

# »Große Unsicherheiten«

Wissenschaftler haben Gentests zur Vorhersage von Volkskrankheiten entwickelt. Ein Meilenstein für die medizinische Grundversorgung?  
Der Risikoforscher **DR. FELIX REBITSCHKE** erläutert die Aussagekraft der Ergebnisse für die Individualdiagnostik.



## Was könnte ein Arzt oder ein Patient mit einem Test anfangen, der die genetische Disposition für Volkskrankheiten bestimmt?

**REBITSCHKE:** Der Versuch, Risikofaktoren für Volkskrankheiten zu identifizieren, ist ja nicht neu. Bisher ging es dabei vor allem um Umweltfaktoren und Verhalten: körperliche Bewegung, Ernährung, Lebensumstände. Medizinisch wurden körperliche Faktoren wie beispielsweise Blutdruck und zumindest für ausgewählte Krankheitsrisiken auch die familiäre Vorbelastung miteinbezogen. Für eine gesunde Person, die nun vor der Frage steht, ob sie sich einem Test zur genetischen Disposition für verschiedene Volkskrankheiten unterziehen soll, ist zunächst

wichtig zu wissen: Was ist das für ein Test? Wie ist das Ergebnis zu interpretieren? Und: Welche möglichen Nutzen und Schäden hat das Ergebnis für mich?

### Beginnen wir mit der ersten Frage: Was ist das für ein Test?

**REBITSCHKE:** Der Test wird mithilfe einer persönlichen Probe genetischen Materials durchgeführt und soll einen sogenannten polygenen Score für ein Erkrankungsrisiko liefern. Die Probe wird auf eine Vielzahl von Genabschnitten hin untersucht. Die dort vorzufindenden Genvarianten wurden zuvor in genomweiten Assoziationsstudien unterschiedlich stark mit einer bestimmten Krankheit in Verbindung gebracht. Bei solchen genomweiten

Assoziationsstudien untersucht man, welche Genvarianten häufig in einer Gruppe zu finden sind, bei der die Krankheit auftritt – im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, bei der die Krankheit nicht auftritt. Man versucht also herauszufinden: Welche Genvarianten tragen dazu bei, dass eine Krankheit verursacht oder gefördert wird? Es ist ein korrelativer Big-Data-Ansatz. Mit den in den Assoziationsstudien identifizierten Genvarianten lässt sich letztlich zumindest ein bestimmter Anteil des Erkrankungsrisikos erklären – bei Diabetes beispielsweise sind es etwa 20 Prozent.

**Es geht also um die Frage, welche Genvarianten statistisch mit dem Auftreten der Krankheit assoziiert**



**Dr. Felix Rebitschek** ist wissenschaftlicher Mitarbeiter am Harding-Zentrum für Risikokompetenz des Max-Planck-Instituts für Bildungsforschung und Projektleiter des RisikoAtlas ([www.risikoatlas.mpg.de](http://www.risikoatlas.mpg.de)) zur Verbraucherbildung bei Problemen des Risikos und der Unsicherheit.

### **sind. Man erfährt nichts über die kausale Wirkungskette?**

**REBITSCHKE:** Naja, die Studien sagen schon etwas über eine kausale Richtung aus: Wenn man eine Gruppe von Kindern untersuchen würde, wäre klar: Die Häufung bestimmter Genvarianten führt kausal zur späteren Ausprägung der Krankheit. Nicht umgekehrt. Aber den gefundenen Assoziationen liegt ein Gewirr von Kausalitäten zugrunde. Man kennt nicht die Funktion der Genvarianten oder die genauen Wirkungswege: Welche Genvariante reguliert auf welchen Umwegen die Expression? Welche Genvariante sorgt dafür, dass eine andere aktiv wird – oder eben nicht aktiv wird? Und es wird immer ein Zusammenspiel mit der konkreten Umwelt geben. Es geht

also nicht darum, Diabetes-Gene oder Herzinfarkt-Gene zu finden. Man findet Risiko-Genvarianten, die mit der Empfänglichkeit für das Auftreten der Krankheit zu tun haben. Deswegen ist schon wichtig: Es sind nur Korrelationen.

