

**Diplomarbeit**

**Familiär vererbare Erkrankungen in der  
Allgemeinmediziner\*in Ordination**

eingereicht von  
**Patrik Dordevic**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**  
an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am  
**Institut für Humangenetik**

unter der Anleitung von  
**Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Dr. Erwin Petek**

Wien am 29.10.2024

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Wien 29.10.2024

Patrik Dordevic e.h

## **Declaration of Academic Integrity**

I hereby confirm that the present diploma thesis is the result of my own independent scholarly work. I also confirm that in all cases, where material from the work of others (in books, articles, essays, dissertations, and on the internet) is acknowledged, quotations and paraphrases are clearly indicated. No material other than that cited in the reference list has been used. I have read and understood the Medical University's regulations and procedures concerning plagiarism.

Furthermore, I hereby declare that if artificial intelligence (AI) tools were used for the generation and/or correction of certain text passages in the creation of this work, such employment was conducted in compliance with ethical principles, academic integrity, and the regulations of my university. Additionally, it was ensured that this usage was transparently disclosed and appropriately attributed.

Vienna 29.10.2024

Patrik Dordevic e.h

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den Personen danken, die mich während dem Verfassen dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein ganz spezielles Dankgefühl gilt dabei **Herrn Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Dr. Erwin Petek** für die Kooperation bei dieser Arbeit. Erst seine fachliche und persönliche Unterstützung haben den Weg zu meinem Lebensziel ermöglicht.

# Zusammenfassung

Die Genetik ist ein noch junger Wissenschaftszweig. Im Vordergrund stehen erbliche Merkmale und Gene, die die nachfolgenden Generationen beeinflussen. Allein in den letzten Jahren haben zahlreiche wissenschaftliche Entwicklungen und Studien vor allem im Bereich der Molekulargenetik das enorme Erkenntnispotential für die moderne Medizin aufgezeigt.

In dieser Diplomarbeit wurde versucht, die Rolle des Hausarztes und der Hausärztin anhand der familiär vererbten Erkrankungen Autismus/Schizophrenie, Kolorektales Karzinom, und Zystische Fibrose, näher zu bringen. Dazu werden zuerst diese Krankheitsbilder näher beleuchtet und definiert. Der Schwerpunkt liegt auf den genetischen Faktoren und den Behandlungsmöglichkeiten. Im zweiten Teil der Arbeit erfolgt eine kurze Übersicht der Genetik und deren Grundlagen. Im letzten Teil wird auf die Rolle der gut eingeschulten Allgemeinmedizin praktizierenden Person eingegangen. Vor allem wird die wertvolle Rolle einer engagierten Person im ärztlichen Dienst bei der Behandlung und Begleitung seiner kranken Personen und aller Beteiligten, jetzt und in naher Zukunft, aufgezeigt.

## **Methodik:**

Als Basis dieser Diplomarbeit diente eine detaillierte Literaturrecherche. Als Ausgangspunkt wurde Fachliteratur aus den Bereichen Genetik, Pathophysiologie, Psychiatrie und Innere Medizin zur Analyse verwendet.

## **Conclusio:**

Die Genetik ist noch nicht stark in den einzelnen Fächern vertreten und wird häufig nicht berücksichtigt. Aus der Diskussion geht hervor welche wertvolle Bedeutung die Allgemeinmedizin praktizierende Person bei der Behandlung der Betroffenen spielen kann.

# Abstract

Genetics, the study of heredity, is a relatively young science and deals with the formation of hereditary traits and the passing on of genes to the next generation. In recent years alone, numerous scientific developments and studies, particularly in the field of molecular genetics, have demonstrated the enormous potential for knowledge in modern medicine.

In this diploma thesis, an attempt was made to explain the role of the family doctor using the familial inherited diseases autism/schizophrenia, colorectal carcinoma and cystic fibrosis. To this end, these diseases are first analysed and defined in more detail. The focus is on the genetic factors and treatment options. The second part of the paper provides a brief overview of genetics and its basic principles. The last part deals with the role of the well-trained general practitioner. Most importantly, the valuable role of a dedicated family physician in treating and guiding their patients and all stakeholders, now and in the near future, is highlighted.

**Methods:** This diploma thesis was compiled as part of a detailed literature search. Specialist literature from the fields of genetics, pathophysiology, psychiatry and internal medicine was used as a starting point for the analysis.

**Conclusion:** Genetics is not yet strongly represented in the individual disciplines and is often not taken into account. The discussion shows the valuable role that the family doctor can play in the treatment of those affected.

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung .....	I
Danksagung.....	II
Zusammenfassung.....	III
Abstract.....	IV
Inhaltsverzeichnis .....	V
Abkürzungsverzeichnis .....	VIII
Abbildungsverzeichnis .....	IX
Tabellenverzeichnis.....	X
<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Teil: Autismus/ Darmkrebs/ Zystische Fibrose .....</b>	<b>2</b>
<b>1. Autismus .....</b>	<b>2</b>
1.1 Prävalenz .....	2
1.2 Klassifikation .....	3
1.3 Klinische Zeichen .....	3
1.4 Diagnose .....	4
1.5 Behandlung .....	5
1.6 Pathogenese .....	5
1.7 Ätiologie .....	6
1.8 Genetische Faktoren .....	6
1.9 Neurotransmitter.....	7
1.10 Fazit .....	8
<b>2. SCHIZOPHRENIE.....</b>	<b>8</b>
2.1 Ätiologie .....	8
2.2 Klassifikation nach ICD-10 .....	9
F20.1 hebephrene Schizophrenie.....	9
F20.2 katatone Schizophrenie .....	10
F20.3 undifferenzierte Schizophrenie .....	10
F20.4 postschizophrene Depression .....	10
F20.5 schizophrenes Residuum .....	10
F20.6 Schizophrenia simplex .....	11
F20.8 sonstige Schizophrenie .....	11
F20.9 Schizophrenie, nicht näher bezeichnet.....	11
F23. Akute vorübergehende psychotische Störungen.....	11
F23.1 Akute polymorphe psychotische Störung mit .....	11

F23.2 Akute schizophreniforme psychotische Störung .....	11
2.3 Medikamentöse Behandlung .....	12
2.4 Umweltfaktoren .....	12
2.4.1 Pränatal .....	12
2.4.2 Perinatal .....	13
2.4.3. Postnatal.....	13
2.5 Genetische Faktoren .....	13
<b>3. KOLOREKTALES KARZINOM.....</b>	<b>14</b>
3.1 Endogene Faktoren.....	15
3.2 Exogene Faktoren .....	15
3.3 TNM - Klassifikation.....	15
3.4 Pathogenese .....	16
3.5 Klinische Zeichen .....	17
3.6. Sporadische Kolorektale Karzinome .....	18
3.7 Gruppe mit erhöhtem Risikofaktor .....	18
3.8 Gruppe mit sehr hohem Risikofaktor .....	19
3.9 Familiäre adenomatöse Polyposis – FAP .....	19
3.10 Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis – HNPCC.....	20
<b>4. ZYSTISCHE FIBROSE .....</b>	<b>22</b>
4.1 Symptome .....	23
4.2 Diagnostik .....	26
4.3 Behandlung .....	27
4.4 Gentherapie .....	28
<b>2.Teil: .....</b>	<b>29</b>
<b>5. Genetik und ihre Grundlagen .....</b>	<b>29</b>
5.1 DNA .....	29
5.2 DNA-Doppelhelix.....	29
5.3 Genetische Information .....	30
5.4 Genom .....	30
5.5 Replikation .....	30
5.6 Allele .....	30
5.7 Mendel- Erbgänge.....	31
<b>3.Teil: .....</b>	<b>32</b>
<b>6. Die Rolle der/des Familienärztin/ Familienarztes .....</b>	<b>32</b>
6.1 Einleitung und Definition.....	32
6.2 Einfluss der Familienmedizin .....	33
6.3 Häufigste Behandlungsanlässe .....	34
6.4 Der Hausbesuch.....	34

6.5 Krankheitsbewältigung .....	35
6.6 Hausärztinnen und Hausärzte in beratender Funktion .....	35
6.7 Langzeitversorgung .....	36
<b>7 Diskussion .....</b>	<b>37</b>
7.1 Ethische und religiöse Herausforderungen .....	37
7.2 Ökonomische Faktoren .....	37
7.3 Zukunftsperspektiven .....	37
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>39</b>



# Abkürzungsverzeichnis

ABA	Angewandte Verhaltensanalyse (Applied Behaviour Analysis)
ADI-R	Diagnostische Interview für Autismus – Revidierte Fassung (Autism Diagnostic Interview – Revised)
ADOS-2	Diagnostische Beobachtungsskala für Autistische Störungen - zweite Ausgabe (Autism Observation Shedule Secondversion)
ASS	Autismus Spektrum Störungen
APC	Adenomatous Polyposis of the Colon
BAX	Bcl 2 Associated X Protein
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CNV	Copy Number Variations
DNA	Deoxyribonucleic Acid
FAP	Familiäre Adematöse Polyposis
FMR1	Fragile X Mental Retardation 1
GABA	Gamma Aminobuttersäure
HNPCC	Hereditary Non Polyposis Colom Cancer
MECP2	Methyl CpG binding Protein 2
RNA	Ribonucleic Acid

# Abbildungsverzeichnis

**Bild 1** : Vogelstein-Hypothese Adenom-Karzinom-Sequenz, Schema nach Vogelstein, The New England Journal of Medicine 319, 1 Sep.1988 S 525-532

**Bild 2** : Autosomal -rezessiver Erbgang ( Kreuzungsschema ) unbekannt Quelle

# Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1 :** Graph Source : [www.fightingautism.org](http://www.fightingautism.org); Data Source :  
[www.ideadata.org](http://www.ideadata.org) and [www.cdc.gov/nchs/](http://www.cdc.gov/nchs/)

**Tabelle 2 :** Schlosser A et al. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und  
Psychiatrie 2006; 7(4): 19-24

**Tabelle 3 :** P.B.Davis; American journal of respiratory and critical care medicine,  
Nummer 5, März 2006, S 475-482

# EINLEITUNG

Der Augustinermönch Mendel beschäftigte sich schon im 19. Jahrhundert mit der Genetik. Was damals kaum beachtet mit Kreuzungsexperimenten an Erbsen im Klostergarten begann, hat sich zu einem modernen Wissenschaftszweig weiterentwickelt. Erst vor 20 Jahren konnte die Genetik, die sich unter anderem mit den Wechselwirkungen zwischen Genen befasst, im Bereich des Humangenomprojektes bahnbrechende Fortschritte verzeichnen. Wenn man sich vor Augen führt, dass Fruchtwasserpunktionen an Schwangeren noch vor wenigen Jahrzehnten als Sensation zählten, so gehören heute genetische Analysen in vielen Bereichen zur Routinevorsorge und können Fehlentwicklungen aufzeigen. Die molekularbiologischen Technologien entwickeln sich in einem derart rasanten Tempo, sodass sich ständig neue Zusammenhänge und daraus immer mehr medizinische Ansätze ergeben.

Bei all dieser weit verzweigten Verfahren wird oft der Blick für das menschliche vergessen. Dies ist der entscheidende Punkt, wo die Hausärztin und der Hausarzt eine wichtige Schlüsselrolle übernehmen. Historisch gesehen hatten engagierte Allgemeinmediziner\*innen in vielen Kulturen immer schon eine wichtige Stellung inne. Dies hat sich in der heutigen technologisch hoch modernen und sich rasant schnell veränderten Zeit nicht verändert. Viele Patientinnen und Patienten schätzen den ärztlichen Kontakt sehr und sehen in ihm auch eine Vertrauensperson, die mit vielen entscheidenden Details vertraut ist. Dies kann Fachärztinnen und Fachärzten aus vielerlei Hinsicht verborgen bleiben.

