaktionsvarianten auf chemische Expositionen und der Bestimmung von genetisch determinierten Resistenzen gegenüber bestimmten Krankheitserregern.

Durch Forschungen auf diesem Gebiet konnten eine Vielzahl von genetischen Suszeptibilitätsfaktoren für Infektionskrankheiten entdeckt werden. Mittels weiterer

Untersuchungen und Studien an Populationen in Endemiegebieten einer Krankheit wurde dann ein unterschiedlich hohes individuelles Erkrankungsrisiko erkannt und bewiesen. Diese Erkenntnisse sind sowohl für die davon ausgehende Entwicklung neuer Therapeutika als auch für Public Health bedeutsam.

3.5 Persönlichkeitsbezogene Dispositionsfaktoren

Es ist bekannt, dass gewisse Genvarianten das Risiko für multifaktorielle Krankheiten beeinflussen, daher ergibt sich auch die Vermutung, dass auch nicht-pathologische multifaktorielle Merkmale durch entsprechende Genvarianten mitbestimmt sein müssen. Diese Betrachtungen müssen bei aktuellen und künftigen Angeboten von Gentests miteinbezogen werden, sind aber nicht Aufgabe von Public Health.

Studien über persönlichkeitsassoziierte Eigenschaften wie Intelligenz oder Lebenserwartung haben trotz intensiver Forschung nach determinierenden Genen das Stadium praktisch-diagnostischer Einsetzbarkeit noch nicht erreicht (Plomin 1999; Perls 2002).

3.6 Genetische Therapieindikatoren

Da seit Jahrzehnten monogenetisch erbliche Unverträglichkeiten von Medikamenten bei ansonsten klinisch unauffälligen Personen bekannt sind, konnte bereits eine Zuordnung zu Genveränderungen getroffen werden. Beispielsweise gibt es sehr selten genetische Anomalien die bei Narkose zu Nebenwirkungen wie maligner Hyperthermie führen. Eine Untersuchung eines jeden Patienten wird aus gesundheitsökonomischen Gründen unterlassen und daher rein klinisch-pragmatisch vorgegangen. Familienanamnestisch auffällige Personen werden einer genetischen Untersuchung unterzogen und für unerwartete Komplikationen werden Antidote bereitgehalten.

4. Pathogenese multifaktorieller Krankheiten: Faktor - V - Leiden

Anhand eines Beispiels, Faktor - V- Leiden, soll die Relevanz genetischer Varianten für die Pathogenese multifaktorieller Krankheiten gezeigt werden und die daraus sich ableitenden Public Health Strategien. Diese mit präventiver Zielsetzung getestete DNA-Variante, steht bei multifaktoriellen Krankheiten nahezu pragmatisch für die Wertigkeit genetischer Diagnostik.

1993 wurde eine auf zunächst hämostaseologischer Ebene häufige Form von familiärer Thrombophilie entdeckt, der Grund dafür war eine Punktmutation im Gerinnungsfaktor V (Chromosom 1) codierenden Gen. Hierbei handelt es sich um einen Nucleotidaustausch G-A in Exon 10 an Nucleotidposition 1691 (Dahlbäck 1993).

Benannt wurde die Genveränderung nach dem Ort der Entdeckung, der niederländischen Stadt Leiden, als Faktor - V - Leiden.

Der pathophysiologische Defektmechanismus hat je nach Publikation eine Prävalenz zwischen 2% und 15% in der heterozygoten Form, homozygot zwischen 0,05% und 0,5%, Unterschiede ergeben sich durch die regionalen und unterschiedlichen Rekrutierungskriterien (Herrmann 1997).

In verschiedenen Studien wird eine Erhöhung des individuellen Thromboserisikos für heterozygote Faktor - V - Leiden Träger als fünf- bis zehnfach, für homozygote Träger als 50- bis 100 fach erhöht angegeben (Witt 1998).

