

used to search for previously unknown mutations (e.g., denaturing gradient gels), but they will not detect all disease-related mutations. Analytical validation of a new genetic test involves comparing it to the most definitive method e.g. a test that employs sequencing to detect disease-related mutations.

C. Establishing the clinical sensitivity and positive predictive value

Data must be collected under investigative protocols to establish the clinical validity of genetic tests unless already available. Many different alleles in the same gene (allelic diversity) or alleles of different genes (locus heterogeneity) can lead to the same disease. Incomplete penetrance is observed when other genetic or environmental factors play a role in the appearance of a disease. These features of genetic diseases reduce the clinical sensitivity and positive predictive value (PPV) of a genetic test.

In clinical validation, the study sample must be drawn from a group of subjects comparable to those for whom the test is intended. Because of the differences in prevalence, the PPV observed in a „population“ of high risk families cannot be considered to be the PPV in the general population. A direct DNA test can be used for diagnosis in symptomatic individuals, predict disease in healthy people, detect carriers or for prenatal diagnosis. Consequently formal validation on any particular use is needed before that use is accepted in clinical practice.

D. Establishing the clinical utility of a genetic test

Before a genetic test can be generally accepted in clinical practice, data must be collected to demonstrate the benefits and risks that accrue from both positive and negative results. Benefits of a negative test result include reassurance that disease will probably not occur in the future. With a negative test result in a woman, whose sister with breast cancer has an inherited BRCA1 susceptibility mutation, her risk drops from about 85% to 12%; however, such a result could provide false reassurance. Clinical utility of genetic tests also depends on the safety and efficacy of interventions (assessed by randomized clinical trials) in people with positive test results.

E. Deciding that a genetic test is ready for routine use

A test developer must make its validation and clinical utility data available to permit informed decisions. Each test must be carefully assessed for sensitivity, positive predictive value, and clinical utility. It should be made clear what the limitations are in order to enable consumers to make informed decisions about appropriateness. Unless the quality of laboratories ultimately performing the test can be assured, the validity and utility established in the developmental stages will mean very little. It is finally the knowledge and awareness of the benefits and risks of genetic tests of individual health care providers and the public that ultimately will determine their use.

Probleme der Dispositionsdiagnostik am Beispiel von Brustkrebsgenen

K. Grade*, S. Scherneck*

* Abteilung Tumorgenetik, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin- Buch

In den letzten Jahren sind mehrere Tumor disponierende Gene kloniert und damit entscheidende Voraussetzungen für die Etablierung prediktiver Gentests geschaffen worden. Das betrifft insbesondere auch solche komplexen und mit hoher Inzidenz auftretenden Tumorerkrankungen wie Brustkrebs und kolorektales Karzinom.

Dennoch wird gegenwärtig von beteiligten Forschern vor einer breiten und unkontrollierten Anwendung von Gentests gewarnt. Stattdessen werden, auf internationaler Forschungskooperation beruhende, Genteststudien vorgeschlagen. Diese konzentrieren sich z.Z. vor allem auf Personen aus Hochrisikofamilien, wie z.B. an „early onset“ Brustkrebs und das hereditäre kolorektale Karzinom ohne Polyposis (ENPCC) sowie auf spezifische Bevölkerungsgruppen.

Einige der den gegenwärtigen Teststrategien zugrunde liegenden Probleme sollen am Beispiel der BRCA1/BRCA2 Brustkrebsgene diskutiert werden. Sie liegen vor allem in den z.Z. noch ungenügenden Kenntnissen über die biologische Funktion der BRCA1/BRCA2-Gene, der klinischen Bedeutung einer individuellen Mutation, vor allem hinsichtlich der Disposition zu Brustkrebs oder anderen Tumoren, der Abschätzung der Häufigkeit von krankheitsverursachenden Mutationen und deren Abgrenzung von harmlosen Polymorphismen. Komplizierend kommen hinzu die ungeklärte Bedeutung von Gen-Gen Wechselwirkungen sowie von gekoppelten und ungekoppelten modifizierenden Genen für die Brustkrebsentwicklung und nicht zuletzt auch der hohe Arbeitsaufwand und die z.Z. noch unzureichende Sensitivität der Mutationsnachweisverfahren. Weiterer Klärung bedürfen ferner Fragen zum Informations- und Beratungsbedarf betroffener und nicht betroffener Frauen sowie über effiziente klinische Therapieangebote.

Spektrum und Leistungsfähigkeit labordiagnostischer Verfahren bei Verdacht auf Lyme-Borreliose

V. Brade*, P. Oschmann**, J. Schulze*

* Institut für Medizinische Mikrobiologie, Zentrum der Hygiene, Universitätsklinikum, Frankfurt am Main und

** Neurologische Universitätsklinik, Gießen

Das Spektrum labordiagnostischer Verfahren umfaßt sowohl serologische Testmethoden (ELISA, IFT, Im

munoblot, IHAT, Serumbakterizidietest) als auch Untersuchungen zum Erregernachweis (Erregeranzucht, Mikroskopie, PCR, Antigennachweisteste). Auch nach Einsatz eines eindrucksvollen Methodenarsenals lassen die Untersuchungsergebnisse häufig keine eindeutige diagnostische Bewertung zu. Dafür lassen sich verschiedene Ursachen aufführen, wie z. B. eine unzureichende Testsensitivität in der Frühphase der Infektion, biologisch falsch positive Testergebnisse durch kreuzreagierende Antikörper, die lange Persistenz von Antikörpern und auch von Erregern, die häufig erfolglosen Anzuchtversuche und die Unsicherheit über den Stellenwert molekularbiologischer Methoden.