# 1. Teil: Autismus/ Darmkrebs/ Zystische Fibrose

## 1. Autismus

Autismus ist eine tiefgreifende Erkrankung, die sich primär schon im pränatalen Entwicklungsstadium als Verhaltensstörung zeigt. Häufig kommt es zu einer gestörten Kommunikation und Interaktion mit der Umgebung, gefolgt von abnormalem Verhalten mit stereotypen Aktivitäten und körperlichen Aktivitäten. Begleitet werden diese mit Sinnes- und Intellekt Störungen.

Erste Anzeichen zeigen sich im zweiten und dritten Lebensjahr, manchmal auch früher. Diese Störungen bestehen ein Leben lang, es ändern sich nur Kleinigkeiten, abhängig von postnatalen Einflüssen. Eine gezielte fachliche Intervention ist deshalb von großer Wichtigkeit.

Aufgrund der vielen verschiedenen pathogenen Mechanismen spricht man von Autismus - Spektrum - Störungen (ASS). Mehr als die Hälfte aller Betroffenen hat Probleme in folgenden Bereichen: Anpassung, Intellekt, Sprache, Neurologie und Psychiatrie. Einen bedeutenden Anteil dieser komplexen Auffälligkeiten haben genetische Faktoren. Für 80% der autistischen Phänotypen sind multigenetische Faktoren verantwortlich, manchmal jedoch reicht dafür die Mutation eines einzigen Gens. Ein konkreter Mechanismus, wie die genetischen Faktoren den Phänotyp beeinflussen, ist noch nicht bekannt und steht im Mittelpunkt zahlreicher laufender Studien.(1,2)

### 1.1 Prävalenz

Die meisten statistischen Angaben über die Häufigkeit von ASS gibt es in den USA. Dort ist die Prävalenz von 1:294 im Jahr 1996 auf 1:59 im Jahr 2014 gestiegen. Die Weltgesundheitsorganisation WHO gibt diese mit 1:132 an und betont, dass keine zuverlässigen Daten vorhanden sind, die auf eine weltweit steigende Tendenz zwischen 1990 und 2010 hindeuten. In Österreich ist ein Prozent der Bevölkerung von ASS betroffen, ca. 87.000 Kinder, Jugendliche und Erwachsene, Männer deutlich häufiger als Frauen. Diese Prävalenz von 1% entspricht den Angaben der meisten europäischen Länder. Seit 1990 hat das Bewusstsein dieser Krankheit gegenüber sowohl in der Fachwelt als auch in der

Öffentlichkeit bedeutend zugenommen. Vor allem betroffene Eltern reagieren heute viel früher und suchen schnell fachliche Hilfe auf. Stark verbessert hat sich auch das Screening und die diagnostischen Kriterien. In der Vergangenheit hatten viele Patienten\*innen mit ASS eine andere Diagnose und blieben unentdeckt. Des Weiteren darf nicht auf die biologischen und Umwelt Faktoren vergessen werden.(1,2,3)

## **1.2 Klassifikation**

Kanner (1943) und Asperger (1944) waren die ersten, die Autismus beschrieben. Der Kinderpsychiater Leo Kanner beschrieb die soziale Dysfunktion und Phobie. Der heute aktuellen Klassifikation MKCH-10 nach, unterscheiden wir mehrere Arten: kindlicher Autismus, atypischer Autismus und Asperger-Syndrom. Grundsätzlich handelt es sich um eine Entwicklungsstörung mit Kommunikationsproblemen und mit stereotypen Verhaltens- und Denkmustern. Der Beginn dieser Krankheit ist von früher Kindheit an zu beobachten, die Symptome entfalten sich erst später, meistens nach vollständiger Entwicklung des ZNS. (21, 22, 23)

## **1.3 Klinische Zeichen**

Bis heute sind biologische Marker unentdeckt und daher basiert die Diagnose auf einer gründlichen Anamnese und vor allem auf einer objektiven Beurteilung des Verhaltens. Screening Untersuchungen bei Personen im ärztlichen Dienst spielen eine bedeutende Rolle. Die Aufgabe eines Pädiaters und einer Pädiatricerin ist eine möglichst frühe Identifikation der Entwicklungsabweichung im Bereich der kognitiven, kommunikativen, motorischen und sozialen Fähigkeiten. Das Hauptziel ist, die Zeitspanne von den ersten Bedenken der Eltern bezüglich des Verhaltens ihres Kindes bis zur ärztlichen Diagnose möglichst zu minimieren, um mit einer fachlich gezielten Intervention zu beginnen. Zu den ersten Anzeichen gehören z.B. die fehlende Reaktion des Kindes auf seinen Namen, ungewöhnlicher Augenkontakt, wenig Reaktion auf Mitmenschen, das Fehlen von sozialem Lächeln, verspätete Sprachentwicklung und eine eigenwillige Sprache wie Echolalie. Im Bereich des stereotypen und repetitiven Verhaltens sind ungewöhnliche Bewegungen des Körpers oder der Arme, Detailverliebtheit oder

atypische Vorlieben für bestimmte Gegenstände und Spielzeug vorherrschend. Jede Änderung im Speiseplan oder Tagesablauf rufen große Stresspegel hervor. Im emotionalen Bereich sind positive Äußerungen selten, es dominieren negative Affekte wie Weinkrämpfe oder Erregungen ohne Ursache, Überempfindlichkeit, Tönen gegenüber und eine minimale Reaktion auf Berührungen und Schmerzen. (1,2)

## **1.4 Diagnose**

Ab dem zweiten Lebensjahr kann der frühkindliche Autismus diagnostiziert werden. Die Prognose dieser lebenslangen Störung hängt von der möglichst frühen fachlichen Behandlung ab. Leichte Fälle können bis ins Erwachsenenalter unentdeckt bleiben, hierbei handelt es sich um Personen mit leichten Anzeichen und ohne intellektuelle Defizite. Dieser intakte Intellekt ermöglicht es oft manchem Individuum, erfolgreiche Strategien und Fertigkeiten zu entwickeln, um jegliche autistische Anzeichen zu verbergen. Das ADOS-2 (Autism Observation Shedule - second version) ist ein bewährter Beobachtungsablauf bei Verdacht auf ASS . Bei dieser Beurteilung werden einfache Verhaltensweisen beobachtet und können schnell eine Auffälligkeit aufzeigen. Das ADI-R Interview (Autism Diagnostic Interview – Revised) ist ein weiterer zuverlässiger Test, der mithilfe der Eltern und engsten Bezugspersonen schnell durchgeführt werden kann. Dieses 93 Fragen umfassende Tool hilft abzuklären, ob autismusspezifische Auffälligkeiten in den Bereichen Kommunikation und soziale Interaktion bereits in der frühen Kindheit bestanden. Als weltweit goldener Standard bei der Diagnose von ASS wird die Kombination des ADOS-2 und ADI-R Tests bewertet. Die Enddiagnose wird durch einen Spezialisten, meistens einen Psychiater oder einen klinischen Psychologen erhoben. Die Defizite der Betroffenen haben oft weitreichende Folgen in persönlichen, familiären, sozialen, schulischen, beruflichen und anderen Bereichen. Vor allem die intellektuellen und sprachlichen Fähigkeiten umfassen ein breites Spektrum. Aufgrund von unpassenden Reaktionen auf Umgebungseinflüssen und häufiger Meidung dieser, folgen oft Sprachstörungen und mentale Defizite. Der Autismus gilt als heterogene Störung mit verschiedenen Begleiterscheinungen, Ausfällen und Krankheiten. Jede einzelne Dysfunktion kann weitreichende Folgen für das Verhalten haben. (2,22)

## 1.5 Behandlung

Die Forschung und Wissenschaft kann bis heute die Frage nach der Ursache für ASS nicht genau beantworten. Genauso schwierig ist die pharmakologisch-therapeutische Vorgangsweise. Diese reduziert sich auf Begleitsymptome wie: Aufmerksamkeitsstörungen, Impulsivität, Hyperaktivität, Kompulsivität, Panikattacken, Schlafstörungen und aggressives Verhalten. Die Kernprobleme der ASS können vielfach nur durch intensive psychologische und pädagogische Verfahren gelindert werden. Unter dem Label ABA (Applied Behavior Analysis) summieren sich ähnliche Ansätze, nach denen autistische Kinder behandelt werden. Dabei geht es um Auffälligkeiten in drei Bereichen: Probleme in der Kommunikation, im Sozialverhalten sowie der Neigung zu ständigen Wiederholungen. Die Prognose bei betroffenen Erwachsenen teilt sich folgenderweise auf: 20% der ASS-Patienten haben eine gute, 30% eine durchschnittliche und die Hälfte aller Beteiligten eine schlechte oder sehr schlechte Prognose zu erwarten. Herausragende Fähigkeiten meist im kognitiven Bereich, die vor allem bei Savants (jemand, der auf einem bestimmten Gebiet hochbegabt, sonst eher unterdurchschnittlich begabt ist) beobachtet werden, können die sozial kommunikativen Defizite nicht ausgleichen und führen daher zu großen Anpassungsschwierigkeiten im alltäglichen Leben. (1,2)

## 1.6 Pathogenese

Aufgrund der unausgeglichene Entwicklung der Neuronen und ihrer Verbindungen ist die Aktivierung und Synchronisierung der einzelnen Gehirnstrukturen gestört. Dies gilt auch für alle Emotionen und deren kognitive Verarbeitung. Gefühle werden implizit auf einer niedrigen Ebene des limbischen Systems verarbeitet. Bei ASS-erkrankten Personen fehlt aber die Verbindung zu den höheren Zentren der Hirnrinde, daher kann der kognitive Zusammenhang nicht hergestellt werden. Dies ist die Hauptursache dafür, dass die Beteiligten Schwierigkeiten bei der Verarbeitung von empathischen oder anderen sozialen Verhaltensweisen aufweisen. Das autonome Nervensystem ist sowohl für die emotional sozialen Bereiche, als auch für die gesamte Reizverteilung und Reaktionssteuerung zuständig. Eine Dysfunktion äußert sich durch Angstgefühle,



aggressives Verhalten, Wutausbrüche, Stimmungsschwankungen und Störungen der Sinnesverarbeitung. Man geht von einer erhöhten Aktivität des sympathischen Nervensystems aus. (1,2)

## 1.7 Ätiologie

Die Entwicklung des ZNS wird schon in der intrauterinen Lebensphase geschwächt. Genetische Bedingtheit weist auf einen der Hauptgründe für autistische Störungen hin. Statistiken belegen, dass ein stark erhöhtes Risiko beim Kind vorliegt, falls ein Elternteil ebenfalls an dieser Krankheit leidet. In den meisten Fällen sind Eineiige Zwillinge beide betroffen. (2)