Die Blutgerinnung ist eine komplexe Funktion im menschlichen Körper, welche bei entsprechender Unterfunktion zur Blutungsgefahr und bei einer Überfunktion zur Hyperkoagulabilität führen kann.

Der Blutgerinnungsmechanismus funktioniert über eine kaskadenartige Interaktion von verschiedenen Proteinen, den so genannten Gerinnungsfaktoren, welche durch römische Ziffern gekennzeichnet sind. Durch funktionsändernde Varianten von Genen, die für die jeweiligen Proteine codieren, können erhebliche Probleme bei der Hämostase auftreten. Gendefekte an den Gerinnungsfaktoren VIII und IX führen zur Hämophilie A und B. Weiters kann die Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch exogene Faktoren stark beeinflusst werden, so ist es empirisch bekannt, dass Rauchen, Adipositas oder körperliche Inaktivität zur Hyperkoagulabilität des Blutes und damit zur Thromboseneigung führt.

Cumarine, Veränderung des Lebensstils wie sportliche Aktivität oder auch Rauchentwöhnung wären Beispiele zur Thrombosen - Prävention (Brand 2007a, S. 41f).

Laut Dr. Ramschak, dem Gerinnungsspezialisten der Universitätsklinik Graz, sollte der jeweilig betroffene Patient weiters viel Flüssigkeit zu sich nehmen und auf körperliche Aktivitäten ein Augenmerk legen. Bei einer längeren Immobilität (z.B.: eines Beines durch Gips oder einen längeren Flug) sollte auf eine prophylaktische Gabe eines Blutgerinnungsmittels auf keinen Fall verzichtet werden. Auch kann eine mögliche Thrombosenbildung bei Vorliegen der Faktor - V - Leiden Mutation kaum ausgeschlossen werden.

In der Literatur bleibt es aber weiter umstritten, in welchem Maße eine Faktor - V - Leiden Mutation das Rezidivrisiko von Thrombosepatienten beeinflusst und ob ein entsprechender

genetischer Nachweis eine sinnvolle Indikation für eine Sekundärprophylaxe mit Cumarinen darstellt (Kyrle 2003).

Laut Witt (1998) zählen die Thromboembolien bei einer allgemeinen Populationshäufigkeit von etwa 1:1000 pro Person und Jahr und einer Mortalität von 100.000 pro Jahr zu den volkswirtschaftlich und medizinisch bedeutsamsten Erkrankungen der Bevölkerung.

Für Public Health öffnet sich daraus ein bedeutsames Tätigkeitsfeld. Nachdem auch schon lange empirisch bekannt ist, dass die Neigung zu Beinvenenthrombosen vielfach familiär gehäuft auftritt, verspricht also die Identifikation genetischer Thrombophilie-Risikofaktoren bei noch nicht selbst von der Krankheit Betroffenen, durch Primärprävention wie Lebensstiländerung einen sinnvollen Ansatz.

Einer Gerinnungsdiagnostik sollten sich vor allem jene Personen unterziehen, bei denen im engeren Verwandtenkreis ungeklärte Thrombosen aufgetreten sind. Empfohlen, vor allem wenn für das Auftreten von Thrombosen keine etablierten Risikofaktoren (Rauchen, Übergewicht, Immobilität) vorliegen.

5. Mammakarzinom

5.1 Bedeutung und Risikofaktoren

5.1.1 Bedeutung

Das Mammakarzinom (Brustkrebs) ist der häufigste bösartige Tumor der Frau. Jährlich erkranken in Österreich etwa 4.500 Frauen und 46 Männer an Brustkrebs, in Deutschland sind es ca. 57.000 Frauen. Die Mehrheit der Brustkrebspatientinnen, etwa 90-95 % aller betroffenen Frauen, erkranken „spontan“, 5-10 % sind hereditären Ursprungs. Man geht heute davon aus, dass bei der Krankheitsentstehung viele verschiedene Komponenten eine Rolle spielen, eine familiäre Häufung ist somit nur einer von vielen Risikofaktoren. Meist sind Mutationen in den Brustkrebsgenen BRCA1 (BRCA1) beziehungsweise BRCA2 die Ursache, diese beiden Gene spielen auch eine große Rolle bei der Entstehung von Eierstockkrebs.