Unter Berücksichtigung dieser Schwierigkeiten sind Überlegungen zum labordiagnostischen Vorgehen und zur Befundinterpretation besonders verantwortungsvolle ärztliche Aufgaben. Für die Labordiagnostik wird eine Stufendiagnostik unter sequentielltem Einsatz von Screeningmethoden, Bestätigungstests und – in Einzelfällen – von zusätzlichen Spezialmethoden vorgestellt. Diagnostische Befunde werden unter Berücksichtigung der erforderlichen klinischen Daten dahingehend geprüft, ob sie Aussagen über eine stattgefundene Infektion, das Stadium der Infektion und eine Behandlungsbedürftigkeit erlauben.

Für die Therapiekontrolle stehen derzeit keine verlässlichen Laboruntersuchungen zur Verfügung.

Hepatitis G Virus Infection: Clinical and Epidemiological Aspects

E. Schreier*, M. Höhne*, U. Künkel*, T. Berg** and U. Hopf**

* Robert Koch-Institute, Berlin and **Virchow Hospital, Berlin

Although reliable assays are available for distinguishing the non-A, non-B hepatitis viruses (hepatitis C and E viruses), the etiology of a substantial fraction of posttransfusion and community-acquired hepatitis cases has remained undefined, suggesting the existence of additional causative agents.

Recently, a novel RNA virus, tentatively designated GBV-C or HGV, was identified in sera of patients with a hepatitis diagnosis. Comparison of full-length sequences revealed that GBV-C and HGV represent different strains of the same virus. This virus has a positive strand RNA genome approximately 9.5 kB in length and, on the basis of genome length and organization, appears to be a member of the Flaviviridae.

The existence of only a 26 % homology at the amino acid level with the hepatitis C virus (HCV) also belonging to the same family suggests that this virus is distinct from HCV. GBV-C-like genotype was originated from West Africa (genotype 1), whereas HGV-like sequences were prevalent in USA and Europe (genotype 2).

Different categories of sera were analyzed for the presence of HGV nucleic acid, using the reverse transcription/polymerase chain reaction (RT/PCR) in different genome regions. The highest frequency is found in patients who had hepatitis C. In HCV-infected i.v. drug users, 49 % were also HGV RNA positive.

The HGV prevalence of 1 to 3 %, determined by RT/PCR in blood donors, is higher than that of HCV and shown that HGV seems to be transmitted mainly by blood and blood products. However, many of the infected patients had normal alanine aminotransferase (ALT) levels, thus suggesting the existence of a healthy carrier state. HGV is epidemiologically similar but pathogenetically different from HCV. The responsiveness of HGV to interferon alpha in HGV or HCV/HGV coinfecting patients is similar to that observed in chronic hepatitis C.

One of the most intriguing questions is the clinical relevance of this „novel“ virus infection. Only a minority of cases with documented non-A- non-E hepatitis was HGV positive.

Differentialdiagnose akuter ischämischer Syndrome

F. Dienstl*

* Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck, Österreich

Seit in großen Studien gezeigt werden konnte, daß ein akuter thrombotischer Verschuß einer Koronararterie in vielen Fällen mit frühzeitiger thrombolytischer Therapie beseitigt und eine nahezu komplikationslose Reperfusion wieder hergestellt werden kann, gewinnt auch die rasche Diagnose eines koronarthrombotischen Verschlusses an Bedeutung.

Ein weiteres diagnostisches Problem stellt die richtige Einschätzung der instabilen Angina pectoris dar, bei der erfahrungsgemäß eine Thrombolysse wenig Erfolg zeitigt und nach wie vor spekuliert wird, was pathophysiologisch diesem Syndrom zugrunde liegen könnte. Da es sich nicht so rasch entwickelt wie ein akuter Myokardinfarkt, könnte auch die Therapie viel selektiver und rationaler erfolgen, um dem Patienten den häufig resultierenden Myokardinfarkt zu ersparen.

Die meisten Rätsel gibt es aber noch zu lösen beim perakuten und tödlichen Verlauf des Syndroms „plötzlicher Herztod“. Es gibt viele Ursachen für einen plötzlichen Stillstand des Kreislaufes (kardiale und extrakardiale Ursachen). Aufgrund epidemiologischer Studien wissen wir aber, daß die Alters-, Geschlechts- und Risikoverteilung des akuten Herzinfarktes sehr gut mit der des plötzlichen Herztodes übereinstimmt. Somit gehört der plötzliche Herztod auch zu den rasch verlaufenden ischämischen Syndromen. Über ihn ist noch sehr wenig bekannt. Erst in den letzten Jahren sind diagnostische Ansätze ver-