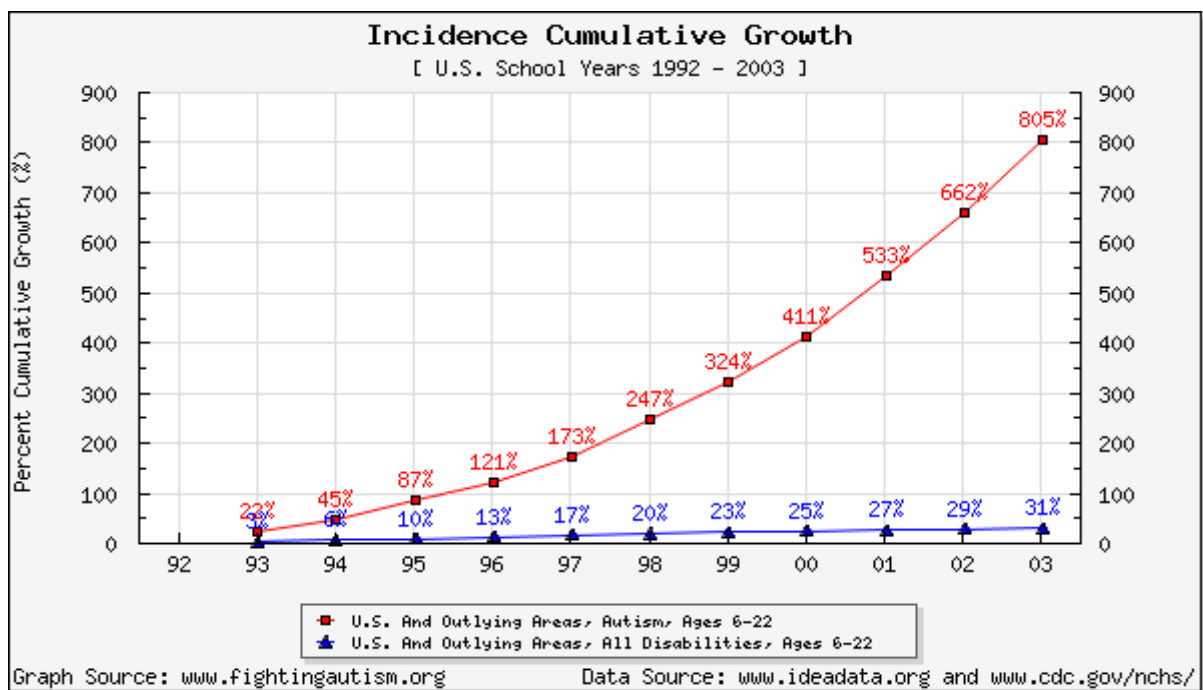


Tabelle 1

## 1.8 Genetische Faktoren

Die bereits identifizierten Gene spielen eine entscheidende Rolle beim Wachstum und der Differenzierung von Neuronen, synaptischen Verbindungen und beim Zusammenspiel von Neurotransmitter, Neuromodulatoren und Neurohormonen im ZNS.

Bei 10% der PAS-Patienten/-innen entsteht die Krankheit aufgrund eines einzelnen Gendefekts. Sie wird als syndromischer Autismus bezeichnet. Das

fragile-X- Syndrom, die tuberöse Sklerose oder das Rett Syndrom gehören zu dieser Gruppe.

Das fragile -X- Syndrom wird durch die Expansion und durch die Methylierung des CGG triplets in FMR1 (Fragile X Mental Retardation) verursacht und führt zu einer Kodierung des FMRP (Fragile Mental Retardation Protein). Die Mutation dieses Proteins führt zu Neuronenstörungen, wodurch die kognitive Entwicklung gehemmt wird. Die Mutation des Gens MECP2 (Methyl - Cpg binding protein2) ist der Auslöser für das Rett Syndrom. Dabei entstehen Schäden in der Chromatin Struktur und gleichzeitig sind auf morphologischer Ebene dendritische Defekte zu beobachten. Die Ursachen für die tuberöse Sklerose sind die Mutationen des TSC1 Gens (TSC Complex subunit 1), das für die Bildung des Hamartin Proteins zuständig ist und das TSC2 Gens (TSC Complex subunit 2) welches die Produktion des Tuberin regelt. Dadurch werden die Entwicklung und Funktion von Synapsen, Axone und Dendriten gehemmt.

Weitere 10% der Erkrankungen werden durch den monogenetischen Autismus gebildet. Hier kommt es zur Zerstörung oder Duplikation von genetischen Informationen (CNV - Copy Number Variations).

Als Hauptursache für bis zu 80% der autistischen Phänotypen gelten komplexe multigenetische Konstellationen, wobei auch eine einzelne Genmutation als Auslöser verantwortlich sein kann. Unter anderem spielen auch Gene, die für die Struktur Proteine wichtig sind, eine wichtige Rolle. Besonders häufig werden Duplikationen, Deletionen, oder Mutationen in SHANK Genen (SHANK 1, SHANK 2 und SHANK 3) beobachtet. SHANK Proteine integrieren Neurotransmitter - Rezeptoren an den post synapsie densities in das Zytoskelett. Das Ziel von wissenschaftlichen Studien und Forschungen ist das Finden von genetisch bedingten Risikofaktoren. Nur so könnte man den genauen Mechanismus der PAS- Erkrankungen verstehen und einen Heilungsansatz finden. (1,2)

## **1.9 Neurotransmitter**

GABA (GAMMA- Aminobuttersäure) ist ein Neurotransmitter im zentralen Nervensystem. Dieser kann eine beruhigende Wirkung an spezifischen GABA- Rezeptoren auslösen. Genau diese hemmende Funktion ist bei PAS sehr wahrscheinlich geschwächt und Teile des Gehirns dadurch übermäßig angeregt.

Die Wissenschaft geht davon aus, dass soziale Defizite und stereotypes Verhalten bei Autisten durch drei Kreisläufe hervorgerufen werden können. Das mesolimbische System (dient der Bewertung von Gefühlslagen), das mesokortikale System (Steuerung von Motivation) und die nigrostriatische Schleife (kontrolliert motorische Aspekte). Störungen der ersten zwei Systeme führen dazu, dass soziale Erlebnisse nicht als Belohnung empfunden werden und dadurch die Motivation zu weiteren sozialen Interaktionen sinkt. Dysfunktionen der nigrostriatischen Schleife können zu wiederholenden Bewegungen und ziellosen Mustern führen. (1,2)

## **1.10 Fazit**

Aus wissenschaftlicher Sichtweise erscheint es angebracht, Autismus in mehrere Gruppen nach spezifischen Symptomen einzuteilen, unabhängig von den möglichen ätiologischen Faktoren. Autismus entsteht durch eine Entwicklungsstörung des ZNS. Bei jeder einzelnen betroffenen Person wirken kompensatorische Mechanismen des ZNS und die Symptome können sich während der Ontogenese ständig ändern. Derzeit sind keine verlässlichen Biomarker bekannt und die Diagnose kann nur auf psychodiagnostischem Weg ermittelt werden. Wissenschaftliche Studien forschen nach biologischen Markern, um eine möglichst schnelle Diagnose zu erzielen. Nur so kann mit einer schnellen Therapie besonders bei Kindern begonnen werden.

## **2. SCHIZOPHRENIE**

Die Schizophrenie gehört zu der Gruppe der Psychosen. Diese Erkrankung beeinflusst unter anderem die Empfindlichkeit, Verhalten und Konzentration der erkrankten Personen.

### **2.1 Ätiologie**

Dem britischen Psychiater Tim Crow nach unterscheidet man zwei Gruppen von Syndromen.

Typ 1 positive Anzeichen mit gesteigerten, übertriebenen und nicht adäquaten Gefühlsregungen. Hierbei handelt es sich um eine einfacher zu behandelte Klasse, da eine Atrophie des Gehirns nicht vorhanden ist und die Behandlung mit Antipsychotika gut anspricht. Entscheidend für diese günstige Prognose ist das biochemische Ungleichgewicht der Neurotransmitter.

Zur zweiten Gruppe gehören negative Anzeichen wie eine verlangsamte Psychomotorik, Hypobulie, Apathie und sozialer Rückzug. Dieser Typ 2 hat aufgrund der defizitären Symptomatik weitaus schwerere Aussichten. Bei den Anzeichen handelt es sich um primäre von Anfang an vorhandene, die nicht durch Nebenwirkungen von Antipsychotika, sozialer Isolation oder Depression aufgetreten sind. Bei diesem Typ der Schizophrenie geht man von abnormen Strukturen im Gehirn, wie Vergrößerungen der Gehirnkammern und kortikale Atrophien, aus. Sehr wahrscheinlich sind auch gestörte Funktionen der präfrontalen Rinde, des limbischen Systems und auch der Basalganglien. (4)

## **2.2 Klassifikation nach ICD-10**

F20.0 paranoide Schizophrenie

Die paranoide Schizophrenie ist die häufigste Schizophrenieform mit ca.65 Prozent. Im Mittelpunkt stehen Wahnvorstellungen, Verfolgungswahn und Halluzinationen wie das Hören von Stimmen. Veränderungen durch psychische Abläufe gesteuerter Dynamik fehlen entweder oder sind wenig auffallend.

### **F20.1 hebephrene Schizophrenie**

Im Vordergrund stehen die emotionalen Veränderungen. Wahnbilder und Sinnestäuschungen treten auf, das Verhalten ist gleichgültig und unkalkulierbar. Die Gemütslage ist seicht und deplatziert. Das Denken ist durcheinander, die Artikulation ohne Struktur. Die erkrankte Person neigt dazu, sich zwischenmenschlich abzukapseln. Durch das schnelle Fortschreiten der Minussymptomatik, vor allem von Affektverflachung und Triebkraftverlust, ist die Prädiktion schlecht.

## **F20.2 katatone Schizophrenie**

Ein relativ seltener Subtyp, gekennzeichnet vor allem durch psychomotorische Störungen, häufig als ausgeprägte Erregungszustände und Stupor im Wechsel. Eine Zeitlang können innere Zwangshaltungen und -neigungen beibehalten werden. Phasenweise komplizierte Erregungszustände können typisch für diese Entität sein. Intensive theatralische Wahnvorstellungen sind zu beobachten.

## **F20.3 undifferenzierte Schizophrenie**

Diese Klasse soll für psychotische Zustandsbilder benutzt werden, die die allgemeinen diagnostischen Kennzeichen der Schizophrenie abdecken, ohne einer der Unterarten anzugehören.

## **F20.4 postschizophrene Depression**

Hier kommt es eventuell zu einer länger andauernden depressiven Episode, die zu einem späteren Zeitpunkt an eine schizophrene Krankheit erscheint. Es müssen noch manche positive oder negative schizophrene Anzeichen gegeben sein, dominieren aber den klinische Eindruck nicht mehr. Aus dieser depressiven Qualität ergibt sich eine Diese depressiven Zustände sind mit einem erhöhten Suizidrisiko gekoppelt.

## **F20.5 schizophrenes Residuum**

Bei dieser chronischen Stufe handelt es sich um eine Vorstufe zur schizophrenen Krankheit. Hier ist ein deutlicher Rückfall von einem frühen zu einem späteren Entwicklungsstadium vorhanden. Diese langandauernde Anzeichen müssen nicht als endgültig und unumkehrbar gelten. Dazu zählen psychomotorischer Rückgang, verminderte Initiative, Affektstarrheit, Gleichgültigkeit, herabgesetztes Sprachbedürfnis, schwache averbale Verständigung durch Gesichtsausdruck, Augenkontakt, Veränderung des Bewegungsapparats und Unterlassung der Körperhygiene.

## **F20.6 Schizophrenia simplex**

Hier kommt es zu einer Beeinträchtigung mit langsamen Progress. Die erkrankte Person hat Schwierigkeiten gesellschaftliche Vorgaben einzuhalten und das Leistungsvermögen ist geschwächt. Sämtliche typischen Anzeichen des schizophrenen Residuums verstärken sich bei dieser Kategorie.

## **F20.8 sonstige Schizophrenie**

## **F20.9 Schizophrenie, nicht näher bezeichnet**

## **F23. Akute vorübergehende psychotische Störungen**

Eine verschiedenartige Klasse von Fehlfunktionen, die durch den akuten Beginn der psychotischen Symptome, wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen und andere Wahrnehmungsstörungen, und durch eine signifikante Beeinträchtigung des normalen Benehmens charakterisiert sind.

## **F23.1 Akute polymorphe psychotische Störung mit**

### **Symptomen einer Schizophrenie**

Eine akute psychotische Beeinträchtigung mit vielgestaltigem und unbeständigem klinischem Anzeichen, wie unter F23.0 beschrieben; trotz dieser Unbeständigkeit aber sind in der überwiegenden Zeit auch einige für die Schizophrenie typische Anzeichen vorhanden. Wenn diese Erkennungszeichen andauern, ist der Befund in Schizophrenie F20 zu ändern.

