

# Genetik und Gesellschaft

G. Stalder

Universitäts-Kinderklinik, Römeggasse 8, 4058 Basel

## Einleitung

Von dem psychologisch hoch interessanten, vorwiegend emotionalen Verhältnis unserer Bevölkerung zur Genetik - dies ist in der Diskussion bereits angetönt worden - kann hier leider nicht gesprochen werden. Vielmehr möchte ich versuchen, eine andere Frage zu beantworten, die uns allen zu denken gibt: Welchen Einfluss haben die moderne Medizin und die von der medizinischen Genetik empfohlenen Praktiken voraussichtlich auf die Gesundheit unserer Kinder und Enkel? Wird unsere Gesellschaft, wie manche Leute befürchten, bis in 100 oder 200 Jahren ein grosses Krankenhaus bilden, in dem jeder seine Ausschlussdiät oder seine tägliche Substitutionsspritze erhält?

Bevor ich diesen Versuch unternehme, muss ich Sie kurz darüber orientieren, in welchem - eigentlich überraschend hohen - Mass unsere menschliche Gesellschaft mit genetisch bedingten Krankheiten belastet ist. Wenn man zu den klassischen, weil häufigeren und ein-

drücklichen monogenen Erbkrankheiten alle weniger bekannten, weil weniger auffälligen und selteneren hinzuzählt (Abb. 1); wenn man alle angeborenen Chromosomenabberationen - die in den letzten 20 Jahren als solche identifiziert wurden - mitberücksichtigt (Abb. 2), und wenn man schliesslich auch noch alle sogenannten multifaktoriellen Missbildungen und Krankheiten hinzuzählt, welche aufgrund einer vererbten Prädisposition durch vielfach unbekannte Umweltfaktoren ausgelöst werden (Abb. 3):

AB GEBURT ODER SPÄTER INVALIDISIERENDE MONOGENE ERBKRAKHEITEN		
	PRO 1'000 LG ♂	
<u>DOMINANT</u> (HYPERCHOL'AMIE 2; OTOSKLEROSE 1)	7	.8
<u>REZESSIV AUTOSOMAL</u> ( $\alpha$ -ANTITRYPSIN-M .7; MV .5; SCHWACHSINN .5)	3.2	1.1
<u>REZESSIV X-CHROMOSOMAL</u> (DUCHENNE .1; HÄMOPHILIE A .1)	.4	.4
<b>TOTAL</b>	<b>10.6*</b>	<b>2.3**</b>

\*CARTER 1977; LITERATURZUSAMMENSTELLUNG NW-EUROPA

\*\*TRIMBLE U. DOUGHTY 1974; INVAL'REGISTER BRIT. COLUMBIA

Abb. 1

CHROMOSOMENABERRATIONEN BEI UNAUSGELESENEN LEBENDGEBORENEN (OHNE BANDENTECHNIKEN; 6 SERIEN)		
	PER 1000 LG ♂	
XXY U.A.	47/28'582 ♂	.8
XO U.A.	7/14'976 ♀	.2
TRISOMIE 21 U.A.	54/43'558 ♀	1.2
UNBALANC. AUT. STRUKT.	21/	.5
	<b>SUBTOTAL</b>	<b>2.7</b>
YYY	26/28'582 ♂	.5
XXX	13/14'976 ♀	.4
BALANC. AUT. STRUKT.	81/43'558 ♀	1.9
	<b>TOTAL</b>	<b>5.5</b>

(EVANS 1977)

Abb. 2

AB GEBURT ODER SPÄTER INVALIDISIERENDE MULTIFAKTORIELLE MISSBILDUNGEN UND KRAKHEITEN	
	PER 1000 LG ♂
<u>MISSBILDUNGEN</u> (KARDIOVASKULÄRE 7)	15
<u>KRAKHEITEN*</u> (DIABETES 20, PSYCHOSEN 14)	50
(*EXKL. HYPERTONIEN, ATOPIEN UND RHEUMAT. KRAKHEITEN)	<b>TOTAL ± 65</b>

(MITCHELL U.A. 1971; LECK 1977; SHIELDS 1977; U.A.)