### **Und wie werden die polygenen Scores erstellt?**

**REBITSCHKE:** Polygene Scores vereinigen viele kleine Wirkungen verschiedener Genvarianten auf bestimmte Erkrankungsrisiken hin. Ein üblicher Scoring-Algorithmus summiert eine Liste interessierender Genvarianten, die nach ihrem Abschnitt und ihrer Wirkung gemäß den Assoziationsstudien gewichtet werden. Die Güte eines solchen polygenen Scores hängt von seiner

prognostischen Qualität ab. Das heißt: Wenn der Score in einer weiteren Studie angewandt wird, sollte er die Menschen mit einer gewissen Sicherheit bestimmten Risikogruppen zuordnen können. Wenn ich 1000 Menschen teste, könnte ich also zum Beispiel sagen: Diese 30 Menschen haben im Vergleich zum Rest der Gruppe ein erhöhtes Risiko, weil ihr Score eine vordefinierte Schwelle überschreitet. Es ist aber wichtig zu unterscheiden: Für eine individuelle Vorhersage sind diese Modelle nicht konzipiert. Auf der Ebene des Einzelnen ist das Ergebnis mit großen Unsicherheiten verbunden.

**Nehmen wir an, ich versuche es trotzdem: Ich lasse einen Gentest machen, und es stellt sich heraus:**

**Mein durch den Score erklärbares Risiko, eine bestimmte Krankheit zu bekommen, ist um 50 Prozent erhöht. Vielleicht erhalte ich sogar noch eine Grafik, die meinen Wert auf einer Glockenkurve einsortiert (siehe Abbildung 1). Wie interpretiere ich dieses Ergebnis?**

**REBITSCHKEK:** Die Glockenkurve stellt die Verteilung von polygenen Risikoscores in einer Vergleichsgruppe dar. Menschen mit einem geringen Risikoscore-Wert lassen sich hiernach eher an der linken Seite im flachen Bereich der Glockenkurve einordnen. Die meisten Menschen haben einen durchschnittlichen Risikoscore, und so steigt die Glockenkurve zur Mitte hin an und fällt dann wieder ab. Auf der rechten Seite sind die Menschen mit höheren Risikoscore-Werten einzuordnen. In diese Grafik kann man den persönlichen Score-Wert einer bestimmten Person einzeichnen – hier in Form einer senkrechten Linie. Man kann dann aber nur sehen, wie der Genomscore dieser Person im Vergleich zur Gruppe ist. Auch die Aussage, ihr Erkrankungsrisiko sei

um 50 Prozent erhöht, ist wenig aussagekräftig. Prozent von was? Sie wissen weder, worauf sich das bezieht, noch von welchem absoluten Risiko wir überhaupt sprechen.

**Kann ich mir die Vergleichszahlen nicht selbst besorgen? Ich schaue mir einfach die Krankheitshäufigkeit an. Die Lebenszeit-Prävalenz findet man im Internet: 10 von 100 Menschen bekommen Diabetes. Dann kann ich mir doch ausrechnen, was ein um 50 Prozent erhöhtes Risiko bedeutet, oder?**

**REBITSCHKEK:** Nein. Bei der Prävalenz geht es ja um Personen, die tatsächlich erkrankt sind. Doch diese Glockenkurve stellt nur indirekt das bislang bestimmbare genetische Risiko einer Vergleichsgruppe dar. Das muss man immer bedenken: Der polygene Score, den der Test ermittelt, erklärt bei den meisten Krankheiten nur etwa 20 Prozent des Krankheitsrisikos. Mehr nicht.