Um verstärkt auf die Bedeutung dieser Krankheit hinzuweisen, haben verschiedene Organisationen und Initiativen den „Brustkrebsmonat Oktober“ ins Leben gerufen.

5.1.2 Risikofaktoren

In der folgenden Aufzählung sollen jene Situationen genannt werden, die zumindest auf einen starken Verdacht hinweisen, dass innerhalb der Familie ein Risikogen vererbt wird.

- Die Erkrankung tritt vor dem 30. Lebensjahr auf.
- Eine Frau in der Familie erkrankt mit weniger als 40 Lebensjahren an Eierstockkrebs.
- Ein männlicher Verwandter erkrankt an Brustkrebs.
- In der Familie hat eine Frau Brust- und Eierstockkrebs und eine der beiden Krebserkrankungen trat vor dem 40. Lebensjahr auf.
- Zwei nah miteinander verwandte Frauen erkranken an Brust- und/oder Eierstockkrebs, zumindest eine der beiden Frauen ist jünger als 50 Jahre.

Aufgrund der Vorgeschichten von Patientinnen wurden eine Reihe weiterer Faktoren nachgewiesen, die das persönliche Risiko steigern können.

- Zunehmendes Lebensalter – eine Fehlerzunahme bei der Zellteilung ist wahrscheinlicher.
- Früh einsetzende Menstruation – spät einsetzende Menopause
- Erkrankung einer Brust – erhöhtes Erkrankungsrisiko der anderen Brust
- Übergewichtige Frauen nach der Menopause
- Späte Geburt des ersten Kindes oder überhaupt Kinderlosigkeit

5.2 Genetische Einflüsse

1994 entdeckte man das BCRA1-Gen (Chromosom 17), mittlerweile sind 450 Mutationen bekannt und für das 1995 erstmals beschriebene BCRA2-Gen (Chromosom 13) sind es 250 (Brand 2007b, S. 384).

Die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei einer Mutation in den BRCA - Genen wird laut einer österreichischen Studie wie folgt angegeben. Die Lebenszeit - Inzidenz liegt bei mehr als 80 % für das BRCA1-Gen und bis zu 85 % für das BRCA2-Gen. Die Schätzungen können jedoch nicht ohne weiteres auf andere Personengruppen übertragen werden, da die Untersuchungen in Hochrisikofamilien durchgeführt wurden. Weiters waren in diesen Familien auch nur zu maximal 50% BRCA1 und BRCA2 nachweisbar (Jonas 2002).

Das EMSY - Gen könnte die Verbindung zwischen vererbtem und spontan auftretendem Brustkrebs sein, weiters ist es auch bedeutend bei der Aktivierung von Genen. Funktionstüchtige BRCA - Gene sorgen normalerweise für die Reparatur beschädigter DNA. EMSY ist in der Lage diese Funktion auszuschalten und erlaubt somit der beschädigten DNA Brustkrebs zu entwickeln. Patientinnen, bei denen viele EMSY - Kopien gefunden wurden, hatten eine sehr geringe Überlebensrate (Hughes-Davies 2003).