Abb. 3

Wenn man alle diese angeborenen oder erst später auftretenden und invalidisierenden Erbkranken zusammenzählt, so betreffen sie im Laufe ihres Lebens etwa 80 von 1'000 Lebendgeborenen. Sie beanspruchen etwa 17% der Sprechstunden in einer Kinderklinik und etwa 8% resp. 6% der Sprechstunden von Spezialärzten resp. Allgemeinpraktikern.

Unter den hospitalisierten Patienten einer Universitäts-Kinderklinik leiden mehr als 20% an genetisch bedingten Krankheiten, und weil es sich oft um chronische Leiden handelt, beanspruchen sie fast 1/3 aller sogenannten Pflagestage. Auch ihr Anteil an der kindlichen Spitalmortalität ist beträchtlich: Nach zwei Statistiken aus England sind sie für mindestens 1/3 der Spitaltodesfälle verantwortlich. Gehen wir zeitlich noch weiter zurück: Je nachdem, wie hoch man die Spontanabortrate ansetzt - 15-27% aller Schwangerschaften - ist jeder 12. bis sogar jeder 8. heranwachsende menschliche Embryo mit einer Chromosomenaberration, also ebenfalls mit einer Erbkrankheit, behaftet. 93% bis 97% von ihnen sterben lange vor der Geburt (Abb. 4).

Der Tribut an Menschenleben und menschlichem Leid, den wir in allen Lebensaltern an genetisch bedingten Krankheiten zu entrichten haben, ist somit beträchtlich. Wird er in Zukunft noch grösser sein?

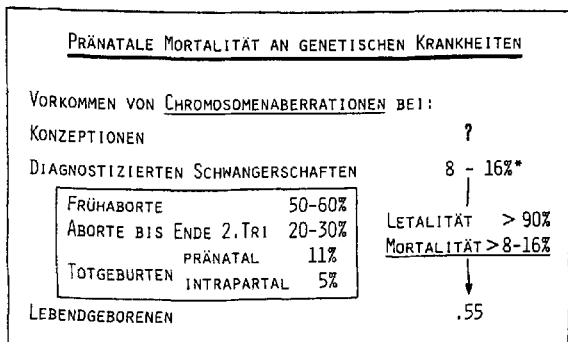


Abb. 4 (ALBERMAN U. CREASY 1977) \*SPONTANABORTRATE 15-27%

**Methode**

Ich möchte Ihnen jetzt anhand von Zahlenmodellen von 3 aktuellen Beispielen zeigen, welches voraussichtlich die dysgenischen und unter eugenischen Auswirkungen der modernen Medizin und der medizinischen Genetik auf die Verbreitung einiger wichtiger Erbkrankheiten sein werden. Alle Zahlen sind für die Schweizer Bevölkerung berechnet und pro Generation 25 Jahre, ausnahmsweise pro Jahr. Dabei gehe ich von der momentanen jährlichen Geburtenzahl von 75'000 aus, d.h. von 1'875'000 Lebendgeburt pro Generation. Sie wissen, dass man einer Statistik nur dann Glauben schenken darf, wenn man sie selber gefälscht hat. Wesentlich ist an den folgenden Zahlen zwar nichts gefälscht worden, aber ich werde Ihnen am Schluss zu zeigen haben, dass wir es beim Genpool der Menschheit nicht mit einem stabilen, sondern mit einem bewegten System zu tun haben, und diese Tatsache macht jede Prognose für eine entferntere Zukunft unglaubwürdig. Aus diesem Grunde werde ich mich im allgemeinen auf die voraussichtliche Entwicklung innerhalb von wenigen Generationen beschränken und nur ausnahmsweise auf grössere Zeiträume verweisen.