## **F23.2 Akute schizophreniforme psychotische Störung**

Eine akute psychotische Störung, bei der die psychotischen Symptome vergleichsweise stabil sind und die Kriterien für Schizophrenie erfüllen, aber

weniger als vier Wochen bestanden haben. Die polymorphen, unbeständigen Anhaltspunkte, die unter F23.0 beschrieben wurden, fehlen. Wenn die schizophrenen Beschwerden andauern, ist die Diagnose in Schizophrenie F20 zu ändern.

(Alle Klassifikationen 23 )

## **2.3 Medikamentöse Behandlung**

Zur Behandlung werden meist Antipsychotika verordnet. Diese Substanzen beeinflussen den Stoffwechsel der Botenstoffe Dopamin oder Serotonin in bestimmten Hirnregionen. Dadurch werden vor allem psychotische Positiv-Symptome unterdrückt. Eine wesentliche Besserung der psychotischen Beschwerden tritt erst nach einigen Wochen ein. (4)

## **2.4 Umweltfaktoren**

Bei der Beobachtung und Analyse der Risikofaktoren für Schizophrenie spielen Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle. Aufgrund des Wirkungs Zeitpunktes lassen sich drei Gruppen einteilen:

Pränatal - Perinatal - Postnatal (5,6)

### **2.4.1 Pränatal**

Zahlreiche Studien belegen einen signifikant höheren Anteil an Schizophrenien Erkrankten, die in den Wintermonaten zur Welt kamen. (Mortensen, 1999)

Bei der chinesischen Studie (St.Clair 2005) stieg das Risiko einer Schizophrenie Erkrankung um mehr als das Doppelte bei hungernden Kindern.

Infektionskrankheiten wie Grippe, Pneumonie, Diphtherie, Masern oder Varizella-Zoster - Virus steigern das Risiko vor allem, wenn die Mutter im zweiten Trimester der Schwangerschaft erkrankt. (Brown, 2000)

Mc.Grath (1999 und 2004) konnte nachweisen, dass eine Vitamin D Supplementation im Verlauf des ersten Lebensjahres das Risiko an Schizophrenie zu erkranken halbiert.

Die Israelische Studie (Malaspina 2001) errechnete ein dreimal so hohes Risiko

für Kinder an Schizophrenie zu erkranken , wenn der Vater bei der Geburt älter als 50 Jahre war.

### **2.4.2 Perinatal**

Geburtskomplikationen wie:

Asphyxie (Dean,Murray 2005)

Sectio caesarea (Cannon,2002)

Anomalien der Placenta und Nabelschnur (Dean,2005)

Geburtsgewicht unter 2500 Gramm (Geddes, 1999)

haben in diesen Studien das Risiko verdoppelt, an Schizophrenie zu erkranken.

### **2.4.3. Postnatal**

Die Studien von Mc.Creadie (1997) und Peet (1997) haben nachgewiesen, dass Säuglinge, die als Erwachsene an Schizophrenie erkrankten, weniger oft gestillt wurden.

Andreasson (1987) konnte bei Drogenkonsumenten nach fünfzehn Jahren ein sechsfach erhöhtes Risiko feststellen, an Schizophrenie zu erkranken.

Epilepsie steigert laut Bredkjaer (1998) signifikant das Risiko, später einmal die Diagnose Schizophrenie zu erlangen.

## **2.5 Genetische Faktoren**

Die Ursache für diese Krankheit ist noch nicht restlos geklärt. Schätzungen gehen von genetischen Faktoren in ca. 80% der Fälle aus. Das Vererbungsmuster ist kompliziert und hält sich nicht an den Mendelschen Regeln. Sehr wahrscheinlich ist eine Kombination vieler genetischer Auffälligkeiten notwendig, um die Krankheitssymptome auszulösen. Mit genomweiten Assoziationsstudien wird weltweit nach Erbfaktoren gesucht. Das Erkrankungsrisiko ist stark erhöht bei Kindern von schizophrenen Müttern oder Vätern. Das Risiko an Schizophrenie zu



erkranken liegt bei ca. 1% in der Allgemeinbevölkerung, allerdings verdoppelt sich dieser Wert bei Verwandten dritten Grades aufeinanderfolgend 2%. (4,5,6)



Schossner A et al. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 2006; 7 (4): 19-24 ©

Tabelle 2

### 3. KOLOREKTALES KARZINOM

Darmkrebs ist die häufigste Krebserkrankung im Gastrointestinaltrakt und steht an dritter Stelle sämtlicher Tumore weltweit. Als Kolonkarzinom bezeichnet man bösartige Tumore des Dickdarms. Anzeichen dieser Erkrankung können Blut im Stuhl, Wechsel von Verstopfung und Durchfall, Leistungsabfall und Gewichtsabnahme sein. Nahezu immer entsteht dieses Karzinom als Folge von benignen Darm-Polypen. Durch eine Koloskopie und eine anschließende histologische Untersuchung kann ein kolorektales Karzinom nachgewiesen werden.

Die Behandlung beginnt meist chirurgisch und wird chemotherapeutisch fortgesetzt.

Nach kurativer Resektion beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 70-80%, abhängig von der Progression des Tumors. Eine Darmspiegelung als Vorsorgeuntersuchung ab dem 50 Lebensjahr ist eine zuverlässige Früherkennungsmethode und wird

von sämtlichen Krankenkassen in Österreich unterstützt. (24,31)

### **3.1 Endogene Faktoren**

Zu den Risikofaktoren gehören neben dem Lebensstil auch die Genetik. Auf dem 5. Chromosom befindet sich das APC (Adenomatous Polyposis of the Colon) Gen, ein Tumorsuppressor -Gen, das bei Darmkrebs mutiert. Eine weitere Mutation ist das Lynch -Syndrom oder auch das HNPCC oder Hereditäre Non-Polypose Kolonkarzinom, die häufigste Ursache für den erblich bedingten Dickdarmkrebs. (24,31)

### **3.2 Exogene Faktoren**

Zu diesen äußeren Einflüssen zählen geringe körperliche Aktivität, Adipositas, Rauchen und einseitige Fehlernährung mit zu viel rotem Fleisch und Alkoholkonsum. Weiters ist das Risiko bei Diabetes Patienten doppelt so groß an Dickdarm Krebs zu erkranken. Zu dieser gefährdeten Kategorie gehören ebenfalls Darmentzündungen wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. (24,31)

### **3.3 TNM - Klassifikation**

TX- Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0- Kein Anhalt für Primärtumor

Tis- Carcinoma in situ

T1- Infiltration der Submukosa

T2- Infiltration der Muscularis propria

T3- Infiltration der Subserosa (intraperitoneale Anteile) , Infiltration des perikolischen, perirektalen Fettgewebes (sekundär retroperitoneale Anteile )

T4- Perforation des viszeralen Peritoneums (T4a) oder Infiltration anderer Organe und Strukturen (T4b)

NX- Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

- N0- Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1- 1-3 regionäre Lymphknoten
- N2a- 4-6 regionäre Lymphknoten
- N2b- mehr als 7 regionäre Lymphknoten
- M0- Keine Fernmetastasen
- M1a- Fernmetastasen: Nur ein Organ betroffen
- M1b- Fernmetastasen: Mehr als ein Organ betroffen
- M1c- Fernmetastasen im Peritoneum, mit oder ohne Befall anderer Organe (26)

### 3.4 Pathogenese

In den Epithelzellen des Dickdarms kommt es zu einer erhöhten Aktivität der Wnt-Signalmoleküle. Diese Funktion dient der fortwährenden Erneuerung der Darmschleimhaut, ein Zuviel dieses wichtigen Biomarker gilt als ein häufiger Auslöser für Darmkrebs. Das am häufigsten mutierte Gen ist das APC, welches das APC-Protein bildet. Gleichzeitig ist es ein Tumorsuppressor, der zuständig ist für den Abbau von beta - Catenin. Durch das pathologische Fehlen des APC-Gens kommt es zu einer hohen Konzentration von beta - Catenin im Zellkern und dadurch zu einer konstitutiven Transkription.

Neben den Defekten im Wnt - Signalweg führen auch andere Mutationen zu Tumoren. Das Protein p53, ein Tumorsuppressor von Gen TP53 gebildet, ist in vielen Typen von entarteten Zellen messbar und löst die Apoptose der Zelle aus. Es können auch andere Proteine mutieren, wie z.B. Bax (BCL-2-associated X protein)

Der Konsum von übermäßigen Mengen an Fetten, vor allem tierischen Ursprungs, steigert die Inzidenz von Darmkrebs. Gesättigte Fettsäuren, die in typischen Lebensmittel wie Milchprodukten, Süßwaren und Fleisch enthalten sind, führen im Dickdarm zu einem Überschuss von Gallensäuren. Dies wird auch durch eine erhöhte Frequenz an Nahrungsaufnahme verstärkt.

Eine Unterversorgung an Ballaststoffen fördert die Entstehung von Darmkrebs. Ballaststoffe aktivieren folgende Schutzfaktoren:

- binden Gefahrstoffe, die Krebs erzeugen oder die Krebsentstehung fördern können.

- verkürzen die Passagezeit des Speisebreis und damit den Kontakt der schädlichen Stoffe (z.B. biogene Amine, sekundäre Gallensäuren) mit der Darmschleimhaut.
- verbessern die Darmflora
- binden primäre Gallensäuren und schleusen das darin enthaltene Cholesterin aus dem Körper.

Diese positiven Effekte konnten in einer europäischen EPIC-Studie an 450.000 Menschen hinsichtlich Ballaststoffaufnahme und Darmkrebsrate beobachtet werden. Eine Aufnahme von mindestens 35 Gramm Ballaststoffen pro Tag hat ein verringertes Darmkrebsrisiko zur Folge.

Alkoholkonsum erhöht das Risiko für Darmkrebs. Schon bei relativ kleinen Mengen an Alkohol wie zwei oder mehr Gläser Bier steigt das Risiko für eine Darmkrebserkrankung. (25,31)

### 3.5 Klinische Zeichen

Die Erkrankung beginnt meist asymptomatisch und schleichend. Eine Familienanamnese ist besonders wichtig, da meist kleineren rektalen Blutungen wenig Aufmerksamkeit geschenkt wird und Hämorrhoiden zugeschrieben wird. Dies ist immer eine Indikation zur Koloskopie. Als Präkanzerosen werden entartete Dysplasien wie Darmpolypen bezeichnet. Diese wachsen sehr langsam und die Anzeichen zeigen sich meist in fortgeschrittenen Stadien. Die plötzliche Veränderung der Stuhlgewohnheiten ist sehr häufig.

- Obstruktion des Darmlumen: wiederholte, krampfartige Bauchschmerzen, Übelkeit und Verhärtungen im Bauchraum. Eine Obstruktion deutet meist eine größere Ausdehnung des Tumors an mit einer weniger guten Prognose.
- Blutungen entstehen bei der Expansion des Tumors ins Lumen. Es handelt sich um geringe Mengen an Blut, weniger als 6 ml. pro Tag. Falls sich das Geschwür in der Nähe des Anus befindet, kann es am Stuhl erkannt werden. Häufiger ist es vermischt und für die erkrankte Person nicht sichtbar.
- Invasion von Nachbarorganen: entstehen durch die mucosa muscularis. Diese Ansteckung kann spezifische Schmerzen in den anliegenden Organen wie z.B. Urogenitaltrakt hervorrufen.