In der April-Ausgabe vom Jahr 2008 des Fachmagazins „American Journal of Human Genetics“ wurden weitere Entdeckungen publiziert. So ist es gelungen, neue Gene zu entdecken, die den Ausbruch der Erkrankung beziehungsweise den Alterszeitpunkt der Erkrankung maßgeblich beeinflussen. Liegt bei Frauen eine BRCA2 – Mutation vor, so erkranken diese wesentlich häufiger, wenn auch das sogenannte FGFR2-Gen verändert ist. Weiters kommt es auch zu einer Erhöhung des Risikos, wenn das FGFR2-Gen mit dem MAP3K1-Gen in Wechselwirkung tritt. Laut Wissenschaftlern spielen diese Risikogene eine große Rolle bei Brustkrebserkrankungen die nicht vererbt werden – also zufällig auftreten. Im Gegensatz zu den BRCA - Genen sind die neu entdeckten Gene als niedrig penetrante Risikogene einzustufen. Laut Antoniou et. al. (2008) belegen indirekte Hinweise aber auch, dass es weitere Risikogene geben muß, nach diesen wird gegenwärtig intensiv gefahndet.

5.3 Therapieformen

Die Wahl der optimalen Therapie richtet sich nach mehreren Kriterien. Dazu zählen die Tumorgröße, der Hormonrezeptorstatus, die histologischen Eigenschaften des Tumors, die Metastasierung sowie der Menopausenstatus, also ob die Frau bereits in der Menopause ist oder nicht. Heute haben sich neben der Strahlentherapie und Operation die adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie und Hormontherapie als Standardbehandlung etabliert.

5.3.1 Operationsverfahren

Seitdem in großen Studien festgestellt wurde, dass auch brusterhaltende Operationen ähnliche gute Heilungschancen bieten wie eine radikale Mastektomie, werden diese nun im Verhältnis von zwei Drittel zu ein Drittel durchgeführt.

Bei der Brustentfernung, die meist als subkutane Mastektomie mit gleichzeitigem Wiederaufbau durchgeführt wird, verbleibt immer noch ein kleiner Teil an

Brustgewebe, aus diesem kann jedoch wieder ein Krebs entstehen. Ein Restrisiko von ca. 5 % bleibt bestehen (Koubenec 2004).

- Brusterhaltende Operationen (BET)
- Operation der ganzen Brust (Ablatio, Mastektomie)
- Plastische Brustrekonstruktion

5.3.2 Bestrahlung der Brust

Die Strahlentherapie ist stadienabhängig und unverzichtbarer Bestandteil in der Behandlung von Brustkrebs. Durch die Abtötung der eventuell verbliebenen Krebszellen wird damit das Risiko gesenkt, dass der Krebs wieder auftritt.

Fast regelmäßig kommt es bei einer brusterhaltenden Operation zur Bestrahlung der Restbrust, nach einer Radikaloperation wird jedoch vorher individuell geprüft, ob eine Strahlentherapie überhaupt notwendig ist (Willamowski 2004).

5.3.3 Medikamentöse Therapie

Das Grundprinzip der medikamentösen Therapie ist es, mittels Einsatzes von Medikamenten das Wachstum des Krebses möglichst dauerhaft oder zumindest vorübergehend zu stoppen, Beschwerden zu lindern und eine Metastasierung zu verhindern.

- Chemotherapie
- Zytostatika (Chemotherapeutika)
- Hormone und Antihormone (z.B.: Tamoxifen)
- Therapie mit Antikörpern
- Immunmodulatoren

Ein Präparat, welches häufig in der primären Prävention zur Anwendung kommt, ist Tamoxifen. Mittlerweile ist auch dessen Patentschutz abgelaufen und somit im Vergleich zu neueren „Aromatase Hemmern“ preiswert.

Tamoxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptormodulator, dessen Wirkung auf der Hemmung des Hormons Östrogen beruht. Östrogen fördert in vielen Fällen das

Wachstum des Tumors. Weiters ist auch bewiesen, dass die Ausbreitung oder das erneute Auftreten des Krebses verhindert wird. Da mit der Einnahme des Präparates auch Nebenwirkungen verbunden sind, kann Tamoxifen nicht vorbehaltlos eingenommen werden! Weiters kann sich nach fünf Jahren ständiger Einnahme die Wirkung in Bezug auf das Wiederauftreten des Tumors umkehren.