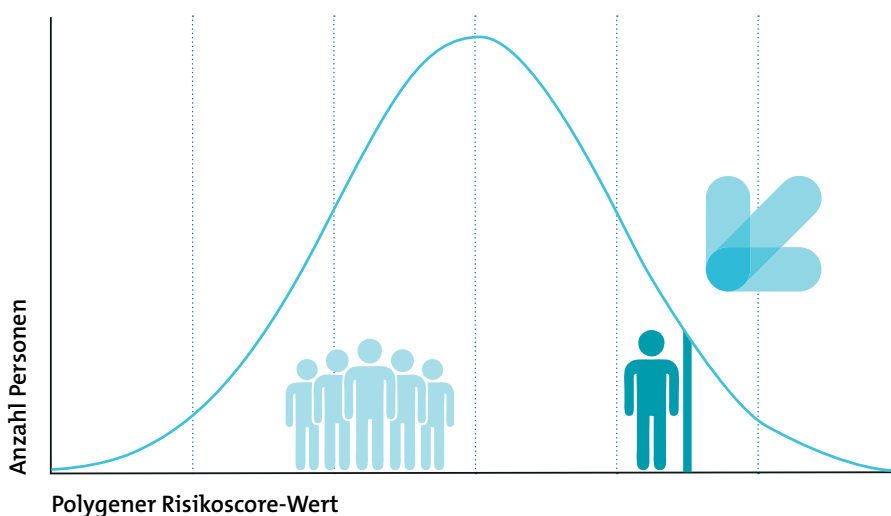
**Also müsste ich zusätzlich wissen, welche Menschen in der Ver-**

**gleichsgruppe tatsächlich krank werden?**

**REBITSCHKEK:** Ja, Sie benötigen immer absolute Risiken als Bezugsgröße, am besten ausgedrückt in Form von Häufigkeiten. Beträgt die Krankheitshäufigkeit in der Vergleichsgruppe 2 von je 100.000, könnten Sie mit einem um 50 Prozent erhöhten Risiko (also 3 von je 100.000) vielleicht ganz gut leben, ohne sich Sorgen zu machen. Anders sieht es aus, wenn die Krankheitshäufigkeit in der Vergleichsgruppe 10 von je 100 beträgt. Dann ist ein um 50 Prozent erhöhtes Risiko schon beträchtlich.

**Wie müsste ein Arzt das Ergebnis für seinen Patienten aufbereiten, damit dieser es versteht?**

**REBITSCHKEK:** Der Arzt könnte beispielsweise zunächst mal sagen: „Das Erkrankungsrisiko in der Allgemeinbevölkerung beträgt 10 von je 100. Laut score-basiertem Testergebnis ist Ihr Erkrankungsrisiko erhöht.“ Und dann wird es schon kompliziert: Wir gehen mal davon aus, dass der Score Faktoren wie Alter und Geschlecht außer acht lässt. Wenn die Krankheit vollständig genetisch bedingt wäre und alle genetischen Ursachen vollständig bekannt wären, könnte der Arzt bei einem um 50 Prozent erhöhten Risiko theoretisch hinzufügen: „In Ihrem Fall beträgt das Krankheitsrisiko 15 von je 100.“ Die Krankheit ist aber nicht vollständig genetisch bedingt, und die genetischen Ursachen sind nicht alle bekannt. Deshalb müsste der Arzt zusätzlich wissen, wie stark diese score-bezogene Risikoerhöhung um 50 Prozent auf den einzelnen Patienten angepasst werden muss, damit sich diese in absolute Risikozahlen übersetzen lässt. Nur wenn die absoluten Risikozahlen vorliegen, haben Sie alle Informationen, die Sie benötigen, um das Ergebnis sinnvoll interpretieren zu können.