- weitreichende Metastasen: am häufigsten betroffen sind Leber, Lungen, Knochen und andere Organe. (25,31)

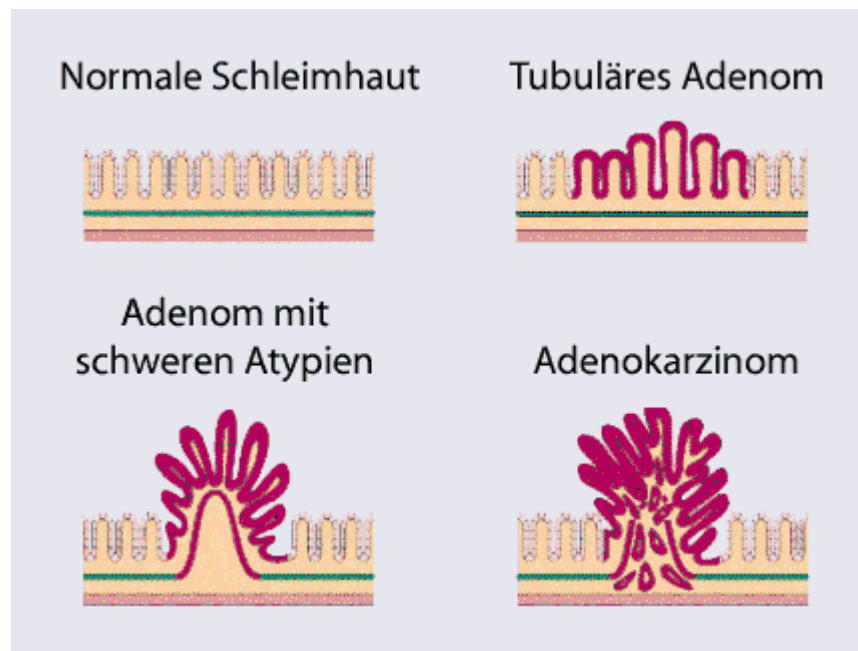


Bild 1 Quelle: Vogelstein-Hypothese Adenom-Karzinom-Sequenz

### 3.6. Sporadische Kolorektale Karzinome

In diese Gruppe fallen Männer und Frauen über 50 Jahre, die durch eine erworbene Genmutationen in den Zellen der Darmschleimhaut erkranken. In ca.90% der Fälle sind weder eine positive Familienanamnese noch vorhergehende Tumorerkrankungen bekannt. (24,31)

### 3.7 Gruppe mit erhöhtem Risikofaktor

15 - 20% der Karzinome entstehen in dieser Gruppe. Neben einer positiven Familienanamnese (ein oder beide Elternteile an einem Kolonkarzinom erkrankt) gehören in diese Gruppe auch Frauen, die andere Tumorerkrankungen wie Mammakarzinom, Gebärmutter.- oder Eileiterkrebs hatten. Genauso wie alle Personen mit urologischen Malignitäten oder deren Angehörige mit adenomatösen Polypen. Ein drei fach erhöhtes Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu

erkranken tragen vor allem Verwandte ersten Ranges (Eltern, Geschwister, Kinder). Falls diese Diagnose bei den Angehörigen noch vor dem 50. Lebensjahr gestellt wird, erhöht sich das Risiko bis auf das Vierfache. (24, 25)

### **3.8 Gruppe mit sehr hohem Risikofaktor**

Dazu gehören kranke Personen mit genetischen Syndromen und diese haben einen ca. 3-5% Anteil an allen Kolonkarzinomen. Verantwortlich für das Entstehen von zwei völlig unterschiedlichen Syndromen sind einerseits das hereditäre nicht polypöse kolorektale Karzinom und andererseits die familiäre adenomatöse Polyposis. Es muss festgehalten werden, dass ca. 20-30% der Kolonkarzinom betroffenen Personen aufgrund von genetischen Prädispositionen erkrankt sind. (24, 25)

### **3.9 Familiäre adenomatöse Polyposis – FAP**

Bei dieser autosomal - dominanten Erkrankung sind meist zahlreiche, adenomatöse Polypen im Bereich des Gastrointestinaltrakt speziell im Dickdarm vorhanden. Es entstehen multiple Polypen und Adenome, die später entarten. Die kranken Personen haben anfangs keine Beschwerden, solange die Adenome nicht groß sind und auch nicht bluten. Diese Erkrankung wird durch das mutierte Gen APC auf dem fünften Chromosom hervorgerufen und kommt bei ca. 1: 8300 Neugeborenen vor.

Bei nicht behandelten kranken Personen bildet sich bis zum 40. Lebensjahr ein kolorektales Karzinom. Ca. 50% der Adenome entstehen bis zum 15. Lebensjahr und 95% bis zum 35. Lebensjahr. Das Auftreten einer spontanen Mutation ohne einer positiven Familienbelastung wird mit ca. 20% in der Fachliteratur angegeben. Diese Erkrankung bleibt viele Jahre asymptomatisch und die meisten Karzinome entwickeln sich im Zeitraum von 6 Jahren nach Auftreten der ersten Beschwerden. Diese äußern sich meist vor dem 20. Lebensjahr mit unspezifischen Bauchschmerzen, Verstopfungen oder Durchfällen, Anämie und einer Gewichtsabnahme. Anfangs sind sowohl die Polypen als auch die Adenome

gutartig.

Für die Diagnose von FAP gilt das Vorliegen von mehr als 100 Polypen im gesamten Dickdarm. Von den bildgebenden Untersuchungsmethoden ist die Koloskopie die verlässlichste. Nach einer positiven genetischen Untersuchung wird als Therapie oft die chirurgische Entfernung des Dickdarms, eventuell auch die des Anus gewählt. Gleichzeitig besteht die Gefahr einer Neubildung eines Tumors an den anliegenden Organen. (24, 25)

### **3.10 Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis – HNPCC**

Das hereditäre kolorektales Karzinom ohne Befall mit Polypen wird auch Lynch-Syndrom genannt und macht einen Anteil von ca. 15% aller erblichen Tumore im Darm aus. Die Vererbung erfolgt autosomal-dominant, das heißt, das Risiko eines betroffenen Elternteils diese Erkrankung zu übertragen liegt bei 50%. Die maligne Transformation wächst viel schneller als das FAP, durchschnittlich etwa 2 Jahre. Charakteristisch für diese Erkrankung ist das Vorkommen in jungen Jahren und ein gleichzeitiger Befall, oder mit kurzem Abstand, von benachbarten Arealen wie Dünndarm, Magen, Leber, Niere und Eierstöcken.

Im Gegensatz zum FAP, bei dem der gesamte Dickdarm mit multiplen Adenomen betroffen ist, entsteht der Tumor beim HNPCC aus einem oder aus vereinzelt Adenomen.

Es sind vier verschiedene Gene (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) bekannt, die zur Entstehung von HNPCC führen können. Durch genetische Mutationen in diesen Genen wird eine Reparatur der DNA verhindert und es kommt anschließend zu einer Entartung. Die Amsterdam-Kriterien, die das Vorliegen einer HNPCC definieren sind dann erfüllt, wenn mindestens drei Familienangehörige mit kolorektalem Karzinom betroffen sind. Die Diagnose kann durch die histologische Untersuchung, der bei einer Koloskopie entnommenen Gewebeproben, ermittelt werden.

Die Behandlung erfolgt meist durch chirurgische Entfernung wobei große Beachtung der regelmäßigen Suche nach Tumoren in anderen Organen gerichtet sein muss. Allen Risikopersonen ist eine engmaschige Vorsorge zu empfehlen, da

die genetischen Veränderungen nicht heilbar sind. (24, 25)



## 4. ZYSTISCHE FIBROSE

Die Zystische Fibrose ist eine angeborene Stoffwechselerkrankung und gehört zu den häufigsten Erbkrankheiten mit letalem Ausgang. Etwa 4% aller Menschen besitzen einen Gendefekt, mit dem sie die zystische Fibrose vererben können. In Europa kommt sie mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 1:2500 vor. In den letzten Jahrzehnten hat sich die Lebenserwartung eines Säuglings verdoppelt auf ca. 57 Jahre. Die Bezeichnung zystische Fibrose wurde aufgrund der typischen Zysten und Narben in der Bauchspeicheldrüse eingeführt. (7)

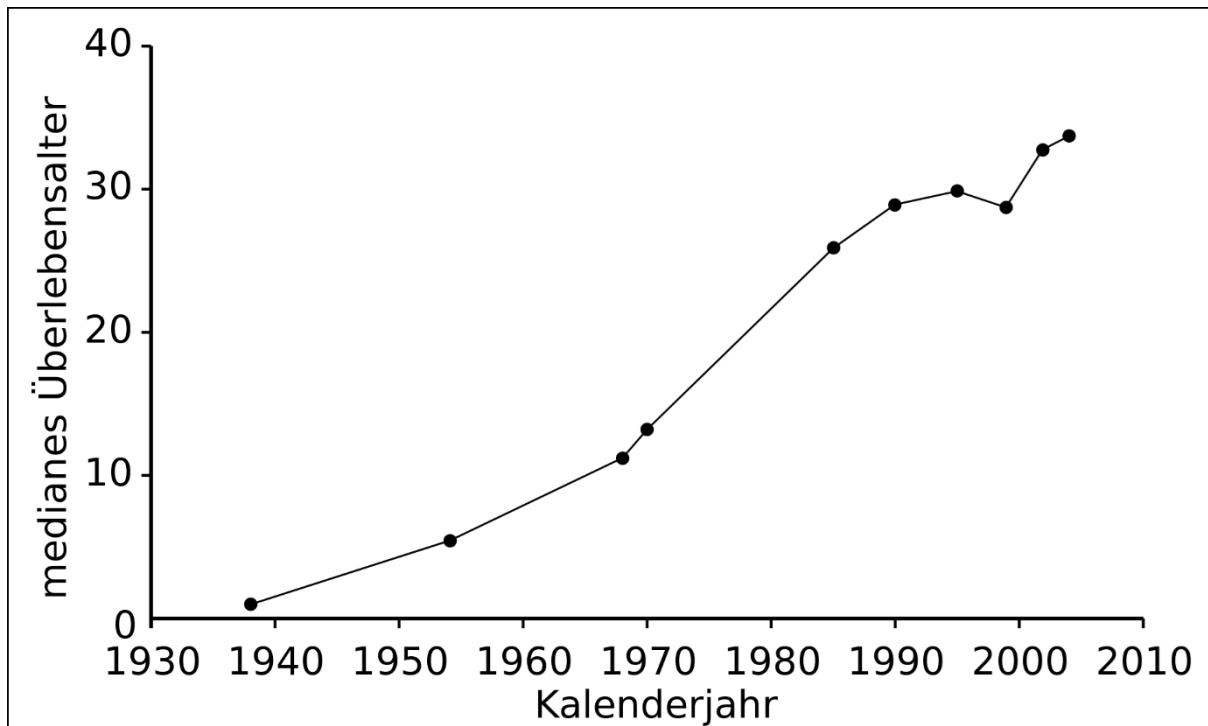


Tabelle 3 Quelle: P.B.Davis, American journal of respiratory and critical care medicine

Die Zystische Fibrose betrifft die exokrinen Drüsen im Gastrointestinaltrakt und den Respirationstrakt. Die betroffenen Patientinnen und Patienten verlieren durch übermäßiges Schwitzen große Mengen an Salzen, das zur Dehydrierung führen kann. Es bildet sich ein zäher und klebriger Schleim, der sich an den Schleimhäuten festsetzt und lebenswichtige Organe verstopft.