Britische Krebsforscher in Cambridge haben auch einen Pathomechanismus für die Resistenz von Tumorzellen auf das Präparat entdeckt. Nachdem Tamoxifen ein selektiver Östrogenrezeptormodulator ist, kann es das Wachstum von rezeptorpositiven Krebszellen hemmen. Es bindet an den Östrogenrezeptor, der gebildete Komplex ist dann in der Lage im Kern den Wachstumsfaktor ErbB2 auszuschalten. Voraussetzung dafür ist aber, dass die Krebszelle das Protein Pax2 bildet, sollte dies nicht der Fall sein, so ergibt sich für die Krebszelle die Möglichkeit der Resistenz. Durch mögliche Mutationen bleibt Pax2 außer Kraft gesetzt und somit ErbB2 aktiv, was wiederum zur Folge hat, dass die Krebszelle weiteren Wachstumsimpulsen ausgesetzt bleibt (Caroll 2008).

5.3.4 Alternative Therapien

Neben den etablierten Therapieverfahren wie Operation, Chemo-, Strahlen- und Hormontherapie werden nun auch mit steigender Tendenz eine Reihe weiterer Therapien von Ärzten und Patientinnen genützt. Zusammengefasst werden diese Therapieformen als komplementäre Onkologie bezeichnet (Stange 2004).

- Enzyme
- Thymuspräparate
- Ernährung
- Hyperthermie

Bei verschiedenen Substanzen bzw. Substanzgruppen in Lebensmitteln konnten in Studien positive Wirkungen zum Wohle der Patientinnen nachgewiesen werden. Dazu zählen faserreiches Gemüse, Vitamin A und Carotinoide, Indol-3-Carbinol, bioaktive Stoffe in Olivenöl und Omega-3-Fettsäuren (Adzersen 2004).

5.4 Prävention

Grundsätzlich kann man Brustkrebs vorbeugen, indem beeinflussbare Risikofaktoren so weit als möglich gemieden werden, dazu gehören Übergewicht und ein erhöhter Konsum an Alkohol und Tabak. Zeitlich begrenzt und unter ärztlicher Kontrolle sollten auch Hormone zur Linderung von Beschwerden während der Wechseljahre genommen werden, denn eine zu lange Einnahmedauer scheint das Risiko zu erhöhen.

5.4.1 Interventionstrategien zur Vermeidung von Brustkrebs

- Primäre Prävention (Krankheitsverhinderung): Beinhaltet Handlungsempfehlungen zur Umstellung von Lebensgewohnheiten und Lebensgestaltung. Einer Metaanalyse von Beral et. al. (2002) zur Folge hat es einen großen Einfluss, wie oft eine Frau schwanger war und wie lange sie gestillt hat. Dabei wurde festgestellt, dass das relative Risiko einer Erkrankung um 4,3 % je gestilltem Jahr zurückging.
- Sekundäre Prävention (Früherkennung): Durch optimierte Behandlungsverfahren wird den betroffenen Frauen eine Chance auf ein Überleben mit besserer Lebensqualität gegeben. Entsprechende Maßnahmen dabei sind das Abtasten der Brust, Mammographie und Mammasonographie.
- Tertiäre Prävention (Tumornachsorge): Sie ist dann von Bedeutung, wenn die Tumorthherapie bereits abgeschlossen ist. Hier ist die Früherkennung definitiv, kurabler, lokoregionärer Rezidive enorm wichtig.

5.5 Problematik

Albert (2002) nach, ist es sinnvoll anstatt von primärer Prävention von primärer Risikoreduktion zu sprechen, da eine Brustkrebserkrankung noch immer nicht generell verhindert werden kann. Aufgrund von Anamnese, klinischen Untersuchungsbefund und daraus resultierender Risikobewertung kommt es zu einer individuellen Risikoberatung.