**Phenylketonurie**

1965 wurde in der Schweiz das Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselerkrankheiten eingeführt. Es erfasste anfänglich einen Teil, heute alle Lebendgeborenen. Bis 1977 wurden insgesamt 916'170 Neugeborene auf Phenylketonurie untersucht und darunter 51 Homozygote erfasst. Mittels einer Phenylalanin-armen-Diät können diese Kinder vor Schwachsinn, Epilepsie und anderen neurologischen Störungen bewahrt werden. Diese prophylaktische Behandlung kostete damals annähernd Fr. 5'000.-- jährlich und muss bis zum Alter von 15 Jahren durchgeführt werden. Eine Neugeborenen-Screening-Untersuchung kostete etwa Fr. 5.--. Ende der 70er-Jahre konnte demnach folgende Rechnung aufgestellt werden: Innerhalb von 25 Jahren, d.h. pro Generation, sind in der Schweiz unter 1,8 Mio. Geburten 104 neue PKU-Homozygote zu erwarten. 1,8 Mio. Neugeborenen-Screenings sowie die 15-jährige Diätbehandlung und ärztliche Überwachung der 104 Homozygoten kosten insgesamt etwa 17 Mio. Franken. Unbehandelt würden diese Kinder zu Invaliden, welche unser Land im gleichen Zeitraum mit etwa 83 Mio. Franken belasten würden. Die finanzielle Einsparung der ganzen Aktion beträgt somit etwa 66 Mio. Franken pro Generation. Dies ist nicht nur menschlich,

sondern auch politisch insofern eine akzeptable Lösung, als diese kranken Kinder nicht nur nichts kosten, sondern sogar noch Geld einbringen sollen! Vorausgesetzt, dass alle diese Kinder einmal gesunde Erwachsene werden, heiraten und sich gleichermaßen wie die übrige Bevölkerung fortpflanzen, werden in der nächsten Generation als Folge medizinischer Bemühungen insgesamt etwa 106 PKU-Homozygote anstatt 104 zur Welt kommen, und am Ende des 21. Jahrhunderts sind es im Zahlenmodell 110 pro Generation. Erst in 1'000 Jahren wären es etwa doppelt so viel wie heute (Abb. 5).

**PHENYLKETONURIE IN DER SCHWEIZ: ZAHLENMODELL**

RELAT. FERTILITÄT DER KRANKEN  $f = \frac{0}{1.0}$  VOR  $G_0$   
 ..... DER PKU-HOMOZYGOTEN  $f = \frac{1.0}{1.0}$  AB  $G_0$

GENERATIONEN	$G_0$	$G_1$	$G_2$	$G_4$	$G_{40}$
LG	$\Delta G_0$ 1'875'000	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0$	$\pm 0$
GESUNDE	$\Delta G_0$ 1'847'176	-206	-838	-11'458	
HETEROZYGOTE	$\Delta G_0$ 27'720	+204	+832	+11'354	
KRANKE RESP. PKU-HOMOZYGOTE	104	106	110*	208..	

(\*ENDE 21. JAHRH. WÜRDEN NUR "74 PATIENT/JAHR" MEHR GEBOREN ALS HEUTE  
Abb. 5

Auch wenn wir alle derzeit mit gutem Erfolg behandelbaren angeborenen Stoffwechselerkrankheiten mitberücksichtigen, so werden die genannten Zahlen kaum grösser und die Prognose kaum ungünstiger.