Die Lungen sind das Organ mit den weitreichendsten Folgen. Das dickflüssige Sekret blockiert die Atemwege, erschwert die Respiration und ist verantwortlich für

häufige bakterielle Infektionen und Lungenentzündungen. Die Anhäufung des Schleimes und die Infektionen führen schrittweise zu einer andauernden Schädigung und führen zum Kollaps der Lungen. Dies ist auch die häufigste Todesursache. (8)

Die meisten Patientinnen und Patienten haben Probleme mit der Verdauung. Das zähe Sekret kann die Ausführungsgänge der Pankreas verstopfen und dadurch wird der Transport der wichtigen Verdauungsenzyme in den Darm behindert. Die Folgen davon sind Durchfall, Gewichtsverlust und Unterernährung. Bei Neugeborenen kommt es häufiger zu einem Mekoniumileus, hervorgerufen durch einen äußerst zähen Schleim. Bei männlichen Patienten sind die Samenleiter unterbrochen, daher sind ca.98% der betroffenen Personen unfruchtbar.

Zystische Fibrose wird durch eine Veränderung im CFTR Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) ausgelöst. 1989 konnte dieses Erbgut, das für sämtliche Symptome im Körper verantwortlich ist, isoliert werden. Diese Entdeckung wird als Meilenstein für Diagnose und Therapie bezeichnet. Der Chlorid Kanal ist gestört und es kann nur ganz wenig Chlorid aus der Zelle austreten. Innerhalb der Zelle kommt es zum Salzstau und außerhalb bildet sich weniger Salz. Dies ist für die Bildung von Schweiß, Verdauungssäften und Schleim von großer Wichtigkeit.

Eine Heilung der Zystischen Fibrose ist bisher nicht möglich. Eine Linderung der Symptome und Spätfolgen erfolgt meist durch eine medikamentöse Behandlung. (8)

## **4.1 Symptome**

Die zystische Fibrose hat weitreichende Folgen für den ganzen Körper und beeinflusst Wachstum, Atmung, Verdauung und Fortpflanzung. Bei den Symptomen ist eine breite Skala an individuellen Einschränkungen erkennbar. Diese sind abhängig von Alter, Mutationstyp und den verschiedenen Arten von Infektionen, denen alle Patientinnen und Patienten ausgesetzt waren. In den meisten Fällen wird diese Krankheit noch vor der Pubertät diagnostiziert, es kommt jedoch auch vereinzelt vor, dass manche Erwachsene asymptomatische

Anzeichen vorweisen. Bei 10% der Neugeborenen mit zystischer Fibrose kommt es zur Verstopfung des Darmes mit zähem Mekonium. Danach zeigen sich schrittweise weitere Anzeichen wie: Wachstumsstörungen, wiederholende Lungeninfektionen, fehlende Vitamin Absorptionen und Verdauungsschwierigkeiten.

Die Schädigung der Lunge hat zur Folge, dass die Mortalität der zystischen Fibrose bei ca.90% liegt. Die Schwächung hängt mit der Verstopfung der Bronchien durch dickflüssigen und klebrigen Schleim zusammen. Dadurch wird das Wachstum der Mikroorganismen begünstigt und ein Eingreifen des Immunsystems erschwert. Das erklärt ein wiederholtes Auftreten von bakteriellen Infektionen wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* oder anderen Krankheitserregern. Diese Bakterien passen sich der Umgebung an und entwickeln eine Resistenz auf häufig benutzte Antibiotika. Im fortgeschrittenen Stadium leidet nahezu jeder Patient an einer *Pseudomonas aeruginosa* Infektion. Bei dieser Entzündung kommt es zu einer starken Erhöhung der neutrophilen Granulozyten im Atmungssystem. Diese Granulozyten produzieren proteolytische Enzyme, die jedoch die Schleimhaut und auch tiefere Gewebeschichten schädigen und zu einem Lungenemphysem führen können. Durch die Apoptose dieser Leukozyten wird eine große Menge an DNA frei und erhöht dadurch die Viskosität des infizierten Lungen Sekrets.

Die Anfangsstadien sind durch ununterbrochenen Hustenreiz, übermäßige Schleimproduktion, eingeschränktes Atmen und eine niedrige Leistungsfähigkeit charakterisiert. Viele dieser Symptome zeigen sich, wenn die Bakterien, die sich im zähen Schleim vermehren, eine Lungenentzündung auslösen. In den späteren Phasen verursachen diese im Lungengewebe Schädigungen, chronische Atemschwierigkeiten und Probleme bei der Sauerstoffversorgung. Bei zunehmender Lungeninsuffizienz wird der Atemluft Sauerstoff zugemischt. Des Weiteren sind blutige Auswürfe, Luftnot, hoher Blutdruck und Erschöpfungszustände zu beobachten. Neben diesen typischen bakteriellen Infektionen besteht ein großes Risiko, an anderen Lungen Komplikationen zu erkranken. Dazu gehört auch die allergische bronchopulmonale Aspergillose, eine Infektion durch Schimmelpilze, die die Atmung erschwert. Eine weitere mögliche Infektion ist durch das *Mycobacterium avium* möglich. Diese Erkrankung verläuft ähnlich wie Tuberkulose und ist stark antibiotikaresistent.

Der Schleim in den Nasennebenhöhlen ist ebenfalls stark konzentriert und kann durch Verstopfungen Infektionen auslösen. Die Folgen sind Kopf und Gesichtsschmerzen, gelegentlich vermehrte Bildung von Nasenpolypen und dadurch Schwierigkeiten bei der Nasenatmung.

Die Bauchspeicheldrüse hat ebenfalls große Probleme mit der dickflüssigen Schleimbildung. Durch die Verstopfung der Ausführungsgänge ist der konstante Durchgang der für die Verdauung wichtigen Enzyme nicht mehr möglich. Es kommt zu Schwierigkeiten bei der Spaltung und Resorption der Lipoproteine und der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K. Diese exokrine pankreatische Insuffizienz und die damit verbundene Malabsorption kommt bei über 85% der betroffenen Personen vor und wird durch die Gen Mutation F508del ausgelöst. Die gestörte Nahrungsverwertung führt zur Unterernährung und zur Verlangsamung des Wachstums und der Entwicklung.

Das zähe Sekret ist auch verantwortlich für schmerzhaftes Entzündungen und dauerhafte Schäden am Pankreas. Viele betroffene Personen klagen über Sodbrennen und Darmverstopfung. Mit fortschreitendem Alter wächst das Risiko eines akuten Darmverschlusses, hervorgerufen durch die Verdickung des Darminhaltes - ähnlich einem Mekoniumileus bei Neugeborenen.

Ein typisches Merkmal der zystischen Fibrose sind Wachstumsschwierigkeiten. Im Vergleich mit Gleichaltrigen haben Kinder Defizite bei der Gewichtszunahme und beim Größenwachstum. Dies hängt mit den chronischen Lungeninfektionen, der erschwerten Nährstoffaufnahme im Gastrointestinaltrakt und anderen metabolischen Dysfunktionen zusammen.

Die Unfruchtbarkeit betrifft vor allem Männer mit ca.98% aller betroffenen Personen. Die Samenproduktion ist intakt, es fehlt jedoch die Entwicklung der Samenleiter. Infertile Frauen sind mit 20% weniger oft betroffen, hier verhindert das zähe Sekret in den Eileitern den Spermien-Durchfluss. (8)

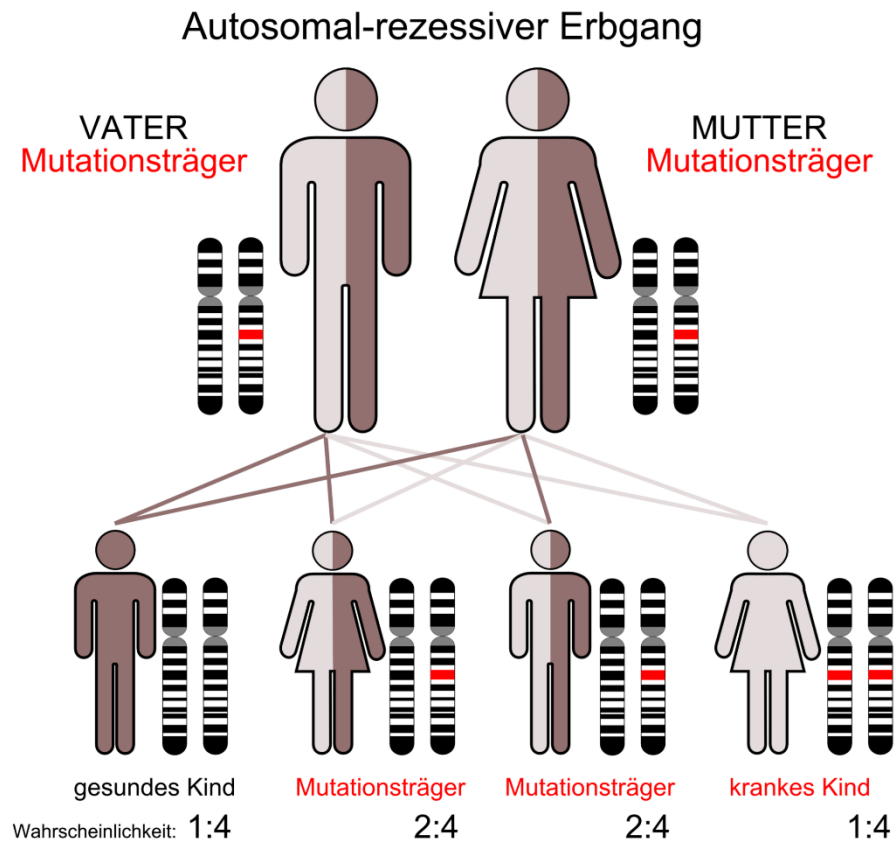


Bild 2 Quelle: Autosomal -rezessiver Erbgang

## 4.2 Diagnostik

Der am häufigsten verwendete Test bei der Diagnostik ist der Schweißtest. Hier wird quantitativ der Gehalt von Natrium und Chlorid im Schweiß ermittelt. Mithilfe des chemischen Stoffes Pilocarpin und mit Gleichstrom wird am Ellenbogen der untersuchenden Person die Schweißsekretion angeregt. Bei wiederholten Werten oberhalb von 80 mmol/l kann man mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer zystischen Fibrose ausgehen. Diese Methode ist bei Neugeborenen nur bedingt einsetzbar, da die Schweißabsonderung bei so jungen Personen meist unzureichend ist.

Als Alternative bietet sich der immunreaktive Trypsin Test an. Das Trypsin wird mittels Radioimmunoassay aus Vollblut ermittelt und ist aussagekräftiger als der Schweißtest. Weitere Methoden sind ein Brustkorb Röntgen, Lungenfunktionstest, Schweißanalyse und Stuhltest. (9)

## 4.3 Behandlung

Bisher ist es noch nicht gelungen, eine wirksame Therapie zu finden, die eine Heilung der zystischen Fibrose bewirken könnte. Es gibt allerdings Möglichkeiten, die Lebensqualität und die Lebenserwartung der betroffenen Personen zu verbessern. An vorderster Stelle der Therapie steht die Aufrechterhaltung der Lungenfunktion. Die zahlreichen Infektionen, hervorgerufen durch die Schleimsekretion, schädigen die Anatomie und die Funktion der Lungen. Diese akuten und auch chronischen Infektionen behandelt man meist mit Antibiotika. Viele Bakterienstämme, die bei zystischer Fibrose vorkommen, sind antibiotikaresistent. Hier sind oft intravenöse und hochdosierte antimikrobielle Behandlungen langfristig notwendig, auch wenn mit Nebenwirkungen im Bereich der Nieren oder Ohren zu rechnen ist.

Bei Lungeninsuffizienz versucht man mit Salzlösungen die Viskosität des Schleims zu erhöhen. Gleichzeitig sind auch Respiratoren mit Gesichtsmasken im Einsatz, um die Sauerstoffzufuhr vor allem während des Schlafes zu erleichtern.