Weiters wird auch befürchtet, dass in Zukunft wenig aussagekräftige genetische Tests auf den Markt kommen. Konsequenzen eines solchen positiven Testergebnisses

könnten vermehrte prophylaktische Maßnahmen wie eine erhöhte psychologische Belastung durch häufige Frühuntersuchungen oder eine gesteigerte Strahlenbelastung durch häufige Mammographien sein.

Frauen aus Hochrisikogruppen haben gerade bei einer in jungen Jahren beginnenden regelmäßigen Mammographie das Potential alleine durch die oftmalige Bestrahlung Schaden zu nehmen. Einer Schätzung nach, kommt es zu einem zusätzlichen strahleninduzierten Tod bei 10.000 gescreenten Frauen auf die Dauer von 10 Jahren (Jonas 2002).

Wie bereits erwähnt, ist selbst eine prophylaktische Mastektomie präventiv gesehen fraglich, es verringert zwar das Risiko einer Erkrankung erheblich aber eben nicht vollständig. Für die Frau selbst kann es eine psychische Belastung darstellen, abgesehen von der Narbenbildung und deren Folgen, weiters ist mit einer Beeinträchtigung der sexuellen Identität zu rechnen (Noorani 1999).

In diesem Zusammenhang soll auch auf die eigentliche Problematik der DNA-Testung hingewiesen werden, denn wie weit lässt sich nun wirklich aus einer DNA-Sequenz einer Person vorhersagen, ob sie eine chronische Krankheit bekommen wird? Die Wahrscheinlichkeit, die Krankheit nach einem positiven Testergebnis zu bekommen ist sehr unterschiedlich. Zudem sei angeführt, dass laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) Screening-Tests nur angewendet werden sollten, wenn angemessene Interventionsmöglichkeiten vorhanden sind (Wolf, S. 52-55).

Mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit lassen sich nur monogenetische Erkrankungen voraussagen, durch die vorliegende Mutation kann jedoch kein Entstehungszeitpunkt, Verlauf und Schweregrad prognostiziert werden. Teilweise statistisch gesichert sind die Ergebnisse bei allen anderen Krankheiten. Um bessere Vorhersagen über das Risiko einer Erkrankung treffen zu können, bedarf es einer Reihe weiterer Informationen über andere interagierende Gene, physiologische Bedingungen (z.B.: Ernährung), Umweltexpositionen und vielem mehr (Schork 2000).

6. Ausblick

Vor fast 150 Jahren wurde vom österreichischen Augustinermönch Gregor Mendel das „Gesetz der Vererbung“ bewiesen, heute vermutet man, dass es rund 30.000 Gene gibt, trotz rasanten Anstieges an Wissen in diesem Bereich sind heute immer noch mehr als die Hälfte der Gene in ihrer Wirkung unbekannt. Laut Neil Holtzman (2001), Vorsitzender der „U.S. Task Force on

Genetic Testing“ werden die Genomforschung und Gentechnologie aber in Zukunft noch einen viel größeren Beitrag zum Verständnis und der Behandlung der seltenen genetischen Erkrankungen leisten. Von der gesamten Krankheitslast machen ca. 2% die klassischen Erbkrankheiten aus.

Eine starke Verankerung kann die Genetik in die Praxis aber erst finden, wenn Gentests auch bei den häufigen chronischen Erkrankungen routinemäßig und kostengünstig angewendet werden.

Genetiker streben für die Zukunft folgende Ziele an: Einerseits eine „maßgeschneiderte“ Arzneimitteltherapie und andererseits auch eine „maßgeschneiderte“ Prävention. Man will damit auf die genetische Ausstattung eines Menschen „zugeschneiderte“ therapeutische und präventive Maßnahmen finden. (...) matching genetic or biochemical profiles to „optimal“ diets, lifestyles and interventions (...) will likely expand and receive even greater attention in the not-so-distant future“ (Schork 2000). Vor allem im Bereich der Pharmakogenetik wird es in Zukunft interessante Fortschritte geben. Dies alleine ist schon dem Umstand zu verdanken, dass es für Pharmafirmen immer schwerer wird Blockbuster in Form von neuen Wirkstoffen zu finden, somit sind sie veranlasst, vorhandene Wirkstoffe gezielter auf die Bedürfnisse der Menschen abzustimmen. Hierbei gilt es nun jene Gruppen von Patienten zu identifizieren, die auf ein bestimmtes Medikament besonders gut ansprechen oder bei denen mit verminderter Wirkung bzw. entsprechenden Nebenwirkungen zu rechnen ist. Da dieser gesamte Bereich einer starken Kommerzialisierung unterworfen ist, sollte den angebotenen Schnelltests nicht blind vertraut werden, sondern ein fachkundiger Spezialist konsolidiert werden.