**Herz- und Gefässmissbildungen**

Im zweiten Beispiel möchte ich Ihnen analoge Angaben für die wichtigste menschliche Missbildungsgruppe geben: für die angeborenen Herz- und Gefässmissbildungen. Etwas über 7 von 1'000 Lebendgeborenen sind in den USA von dieser multifaktoriellen Missbildung betroffen: dies wären in der Schweiz pro Generation gegen 14'000 Kinder und pro Jahr 548. Der grösste Teil von ihnen kann heute mittels einer operativen Korrektur geheilt werden, und es leben heute schon viele Kinder von operierten Vitiumpatienten. Die Grössenordnung der familiären Wiederholungsrisiken von Herzmissbildungen sind einigermaßen bekannt: sie betragen zwischen 1% und 50% je nach Herzfehler und bereits vorliegender familiärer Belastung. Ausserdem lässt sich aus der prospektiven Studie in den USA ableiten, dass Ende der 50er-Jahre vitiumbehaftete Frauen nur 1/5 der durchschnittlichen Kinderzahl hatten. Aufgrund dieser Daten lässt sich an einem rechnerisch recht aufwendigen Zahlenmodell folgendes zeigen (Abb. 6):

**KARDIOVASKULÄRE MISSBILDUNGEN IN DER SCHWEIZ: ZAHLENMODELL**

GENERATIONEN	$G_0$	$G_1$	$G_2$	$G_6$
KVM/1'000 LG	7.3	7.52	7.62	7.65
KVM/GENERATION $\Delta G_0$	13'688	+ 428	+ 800	+ 656
KVM/JAHR $\Delta G_0$	548	+ 26	+ 24	+ 26
ZEITRAUM	ENDE 20. JH.			ANFANG 22. JH.

Abb. 6

Wenn in Zukunft die relative Fertilität der vitiumbehafteten Frauen (und Männer) von 1/5 auf 4/5 ansteigt - wahrscheinlich eine sehr optimistische Annahme - und wenn jene sich ausserdem trotz teilweise bedenklich hoher Wiederholungsrisiken völlig unbedenklich fortpflanzen, so würden nach 1 Generation - auf die Schweiz berechnet - pro Jahr anstatt 548 etwa 564 Kinder mit einer kardiovaskulären Missbildung zur Welt kommen. Dies entspricht einer Zunahme von 3%. Im Zahlenmodell wird schon nach 6 Generationen (Anfang des 22. Jahrhunderts) ein neuer Höchstwert von 574 Betroffenen pro Jahr erreicht, also 26 Kranke jährlich mehr als heute. Durch eine konsequente Erbberatung liessen sich einige dieser Kranken verhindern.

Das dysgenische Problem, welches die kardiovaskulären Missbildungen für die Allgemeinheit darstellen, wird demnach durch die Herzchirurgie nur unwesentlich verschärft. Andererseits trägt diese Unermessliches zum Wohlbefinden der Kranken und ihrer Angehörigen bei, und niemand wird aus eugenischen Gründen im Ernst den Rückzug in die medizinische Vergangenheit antreten wollen.

Hauptsächlich wollte ich Ihnen aber demonstrieren, dass sogar die häufigste menschliche Missbildung voraussichtlich in einem durchaus erträglichen Masse zunehmen wird.

**Trisomie 21**

In einem dritten Beispiel möchte ich Ihnen die Auswirkung verschiedener medizinisch-genetischer Praktiken zur Verhütung der Trisomie 21 demonstrieren. Sie ist die wichtigste Chromosomenabberation, weil etwa jedes 600ste Lebendgeborene mit ihr behaftet ist. In der Schweiz kommen pro Generation über 3'000 solche Kinder zur Welt. Das kindliche Ersterkrankungsrisiko beträgt für Mütter unter 35 Jahren etwa 1‰. Es steigt dann für ältere Frauen steil an bis auf das 30-40fache bei über 45-jährigen. Die Schwangerschaft einer mehr als 35 Jahre alten Frau ist somit bezüglich Trisomie 21 eine Risikoschwangerschaft. Das Zweiterkrankungsrisiko beträgt nach einer regulären Trisomie 21 etwa 1‰.