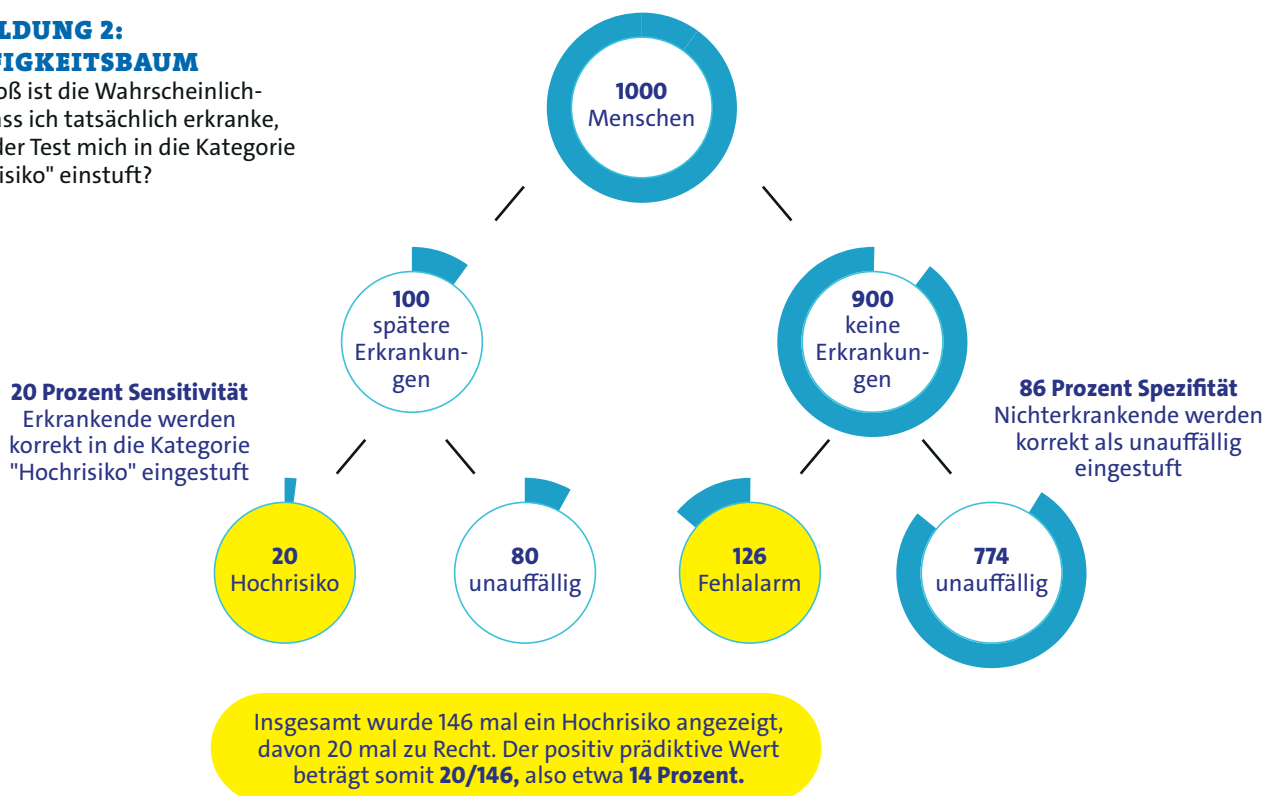


**ABBILDUNG 1: GLOCKENKURVE**

Die Darstellung des Testergebnisses als Glockenkurve ist wenig aussagekräftig. Man kann nur sehen, wie der Genomscore der untersuchten Person im Vergleich zu den Genomscores der Gruppe liegt. Um das Ergebnis interpretieren zu können, müsste man wissen, wie sich das score-bezogene Risiko in absolute Risikozahlen übersetzen lässt.

## ABBILDUNG 2: HÄUFIGKEITSBAUM

Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit, dass ich tatsächlich erkrankte, wenn der Test mich in die Kategorie "Hochrisiko" einstuft?



### Wie groß ist denn die Wahrscheinlichkeit, dass ich tatsächlich erkrankte, wenn der Test mich in die Kategorie "Hochrisiko" einstuft?