Zu der oftmals unbekanntem Wirksamkeit vorhandener Interventionsmöglichkeiten und dem mangelnden Erklärungsgehalt genetischer Tests kommen noch die vielfach beschriebenen sozialen und psychischen Risiken von Gentests. Der soziale Schaden besteht unter anderem in der Gefahr der Diskriminierung (z.B.: beim Zugang zur Krankenversicherung) und psychisch gesehen in einem Verlust der Lebensqualität (Feuerstein 2000). Es muß daher in Zukunft ein Anliegen von Public Health sein, die Öffentlichkeit aufzuklären und zu einer kontinuierlichen Bewusstseinsbildung beizutragen.

Zusammenfassend sollte darauf hingewiesen werden, dass es keinesfalls die Aufgabe von Public Health sein sollte, Gesunde in den Status des „noch nicht Kranken“ zu versetzen und auf bloßen Verdacht lebenslang zu Patienten zu machen. Weiters sollte es auch nicht die Bestrebung von Public Health werden, Menschen aufgrund von statistischen Risiken in Präventionsregime zu zwingen oder aufgrund der jeweiligen persönlichen Gene zu Entscheidungen in Bezug auf Lebensstil oder Reproduktionsverhalten zu drängen. Es scheint auch so, dass die amerikanische Genetik in ihrem Expansionsdrang auf gesellschaftliche Barrieren trifft und daher in Public Health einen starken Partner sucht. Public Health wird dabei als funktionaler Vernetzer zwischen genetischer, präventiver und medizinischer

Leistungsangebote und als Infrastrukturservice begriffen. Weiters dient es der Genetik auch als institutionales Krisenmanagement. Sollte es aber zu gesellschaftlichen Konflikten kommen, könnte Public Health als „Sündenbock“ abgestempelt werden.