Bei Neugeborenen mit der Diagnose Mekoniumileus ist meist ein chirurgischer Eingriff notwendig, ein Darmverschluss bei Erwachsenen kann im Allgemeinen konservativ behandelt werden.

Eine Pankreasinsuffizienz kann mit der Gabe von Verdauungsenzymen unterstützt werden, um die Aufnahme der Nährstoffe und Vitamine zu unterstützen. Eine zusätzliche Substitution der Vitamine A, D, E, und K ist unerlässlich. Bei beginnender Osteoporose hat sich die Basistherapie mit Vitamin D und Kalzium Ergänzung bewährt.

Eine Lungentransplantation kommt nur als ultima ratio nach Ausschöpfung aller medizinischen Behandlungsmöglichkeiten bei betroffenen Personen mit Lungenversagen in Betracht. Es kommt nur eine komplette Transplantation beider Lungenflügel in Frage, da bei einer einseitigen das Risiko einer Ansteckung des Transplantats durch einen Infekt im ursprünglichen Flügel extrem hoch ist. Eine Verpflanzung der Bauchspeicheldrüse und der Leber kann unter gewissen Umständen Lebensverlängernd sein. (10,11)

## 4.4 Gentherapie

Seit Jahren schon wird die Gentherapie bei Zystischer Fibrose verfolgt. Bei dieser Forschung versucht man ein gesundes Gen als Genkopie in die Zelle einzuschleusen, welches anstelle des defekten CFTR- Gens für die Produktion des CFTR-Kanals benutzt werden kann. Leider ist das bis heute noch nicht gelungen. Ein konkretes Problem ist die geringe Wirksamkeit des Einschleusens der DNA in die Zellen. (10,11)

## 2. Teil:

# 5. Genetik und ihre Grundlagen

## 5.1 DNA

Als DNA oder DNS bezeichnet man ein Makromolekül, das der Träger der Geninformation ist. Die DNA setzt sich aus Einzelbausteinen zusammen, diese werden als Nukleotid bezeichnet. (27,28)

## 5.2 DNA-Doppelhelix

Im Jahr 1953 veröffentlichten James D. Watson und Francis H.C. Crick die dreidimensionale Doppelhelixstruktur der DNA.

Komponenten der DNA:

Pyrimidinbasen: Cytosin , Thymin; Purinbasen : Adenin , Guanin

Zucker: Deoxyribose

Phosphatrest

Komponenten der RNA: Cytosin, Uracil; Purinbasen: Adenin, Guanin

Zucker: Ribose

Phosphatrest

Die Nukleotidabfolge in der DNA macht den genetischen Code aus. Die DNA ist doppelsträngig und besteht aus zwei antiparallelen Nukleotidsträngen, die in Form einer Doppelhelix vorliegen. Dabei liegen sich immer zwei Basen unter Ausbildung von Wasserstoffbrücken gegenüber, man spricht von komplementärer Basenpaarung. (27,28)



## 5.3 Genetische Information

Die DNA enthält den genetischen Code in Form von Basenfolgen im DNA-Strang.. In Tripletts erfolgt die Verschlüsselung von Proteinen. (27,28)

## 5.4 Genom

Als Genom bezeichnet man die Summe aller vererbaren Informationen. Der Chromosomensatz des Menschen beträgt  $n = 23$  und ist somit einzigartig. Dieser ist jedoch nur nach der 1. meiotischen Teilung in den haploiden Geschlechtszellen vorzufinden. Die meisten Körperzellen des Menschen enthalten einen diploiden Chromosomensatz. Auf den Chromosomen des Zellkerns ist ein Großteil der Merkmalsanlagen des Menschen gespeichert. (27,28)

## 5.5 Replikation

Bei der Replikation kommt es zur Weitergabe der genetischen Information an die Tochterzellen. Dabei werden die Tochterstränge durch ein Multienzymkomplex synthetisiert und es entsteht eine exakte Kopie der DNA. Gleichzeitig wird die DNA – Doppelhelix aufgelöst und trennt sich in zwei Einzelstränge. (27,28)

## 5.6 Allele

Allele sind Genvarianten, d.h. Veränderungen der Nukleotidsequenz, die an einer bestimmten Stelle der DNA auftreten und sich an mindestens einem Basenpaar unterscheiden. Genetische Krankheiten können durch Mutationen in bestimmten Allelen ausgelöst werden ( z.B. bewirkt eine Mutation des CFTR- Gens eine Mukoviszidose Erkrankung). Heterozyte Allele, die den Phänotyp prägen, werden als dominant bezeichnet. Ein rezessives Allel diktiert die Merkmalsausprägung

aber nur dann, wenn es in zweifacher Ausführung (homozygot) vorliegt.(27,28)

## 5.7 Mendel- Erbgänge

Johann Gregor Mendel hat schon 1866 anhand seiner botanischen Experimente Zusammenhänge und Regeln bei der Vererbung beobachtet. Diese Erkundungen fasste er in seinen drei Regeln zusammen.

1.Regel: Uniformitätsregel: Kreuzt man zwei Individuen, die nur eine Merkmalsunterscheidung aufweisen und reinerbig sind , dann sind die Nachkommen uniform. .Das bedeutet , wenn beim AB0-System die Eltern bspw. AA und BB sind, werden die Kinder alle heterozygot sein, da beide Merkmale nebeneinander ausgeprägt sind.

2.Regel: Spaltungsregel: Werden zwei Individuen der F1-Generation gekreuzt, so sind die Nachkommen nicht mehr uniform.

3.Regel: Unabhängigkeitsregel: Merkmale können frei und unabhängig voneinander kombiniert und vererbt werden. (27,28)

### **3. Teil:**

## **6. Die Rolle der/des Familienärztin/ Familienarztes**

### **6.1 Einleitung und Definition**

Allgemein- und Familienmedizin ist das bezüglich Versorgungsrelevanz der Population das breitschichtigste und am meisten frequentierte medizinische Fachgebiet. Unter optimalen Arbeitsbedingungen können dort bis zu 70 % aller Beratungen und Behandlungen durchgeführt werden. Allgemein- und Familienmedizin ist das Spezialfach der Generalistinnen und Generalisten und beschränkt sich nicht auf ein bestimmtes Organsystem ( wie z.B. Nephrologie) , Alter ( wie Kinderheilkunde oder Geriatrie) oder eine bestimmte Tätigkeit (wie z.B. Plastische Chirurgie). Mehrdeutigkeit (z.B. von Symptomen, Beratungsanlässen), Mehrdimensionalität (Mensch als Ganzes, Umfeld, Familie, Umwelt, Wertewelt..) und Mehrfacherkrankung sind wichtige Faktoren.

Laut Definition umfasst die Allgemeinmedizin mehrere Arbeitsbereiche:

Basis-, Akut-, Langzeitversorgung sowie Einleitung von Rehabilitationsmaßnahmen, Zusammenarbeit mit Fachärztinnen und Fachärzten, Hausbesuche von chronisch kranken Personen und Gesundenuntersuchungen um nur einige Bereiche zu nennen..

Hausärzte und Hausärztinnen stellen im Gesundheitssystem die primäre, wohnortnahe Anlaufstelle für Beschwerden und Erkrankungen aller Art dar. Sie bieten einen freien schwellenlosen Zugang für alle Menschen, unabhängig von Alter, Geschlecht, Herkunft oder Behandlungsanlass. Behandelt werden sowohl unspezifische als auch spezifische Symptome sowie akute als auch chronische Erkrankungen, oftmals gleichzeitig. Etwa 70 % der Österreicher und Österreicherinnen besuchen zumindest einmal pro Jahr ihren Hausarzt oder ihre Hausärztin auf.

Allgemeinmedizin praktizierende Personen können für die Patientinnen und Patienten eine Schlüsselrolle im Gesundheitssystem übernehmen und sie vor Schaden durch unnötige Untersuchungen, Tests und Behandlungen schützen.

(29)

## 6.2 Einfluss der Familienmedizin

Die enge Zusammenarbeit zwischen erkrankten Personen, Beschwerden und Angehörigen äußert sich in mehreren unterschiedlichen Bereichen:

- Die Angehörigen spielen eine wichtige Rolle bei der Anschauung zur Gesundheit und zur natürlichen Lebensweise, z.B. bei Substanzen, die zur Abhängigkeit und Krankheit führen können, Sport.
- Die Angehörigen und deren Einstellungen können den Verlauf einer Krankheit positiv oder auch negativ beeinflussen (z.B. den Besuch beim ärztlichen Personal unterstützen).
- Die Erwartung bei der Konsumation von Medikamenten, der Zuspruch ärztlicher Behandlungsempfehlungen und auch die Frequenz des Kontakts wird durch die Familie unterstützt.
- Meist ist die gesamte Familie von der Erkrankung eines Mitglieds erfasst. Bei schwerwiegenden und komplizierten Problemen leidet die Familie oftmals mehr als die kranke Person.
- Allzu oft kann ein belastender Vorfall in der Familie zu Krankheiten führen. Psychische Belastungen und ethische Konfrontationen sind häufig zu beobachten und können die Gesundung erschweren.

Eine familienunterstützte Herangehensweise kann in der Allgemeinmediziner\*in Ordination ein sehr starkes und nützliches Instrument sein. Vor allem, weil dies von den meisten betroffenen Personen erwartet und erwünscht wird.

Typische Erkrankungen oder Herausforderungen bei denen die psychologische Unterstützung in der Familie sehr oft große Fortschritte erzielen kann sind z.B. : psychische Erkrankungen, Schulprobleme, Suchterkrankungen, Compliance Verstöße oder Scheidung.

(30)

## 6.3 Häufigste Behandlungsanlässe

Um sich einen Überblick über die 100 häufigsten Fälle in der Praxis für Allgemeinmedizin machen zu können sei erwähnt, dass fast 80 %, die häufigsten 200 bereits 93 % aller Besprechungen oder Beratungen ausmachen.

In der Medizin geht man von mehr als 50.000 Krankheiten, Erkennungszeichen und Anomalien aus, die die Menschheit bedrohen. Der Hausarzt oder die Hausärztin wird bis zur Pensionierung im Schnitt mit bis zu drei tausend verschiedenen Krankheitsbildern konfrontiert.

Zu den häufigsten Dauerdiagnosen zählen: Rückenschmerzen, Hypertonie, Arthrose, COPD, Hyperlipidämie, Neurosen, Depressionen, Allergien, Diabetes mellitus, KHK, Gastritis, Varikosis, Dermatiden, Herzrhythmusstörungen, Migräne und chronische Kopfschmerzen. (29)

## 6.4 Der Hausbesuch

Hausbesuche sind ein wichtiges Instrument in der Allgemeinmedizin. Diese werden dann durchgeführt, wenn zu behandelnde Personen in schlechtem Allgemeinzustand sind und ein Praxisbesuch unzumutbar wäre. Man unterscheidet dringliche Hausbesuche bei akuten Erkrankungen von fix vereinbarten regelmäßigen Hausbesuchen.

Die häufigsten Anlässe bei akuten Erkrankungen sind wie in den Ordinationen: hohes Fieber, Schwindel, Erbrechen und Durchfall oder Schmerzen. Schon beim Anruf der kranken Person oder eines Angehörigen sollte die Bedrohlichkeit des Zustandsbildes geklärt werden. Darüber hinaus ist es auch von Vorteil bereits zu dieser Zeit zu fragen, welche Medikamente zu Hause vorhanden sind und ob Allergien vorliegen. Red flag könnte z.B. sein, dass die kranke Person nicht mehr selbst in der Lage ist anzurufen.