Wir betrachten nunmehr folgende Alternativen (vgl. Abb. 7):

TRISOMIE 21 IN DER SCHWEIZ: ZAHLENMODELLE					
ALTERNATIVE	2K	Be	Ar	Ap	Vv
SCHW'SCH. Δ 2 K	1'875'000	-1'500	+3'028	+3'020	± 0
GESUNDE Δ 2 K	1'871'972	-1'470	+2'965*	+2'963*	+1'040
TRISOMIEN 21	3'028	2'998	2'998	1'805	1'988
SELEKT. ABORTE	-	-	93	1'280+	-
AMNIOCENTESEN	-	-	4'526	160'090	-

Abb. 7 (\*GESCHWISTER VON TRISOMIEN 21: DYSGENET. EFFekt?)

**2K** bedeutet: jede Schweizer Familie hat 2 Kinder, unabhängig davon, ob sie eine Trisomie 21 haben oder nicht. Mit dieser Alternative vergleichen wir alle folgenden.

**Be** bedeutet: jede Familie hat wenn möglich 2

gesunde Kinder, jedoch höchstens eines mit Trisomie 21. Dies entspricht einer sehr strengen und strikte befolgten Erbberatung.

**Ar** bedeutet: dass nach einer Ersterkrankung an Trisomie 21, also retrospektiv, in der oder in den folgenden Schwangerschaften eine Amniocentese, d.h. eine Fruchtwasserpunktion, Kultur und Chromosomenuntersuchung der fötalen Fruchtwasserzellen und gegebenenfalls eine Schwangerschaftsunterbrechung vorgenommen wird. Es werden keiner Mutter mehr als 2 solche psychisch sehr belastenden Untersuchungen zugemutet.

**Ap** bedeutet: Nach jeder Ersterkrankung, aber auch bei allen Risikoschwangerschaften von über 35 Jahre alten Müttern werden höchstens 2 prospektive Amniocentesen durchgeführt.

**Vv** bedeutet schliesslich eine Vorverschiebung aller Geburten in der Schweiz vor den 35. Geburtstag der Mutter.

Die verschiedenen Zahlenmodelle geben uns für die nächste Generation folgende Daten (Abb. 7):

- Eine sehr strenge und konsequent durchgeführte Erbberatung **Be** verhindert in 25 Jahren insgesamt 30 Trisomien 21, d.h. nur 1‰: gleichzeitig verhindert sie in allen betroffenen Familien zusammen 1'470 normale Kinder, d.h. für jeden Kranken auch 49 Gesunde! Aus diesem Grund ist die Erbberatung bei der Trisomie 21 in der Regel für die einzelne Familie sehr einschneidend. Als Verhütungsmassnahme ist sie fast wirkungslos.

- Die retrospektive Amniocentese nach Ersterkrankung **Ar** verhindert zwar ebenfalls nur 30 Trisomie 21-Geburten. Aber sie schenkt - und dies ist ihr eigentlicher Zweck - allen betroffenen Familien zusammen annähernd 3'000 gesunde Kinder! Obschon sie als Verhütungsmassnahme fast wirkungslos ist, kann sie für die Einzelfamilie der einzige gangbare Weg zu gesunden Kindern sein

- Die retro- und prospektive Amniocentese **Ap** würde, konsequent durchgeführt, innerhalb von 25 Jahren mehr als 1'200 Trisomie-21-Geburten verhindern, d.h. 40%. Ausserdem ermöglichte sie die Geburt von 3'000 gesunden Kindern. Diese Vorteile müssten indessen mit einem unzumutbaren Eingriff in die Rechte der Einzelfamilie und ausserdem mit einem beträchtlichen technischen und/oder personellen Aufwand erkaufte werden: 6 1/2 Tausend Amniocentesen, Zellkulturen und Chromosomenuntersuchungen pro Jahr.

- Verglichen damit wäre eine Vorverlegung aller Schwangerschaften **Vv** fast ebenso wirksam: Sie verhinderte voraussichtlich etwa 34% der Trisomie-21-Geburten und ermöglichte ebensoviele gesunde Kinder, d.h. je 1'040 pro Generation oder 42 pro Jahr in der ganzen Schweiz.