**REBITSCHKE:** Das hängt davon ab, ab welchem Score der Testanbieter ein "Hochrisiko" festlegt. Wir können das ja mal durchspielen für ein vereinfachtes Szenario, in dem es nur die Kategorien „ja“ und „nein“ gibt und in dem die 15 Prozent mit dem höchsten Score als "Hochrisiko" gelten. Wie gut kann der Test unterscheiden zwischen denjenigen, die später Typ-2-Diabetes bekommen und denjenigen, die es nicht bekommen? Ausgangspunkt dafür wäre in unserem Szenario die Lebenszeitprävalenz. Orientiert an der Krankheitshäufigkeit würden Sie in 100 von 1000 möglichen Zukünftigen Diabetes bekommen und in 900 nicht (siehe Abbildung 2). Wenn wir auf der linken Seite des Diagramms nach unten gehen, kommen wir zu einer weiteren Gabelung: Wie wahr-

scheinlich kann der Test diejenigen identifizieren, die später tatsächlich Diabetes bekommen? Oder anders gesprochen: Wie viele von jenen, die später erkranken, klassifiziert er korrekt ins Hochrisiko? Diese Art von Zuordnung nennt man Sensitivität.

Wir wissen, dass der polygene Score auf Basis des heutigen genetischen Wissens maximal 20 Prozent des Risikos erklären könnte – wenn er fehlerfrei funktioniert. Also betrüge die maximale Sensitivität dieses absolut zuverlässigen fiktiven Tests 20 Prozent. In unserem Szenario heißt das: Bei 20 von 100 Personen, die an Diabetes erkranken werden, gibt es berechtigten Alarm.

### Das ist aber wenig. Ein guter medizinischer Test hat doch normalerweise eine Sensitivität von über 90 Prozent, oder?

**REBITSCHKE:** Prädiktive Verfahren lassen sich nicht direkt mit diagnostischen Verfahren vergleichen. Aber

Sie haben Recht: Eine Sensitivität von 20 Prozent ist sehr bescheiden. Der Grund für die geringe Sensitivität ist, dass es bei Typ-2-Diabetes wichtige Risikofaktoren gibt, die nichts mit den Genen zu tun haben, und außerdem noch genetische Einflüsse, die der Test nicht erfasst. So viel zur linken Seite des Häufigkeitsbaumes. Nun zur rechten Seite: Um die Güte der Vorhersage zu bestimmen, müsste man zusätzlich wissen, wie viele Fehlarms eine solche Hochrisiko-Klassifikation auslöst. Nur dann könnte man sagen, wie oft der Test insgesamt Alarm geschlagen hat – und eine Aussage darüber treffen, welcher Anteil davon berechtigt war. Und um diese Aussage geht es ja letztendlich.

### Wie lässt sich der Anteil der Fehlarms bestimmen?

**REBITSCHKE:** Wir wissen nicht, ob Personen, bei denen der Test relevante Genvarianten erkennt, beispielsweise



## Die „neue Genetik“ in den Medien

**G**roße Publikumsmedien wie Zeit oder Spiegel haben über die Vorhersage von Volkskrankheiten anhand polygener Scores berichtet. US-Wissenschaftler fordern demnach bereits die Einführung solcher Gentests in die medizinische Grundversorgung.



noch genetische Schutzfaktoren besitzen – denn wir verstehen das Kausalgefüge der Genvarianten nicht. Es mag bei einer Person ein Risikoprofil vorliegen, das vom Test auch erkannt wird – das aber nicht zur Ausprägung kommt, weil andere Faktoren es verhindern (unvollständige Penetranz). Es sind halt immer Risiken, keine Diagnosen. Wir können nicht sicher sagen, wie viele Personen einen Fehlalarm bekommen, also trotz Hochrisiko-Score nie erkranken werden. Aus Studien und Modellberechnungen kann man aber Annahmen ableiten, zum Beispiel für das hier gewählte Hochrisiko, dass der Test maximal 86 Prozent der Personen, die nicht erkranken, korrekt in die Kategorie „unauffällig“ (also: kein Hochrisiko) einstuft. Das bedeutet aber auch, dass es 126 Fehlalarme gibt. Der Test hätte