Beim Hausbesuch kann die Allgemeinmedizin praktizierende Person die Wohnsituation und die Lebensumstände einer kranken Person kennenlernen und dadurch wichtige Einblicke zu Lebensstil und familiären Umfeld gewinnen. In wenigen Minuten ist es möglich, den überbesorgten Ehemann, die dominante

Großmutter oder andere Familienmitglieder in ihrer Rolle zu erfassen. (29)

## **6.5 Krankheitsbewältigung**

Vor allem bei chronischen Krankheiten kommt es nicht zu einer Auseinandersetzung mit einer kurzfristigen Vorfall, sondern es geht meist um einen dauerhaften Verlauf.

Dieser Prozess stellt eine große Herausforderung an die betroffene Person. Der instabile Krankheitsverlauf hängt nicht nur von der eigenen Einstellung und verfügbaren Mittel ab, sondern erfordert meist auch viel Unterstützung aus der sozialen Umgebung . Gelegentlich wird erwartet , dass es generelle Gegenreaktionen auf störende Lebensereignisse gibt, z.B. Furcht, Panik, Beklemmung und endlich Versöhnung. Es weist nichts darauf hin , dass alle kranken Personen diese Etappen durchlaufen müssen.

Tendenziell kommt es wahrscheinlicher zu einem Krankheitsverlauf, der geprägt ist von Unsicherheit und der Angst vor möglichen Rezidiven und der Wiederholung von schmerzhaften und bereits bewältigten Stadien. Es stellt sich dann nicht mehr die Frage, wie die betroffenen Personen ihre Krankheit bewältigen, sondern eher, wie eine zufriedenstellende Lebenslage erfüllt werden kann. Oft können erkrankte Personen schnell neue Skills entwickeln, um sich an die neue Lebenssituation anzupassen. Diese Adaptierungen erfordern meist immer neue Updates, wenn z.B. ein Schub mit dauerhaften Beeinträchtigung eintritt, der Abschied eines Lebenspartners geschieht oder eine Kündigung am Arbeitsbereich stattfindet. (30)

## **6.6 Hausärztinnen und Hausärzte in beratender Funktion**

Hausärztinnen und Hausärzte werden immer wieder überrascht und können es pragmatisch nicht erklären warum eine kranke Person in die Ordination kommt. Jeder bewältigt seine Erkrankung nach einem anderen Schema , denn die

Beeinträchtigung kann verschiedenste Folgen im psychosozialen Bereich nach sich ziehen.

Jede erkrankte Person kann nur dann optimal an der Gesundung partizipieren, wenn die Entstehung der Krankheit und deren Genese in den Fokus rückt. Es stellt sich die Frage welche Mittel und Wege der zu behandelnden Person zu Verfügung stehen. Das oberste Bestreben ist es, die Person so zu motivieren, dass die Mittel, die zur Verfügung stehen, bestmöglich genutzt werden können.

Im Prinzip geht es um die Eigenschaft unabhängig von den Umständen, die erkrankte Person, individuell und an unterschiedlichste Anforderungen angepasst, zu behandeln. Dazu gehört auch die Motivation neueste Behandlungserkenntnisse zu erforschen und eventuell sich selbst zu hinterfragen.

(30)

## **6.7 Langzeitversorgung**

Im Laufe einer chronischen Erkrankung zeigt sich immer öfter, dass erkrankte Personen sämtliche Informationsquellen nutzen, um sich kompetente Kenntnisse ihrer Krankheit anzueignen. Diese Einstellung ist sehr begrüßenswert und kann auch dazu motivieren, dass die Behandlung noch aktiver und individueller wahrgenommen wird.

Vor allem bei chronisch kranken Personen und deren Langzeitbehandlungen, die sich oft über Jahre erstrecken, ist eine kontinuierliche Erhebung des Status quo und die Einstellung und Ziel des Behandlungsplans zu eruieren.

Wie empirische Studien zeigen, besteht häufig die Gefahr, dass neue Herausforderungen und Umstände unterschätzt werden und somit die Behandlung nicht optimal wirken kann. Viel zu oft schleusen sich Automatismen ein, bewährte Muster werden nicht mehr so regelmäßig wie am Anfang eingehalten und dies kann zu Enttäuschungen führen. Dazu kommt, dass manche durch die lange Behandlungsdauer, ihre Erwartung herabsetzen und eher den gesunden Aspekt Ihrer Existenz präsentieren. Die erfahrene Ärzteschaft kennt dieses Phänomen und wird rechtzeitig diesem Abdriften mit viel Gefühl und angemessener Motivation entgegenwirken. (30)

# 7 Diskussion

## 7.1 Ethische und religiöse Herausforderungen

In Zeiten der Globalisierung und weltweiten Durchmischung vieler Kulturen und Glaubensrichtungen kann es zu ethischen Herausforderungen kommen. Nicht alle Religionen stehen der Genetik positiv gegenüber. Einige Randgruppen bezeichnen die Genetische Medizin als Eingriff in die Schöpfung und lehnen diese strikt ab. Dies steht der westlichen Kultur, die als Ziel der Medizin die Lebensrettung und Linderung des Leidens sieht, im krassen Gegensatz.

Der Hausarzt und die Hausärztin können durch Aufklärung und angemessene Kommunikation die medizinische Versorgung bis ins Detail erklären, wodurch sich moralische Bedenken bei manchen Patienten erübrigen können.

## 7.2 Ökonomische Faktoren

Chronische Krankheiten können meist nicht vollständig geheilt werden und erfordern oft eine wiederholte Behandlung. Dies hat verschiedenste Ausgaben für das Gesundheitssystem zur Folge. Dazu zählen Kosten für genetische Untersuchungen, Medikamente, Laboruntersuchungen, Krankenhausaufenthalte und andere Behandlungen.

## 7.3 Zukunftsperspektiven

Die Allgemeinmedizin praktizierende Person der Zukunft sieht sich mit verschiedenen Entwicklungen konfrontiert.

Der Fortschritt im Bereich der Genomik bringt viele Möglichkeiten mit sich.

Genetische Auffälligkeiten spielen in der Früherkennung chronisch vererbbarer Krankheiten eine wichtige Rolle.

Die gut geschulte und sich weiterbildende Allgemeinmedizin praktizierende Person



wird die genetischen Informationen richtig interpretieren und in den Berufsalltag integrieren. Hausärztinnen und Hausärzte sind dafür prädestiniert chronisch vererbte Krankheiten viel früher als die Kolleginnen und Kollegen aus anderen Bereichen zu erahnen. Der Hauptgrund liegt im engen und regelmäßigen Kontakt mit den kranken Personen. Eine optimale Behandlung wird nur über die Zusammenarbeit mit ärztlichem Fachpersonal zum Ziel führen. Unter der Voraussetzung, dass diese Ärzteschaft durch Informationstausch die Diagnose und den bestmöglichen Behandlungsplan erstellen, kann das optimale Ergebnis, im Idealfall die Gesundung der Betroffenen erzielt werden.

Die digitale Vernetzung wird die Zusammenarbeit aller Beteiligten auch zeitlich und geographisch weiter vereinfachen. Dieser Informationsaustausch kann die Effektivität der Behandlungsmethoden steigern, wodurch die Gesundheitskosten teurer und oft nicht wirksamer Therapien verringert werden.

# Literaturverzeichnis

- (1) M. Noterdaeme; Autismus – Spektrum - Störungen – ein Überblick zum aktuellen Forschungsstand; Pädiatrietage 2011; Thieme Verlag
- (2) D.Ostatnikova et al.; Autizmus; 2022; Ikar Verlag; ISBN 9788055181295
- (3) World Health Organization. (1992). The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization. International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM)
- (4) Möller HJ, Laux G, Deister A. Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. 5. ed. Stuttgart: Thieme; 2013.
- (5) Remschmidt H, Theisen F. Schizophrenie. 1. ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011.  
Volkmar FR, Cohen DJ. Comorbid association of autism and schizophrenia. Am J Psychiatry 1991 Dec;148(12):1705-1707.
- (6) Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood onset schizophrenia and early onset schizophrenia spectrum disorders. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2013 Oct;22(4):539-555.
- (7) Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. Nat Rev Dis Primers. 2015 May 14;1:15010. doi: 10.1038/nrdp.2015.10. PMID: 27189798; PMCID: PMC7041544.
- (8) Kepron W. Cystic Fibrosis: Everything You Need to Know. Firefly Books; 1. Edition. 2019. ISBN-13:978-1552977408
- (9) De Boeck K, Derichs N, Fajac I, De Jonge HR, Bronsveld I, Sermet I, et al. New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. Journal of Cystic

Fibrosis 2011;53–66. [https://doi.org/10.1016/s1569-1993\(11\)60009-x](https://doi.org/10.1016/s1569-1993(11)60009-x).

(10) Skach WR. Cystic Fibrosis: Methods and Protocols. Humana; 2002. Edition. ISBN-13:978-0896038974

(11) Horsley A, Cunningham S, Innes JA. Cystic Fibrosis. OUP Oxford; 2015. ISBN-13:978-0-19-870294-8

(12) Brooker RJ. Genetics: Analysis and Principles. McGraw-Hill Education, New York, NY, 2021. ISBN-13:978-1260240856

(13) Lewin B. Genes IX. Jones & Bartlett Learning; 9. Edition (6. März 2007). ISBN-13 :978-0763740634

(14) Snustad DP, Simmons MJ. Principles of Genetics. Wiley; 7. Edition. 2016. ISBN-13 978-1119142287

(15) Strachan T, Read AP. Human Molecular Genetics. Garland Science; 5. Edition. 2018. ISBN-13 978-0815345893

(16) Hartl DL. Essential Genetics: A Genomic Perspective. Jones & Bartlett Publishers; 4. Edition. 2019. ISBN-13:978-0763735272

(17) Griffiths AJF, Wessler SR, et al. Introduction to Genetic Analysis. W. H. Freeman; 10th Edition. 2014. ISBN-13 978-1429229432

(18) Ahern DK, Weiner JP (Herausgeber). Challenges in General Practice. 2014

(19) Fieldhouse R. The Future of General Practice: A View from the Front Line. Oackham Healthcare. 2013

(20) Stephenson A, Waugh M. A Textbook of General Practice. Hodder Education Publishers. 2016. ISBN-13 978-0340676646

(21) KANNER L. CHILD PSYCHIATRY. MENTAL DEFICIENCY. American Journal of Psychiatry 1943;99:608 –10. <https://doi.org/10.1176/ajp.99.4.608>.

(22) Asperger H. Die „Autistischen Psychopathen“ im Kindesalter. Archiv Für Psychiatrie Und Nervenkrankheiten 1944;117:76 –136.  
<https://doi.org/10.1007/bf01837709>.

(23) Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision. Version 2019.

<https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/kode-suche/htmlamtl2019/>

(24) Gerd Herold und Mitarbeiter: Innere Medizin 2020. Selbstverlag, Köln 2020, ISBN 978-3-9814660-9-6

(25) Peter Kaatschet al.: Krebs in Deutschland 2015/2016. Hrsg.: Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 12. Auflage. Berlin 2019, ISBN 978-3-89606-298-7

(26) Ch. Wittekind: TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2017, ISBN 978-3-527-34280-8

(27) Jan Murken und Mitarbeiter: Humangenetik; 9.Auflage, Thieme Verlag, ISBN-978-3-13-241687-1

(28) Alfred Nordheim und Rolf Knippers, Molekulare Genetik, 10.Auflage, Thieme Verlag, ISBN-978-3-23-477010-0

(29) Ursula Kunze: Der Mensch in Umwelt, Familie und Gesellschaft, 13.Auflage, Facultas Verlag, ISBN 978-3-7089-1692-

(30) Michael M. Kochen: Allgemeinmedizin und Familienmedizin, 4.Auflage, Thieme Verlag, ISBN-978-3131413840

(31) M.Geißler,U.Graeven: Das Kolorektale Karzinom, 1.Auflage, Thieme Verlag, ISBN-978-31313331618