**Schlussfolgerung**

Ich glaube, dass uns die Resultate für die nähere Zukunft hauptsächlich 3 wichtige Hinweise geben:

1. Die erfolgreiche Behandlung von Erbkrankheiten wird in den folgenden Generationen

die Zahl der wiederum zu Behandelnden sicher erhöhen, aber voraussichtlich in einem bescheidenen Ausmass. Die der Allgemeinheit daraus und aus der prophylaktischen Behandlung entstehende Belastung wird möglicherweise bedeutend kleiner sein als der heute notwendige Aufwand für die Pflege von chronisch Erbkranken. Zusammengekommen dürften vor allem die multifaktoriellen Missbildungen und Krankheiten zunehmen, die schon heute 65 von 1'000 Lebendgeborenen im Laufe ihres Lebens invalidisieren.

2. Die neuerdings bei Chromosomenabberationen und bei einigen angeborenen Stoffwechsellkrankheiten verwendete pränatale Diagnostik ist für viele betroffene Familien der einzig gangbare Weg, gesunde eigene Kinder zu haben.
3. Eine nennenswerte Reduktion der Kranken wäre mit der pränatalen Diagnostik nur zu erreichen, wenn sie als prospektives Massenscreening angewendet würde. Hiefür ist sie in ihrer gegenwärtigen Form und für die in der Schweiz vorkommenden Erbkrankheiten hauptsächlich aus menschlichen Gründen nicht geeignet.

Die menschliche Erbmasse wurde und wird von vielen verschiedenen Faktoren, die unter sich wiederum dicht miteinander vernetzt sind, direkt oder indirekt bewegt, modelliert und verändert. Ich habe die wichtigsten von ihnen in Abbildung 8 zusammengestellt und ihre ge-

ziemlich genau angeben, wo wir uns 2 Stunden später befinden werden; bei stürmischer See müssen wir uns mit kurzfristigen Prognosen begnügen, im Falle der Humangenetik wohl am besten mit einigen wenigen Generationen.

**Zusammenfassung**

Die Verbreitung von Erbkrankheiten in unserer Bevölkerung ist so gross, dass etwa jedes 13. Lebendgeborene bei der Geburt oder im Laufe seines Lebens an einer genetisch oder teilweise genetisch bedingten Krankheit leidet. Anhand von Zahlenmodellen wird versucht, den voraussichtlichen dysgenischen Effekt von medizinischen Behandlungen und von verschiedenen humangenetischen Praktiken für die nähere Zukunft zu berechnen:

1. Die moderne Medizin wird hauptsächlich eine Zunahme der multifaktoriell bedingten Krankheiten bewirken. Aber die der Allgemeinheit daraus entstehende Belastung wird wahrscheinlich bedeutend kleiner sein als der heutige Aufwand für die Pflege von chronisch Erbkranken.
2. Die pränatale Diagnostik ist für viele betroffene Familien der einzige gangbare Weg zu gesunden eigenen Kindern. Um die Zahl der Kranken nennenswert herabzusetzen, müsste sie jedoch als prospektives, vielfach unzumutbares Massenscreening angewendet werden.