also insgesamt 146 mal Alarm ausgelöst – davon 20 mal zu Recht. Damit hätten wir eine Antwort auf Ihre Frage: Die Wahrscheinlichkeit, dass Sie tatsächlich erkranken, wenn der Test bei Ihnen Alarm schlägt, beträgt hier nach 20/146, also etwa 14 Prozent. In der Allgemeinbevölkerung beträgt die Wahrscheinlichkeit 10 Prozent.

**Wenn der Test mich in die Kategorie "Hochrisiko" einordnet, würde ich doch davon ausgehen, dass ich mit ziemlich großer Wahrscheinlichkeit krank werde. In Wahrheit geht es nur um ein paar Prozentpunkte Risikozuwachs?**

**REBITSCHKEK:** In absoluten Häufigkeiten ausgedrückt – ja. Ihr Krankheitsrisiko wäre um 4 Prozentpunkte erhöht.

**Was also nützt der Test?**

**REBITSCHKEK:** Es gibt Risikomodelle, in denen Familieninformationen, kulturell-demographische Daten, Lebensverhältnisse und persönliche Verhaltensweisen zusammengeführt werden. Der Gentest zur genetischen Disposition für Volkskrankheiten könnte dafür ein weiterer Baustein sein. Auch bei der Entscheidung, ob man an einer Früherkennungsuntersuchung teilnehmen will, kann das Testergebnis eine Rolle spielen. Gehört man zu einer Gruppe mit einem erhöhten genetischen Ausgangsrisiko, wird man vielleicht eher bereit sein, sich regelmäßig untersuchen zu lassen. Die Hoffnung ist ja, das Verhältnis von Nutzen und Schaden für Früherkennungsuntersuchungen verbessern zu können, indem man risikoabhängig vorgeht.

**Möglicherweise ändert man ja auch seinen Lebensstil, wenn man ein überdurchschnittliches genetisches Krankheitsrisiko bescheinigt bekommt. Man erhält einen Anreiz, weniger Süßes zu essen und mehr Sport zu treiben. Das wäre doch auf jeden Fall ein Nutzen des Tests, oder?**

**REBITSCHKEK:** Ja, gesunde Ernährung und Sport sind immer gut. Bislang haben wir allerdings keine Belege dafür, dass Personen, die ein genetisches Risikoergebnis bekommen, ihr Verhalten nachhaltig verändern. Die Evidenz zeigt bislang keine stabilen Effekte. Das kann allerdings auch daran liegen, dass die Risiken in den seltensten Fällen laienverständlich, transparent und ausgewogen kommuniziert wurden.

**Kann mir der Test auch schaden?**

**REBITSCHKEK:** Man weiß von anderen Tests und von Vorsorgeuntersuchungen, dass die Teilnahme psychisch belastend sein und zu Übertherapien führen kann. Das ist für diese Art von Gentests noch nicht untersucht worden. Grundsätzlich sind Versorgungsstudien notwendig, welche die gesundheitlichen Folgeentwicklungen für jene, die den Test machen, mit jenen vergleicht, die ihn nicht machen. Eine Gefahr kann man zumindest schon heute benennen: dass einem Laien schlecht interpretierbare Daten vor die Füße geworfen werden, zum Beispiel in Form einer Score-Glockenkurve. Prädiktive genetische Tests erfordern eine eingehende Beratung darüber, was sie wirklich leisten können und wie ihr möglicher Nutzen mögliche Schäden überwiegt – bevor eine informierte Entscheidung über die Teilnahme getroffen wird und gegebenenfalls danach, wenn es um eine transparente Kommunikation der Ergebnisse geht. ■

*Interview: Martin Niggeschmidt*