7. Literaturverzeichnis

- Adzersen, K. (2004). Brustkrebs Info. <http://www.brustkrebs-info.de> (letzter Zugriff: 30.12.2008).
- Albert, S. (2002). Prävention und Brustkrebsfrüherkennung. *Der Onkologe*, 8, 797.
- Antoniou, C., et. al. (2008). Common Breast Cancer-Predisposition Alleles Are Associated with Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *The American Journal of Human Genetics*, 82, 4, 937-948.
- Beral, V., et. al. (2002). Collaborative Group on Homeral Factors in Breast Cancer: Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83,000 women with breast cancer from 16 countries. *The Lancet*, 363, 1007-16.
- Brand, A., et. al. (2007a). *Genetik in Public Health. Teil 1: Grundlagen von Genetik und Public Health.* Bielefeld: lögd.
- Brand, A., et. al. (2007b). *Genetik in Public Health. Teil 2: Integration von Genetik in Public Health.* Bielefeld: lögd.
- Burke, W., Reyes, M. & Imperatore, G. (2002). Hereditary haemochromatosis: A realistic approach to prevention of iron overload disease in the population. *Best Practice und Research Clinical Haematology*, 15, 315-328.
- Caroll, J., (2008). Regulation of ERBB2 by oestrogen receptor–PAX2 determines response to tamoxifen. *Cancer Research UK*.
<http://info.cancerresearchuk.org/news/archive/pressreleases/2008/november/tamoxifen-resistance> (letzter Zugriff: 30.12.2008)
- Dahlbäck, B., Carlsson, M. & Svensson, P. (1993). Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C- prediction of a cofactor to activated protein C. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90, 1004-1008.
- Feuerstein, G. & Kollek, R. (2000). Risikofaktor Prädiktion - Unsicherheitsdimensionen diagnostischer Humanexperimente. *Jahrbuch der Wissenschaft und Ethik*, 5, 91-115.
- Haga, S., Khoury M. & Burke, W. (2003). Genomic profiling to promote a healthy lifestyle: not ready for prime time. *Nature Genetics*, 34, 347-350.
- Herrmann, F., Koesling, M., Schroder, W., et al. (1997). Prevalence of factor V Leiden mutation in various populations. *Genetic Epidemiology*, 14, 403-411.
- Holtzman, N. (2001). Putting the search for genes in perspective. *International Journal of Health Services*, 31, 445-461.
- Hughes-Davies, L., et. al. (2003). EMSY Links the BRCA2 Pathway to Sporadic Breast and Ovarian Cancer. *Cell*, 115, 4, 523-535.
- Jonas, S., et al. (2002). *Prädiktive humangenetische Diagnostik bei hereditärem Mamma- und Kolorektalkarzinom. Institut für Technikfolgen-Abschätzung der österreichischen Akademie der Wissenschaften (ITA) - Publikationen, Wien.*
- Khoury, M. (1996). From genes to public health. Applications of genetics in disease prevention. *Am J Public Health*. 86, 1717-1782.
- Koubenec, H. (2004). Brustkrebs Info. <http://www.brustkrebs-info.de> (letzter Zugriff: 30.12.2008).

Kyrle, P. & Exchanger, S. (2003). The risk of recurrent venous thromboembolism: the Austrian Study on Recurrent Venous Thromboembolism. Wiener Klinische Wochenschrift, 115, 471-474.

Leitman, S., Browning, J. & Yau, Y. (2003). Haemochromatosis subjects as allogeneic blood donors: a prospective study. Transfusion, 43, 1538-1544.

National Office of Public Health Genomics-United States Centers of Disease Control. <http://www.cdc.gov/genomics/about/strategic.htm> (letzter Zugriff: 30.12.2008).

Noorani, H., McGahan, L. (1999). Predictive genetic testing for breast and prostate cancer. Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), Technology Report Issue 41.

Paul, N. & Labisch, A. (2002). Natur und Gesellschaft, Individuum und Gemeinschaft in der öffentlichen Gesundheitssicherung. Das Gesundheitswesen, 64, 614 - 622.

Perls, T., Kunkel, L. & Puca, A. (2002). The genetics of aging. Current Opinion in Genetics & Development, 12, 362-369.

Plomin, R. (1999). Genetics and general cognitive ability. Nature 402 Supplement, C25-C29.

Schork, N., Fallin, D. & Lanchbury, S. (2000). Single nucleotide polymorphisms and the future of genetic epidemiology. Clinical Genetics, 58, 250-264.

Stange, R. (2004). Brustkrebs Info. <http://www.brustkrebs-info.de> (letzter Zugriff: 30.12.2008).

Ueno, S., Nakamura, M., Mikami, M., et. al. (1999). Identification of a novel polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene and the significant association with alcoholism. Molecular Psychiatry, 4, 552-557.

Willamowski, H. (2004). Brustkrebs Info. <http://www.brustkrebs-info.de> (letzter Zugriff: 30.12.2008).

Witt, I. (1998). APC-Resistenz (Faktor-V-Mutation). Klinische Bedeutung, Pathophysiologie und Diagnostik, Deutsches Ärzteblatt 95, A2316-A2323.

Wolf, N. (2002). Krankheitsursachen Gene. Neue Genetik und Public Health. Veröffentlichungsreihe der Arbeitsgruppe Public Health - Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung, P02-202.