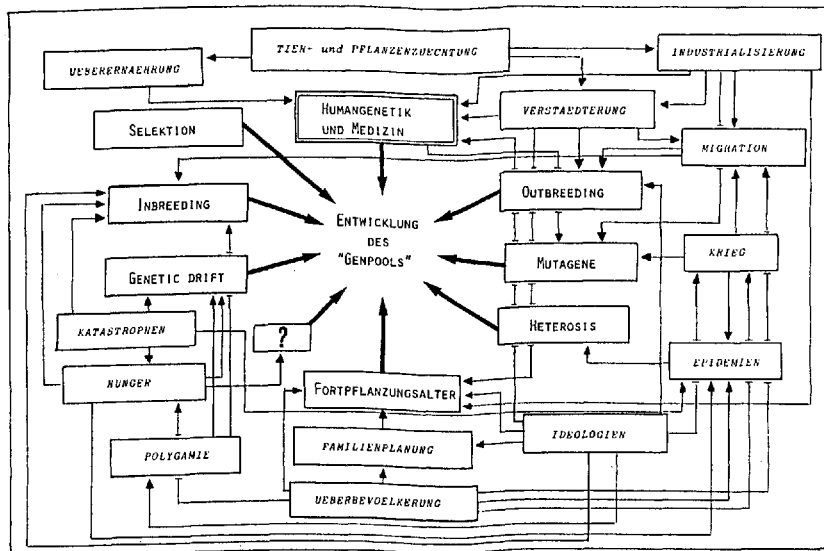


Abb. 8

genseitige Wechselwirkung durch Pfeile angedeutet. Medizin und medizinische Genetik, von denen wir ausschliesslich gesprochen haben, sind nur zwei von vielen einwirkenden Faktoren. Daneben wird die Erbmasse der Schweizer Bevölkerung gegenwärtig noch durch ganz andere, vielleicht viel kräftigere Strömungen bewegt: z.B. durch die im Gange befindliche Auflösung von Isolat, die Verstädterung und Industrialisierung, die Einwanderung von Fremdarbeitern aus dem Süden und durch die Vorverschiebung des Fortpflanzungsalters. Alle diese direkt oder indirekt auf die Genfrequenz wirkenden Vorgänge haben in den vergangenen 50-100-200 Jahren stattgefunden und finden noch statt.

Aus diesem Grunde müssen genetische Prognosen für eine sehr ferne Zukunft ungläubwürdig sein: Es lässt sich bei spiegelglatter See

**Resumé**

Génétique et société

Les anomalies génétiques dans notre population sont assez fréquentes environ 1 nouveau-né sur 13 présente une malformation ou une maladie d'origine génétique, apparaissant à la naissance ou plus tard. Une estimation des conséquences dysgéniques de la médecine et de la génétique médicale dans les prochaines générations en Suisse est proposée, à l'aide de modèles mathématiques:

1. La médecine moderne va augmenter, principalement, les malformations et les maladies multifactorielles. Mais cet effet sera, pour l'ensemble de la société, probablement réduit par rapport au poids que représente actuellement les maladies génétiques chroniques.
2. Pour beaucoup de familles, le diagnostic prénatal est la seule possibilité d'assurer la venue au mon

de d'enfants sains. Mais, par ailleurs, une réduction substantielle du nombre de conceptions anormales ne peut être obtenue que par un dépistage dans la communauté, une procédure qui ne semble ni praticable, ni acceptable à l'heure actuelle.

**Summary**

**Genetics and Society**

The incidence of genetic abnormalities in our population is rather high. About one out of 13 liveborn children will sooner or later suffer from a fully or partially genetically determined malformation or disease. With the use of numerical models it has been attempted to predict the dysgenic effects of modern

medicine and medical genetics in the next few generations of the Swiss population.

1. Modern medical treatment will result foremost in an increase of multifactorial diseases and malformations. However, the impact on society will probably be smaller than the actual burden of chronic genetic diseases.
2. In many families prenatal diagnosis will be the only way to obtain healthy children. On the other hand, substantial reduction of abnormal offspring can only be achieved by a prospective mass screening, a procedure which at the present time is neither feasible nor acceptable.

**alles spricht für**



**QUALITÄT  
SERVICE  
PREIS**

der einzige  
Hersteller  
medizinischer  
Röntgenfilme  
in der  
Schweiz

*typon*

Typon Aktiengesellschaft  
für Photographische Industrie  
CH-3400 Burgdorf/Schweiz  
Telefon 034 21 21 71 Telex 914100