

Nr. 5 1999

Klinisk genetik

Et nyt tværgående grundspeciale



*En arbejdsgruppe nedsat af
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik*

Ad hoc-redaktion:
Claes Lundsteen (red.)
Lars A. Bolund
Anne-Marie A. Gerdes
Henri Goldstein
Steen Kølvraa
Gert Bruun Petersen
Flemming Skovby
Sven Asger Sørensen
Niels Tommerup

INDHOLDSFORTEGNELSE

Indledning	1
Genetisk rådgivning	1
Laboratoriemetoder	2
Cytogenetik	2
Molekylærgenetik	2
Biokemisk genetik	3
Dysmorfologi	4
Neurogenetik	5
Cancergenetik	5
Prænatal diagnostik	6
Genterapi	7
Sundhedsøkonomi	7
Etik	8
Uddannelse	8

Indledning

Ved Sundhedsstyrelsens bekendtgørelse nr. 654 af 3. juli 1996 er klinisk genetik blevet godkendt som grundspeciale. Klinisk genetik er et tværgående speciale med berøringsflader til mange andre specialer, herunder pædiatri, obstetrik, neurologi, onkologi, oftalmologi og almen medicin. Klinisk genetik består af en klinisk del og en laboratiemæssig del, som er stærkt integreret. Den kliniske del omfatter hovedsagelig genetisk udredning og diagnostik samt information og rådgivning. Den laboratiemæssige del omfatter klassisk og molekylær cytogenetik, molekylærgenetik og biokemisk genetik. Isoleret og kombineret danner den kliniske og laboratiemæssige del basis for en lang række discipliner, som er beskrevet i de efterfølgende afsnit. Klinisk genetik er et speciale i rivende udvikling – ikke mindst på grund af den eksplosive udvikling af de molekylærgenetiske teknikker og kortlægningen af det humane genom. Denne udvikling medfører stærkt stigende diagnostiske og på længere sigt også terapeutiske muligheder, som igen medfører stigende behov for klinisk genetisk ekspertise i form af større krav til en professionel fortolkning af resultaterne og til en mere kompleks og individualiseret genetisk rådgivning. Formålet med denne rapport er at give en samlet oversigt over de vigtigste discipliner og aspekter vedrørende klinisk genetik.

Genetisk rådgivning

Den genetiske rådgivning er hovedhjørnestenen i klinisk genetik. Den omfatter en række delelementer, der samlet skal forsyne den, der søger råd om en genetisk sygdom, med så indsigtfuld viden, at personen kan træffe beslutninger på et så højt informationsniveau som muligt. Det drejer sig normalt om spørgsmål vedrørende sygdommens konsekvenser for personen selv, for kommende børn og eventuelt for familien.

Det første element er en præcis og korrekt klinisk diagnose, uden hvilken præcis genetisk rådgivning er

umulig. Symptomatiske diagnoser er i almindelighed uanvendelige. Der må derfor ofte indhentes supplerende oplysninger evt. også om relevante familiemedlemmer gennem hospitalsjournaler og andre kliniske optegnelser. Ligeledes må der tit foretages supplerende laboratorieundersøgelser, herunder evt. kromosom- og DNA-analyser, undertiden også af første- og andengrads-slægtninge og endda til tider af endnu fjernere familiemedlemmer.

Det andet element i rådgivningen er en korrekt genetisk diagnose af den aktuelle sygdom. Forudsætningen herfor er indsamlingen af alle relevante kliniske og familiære oplysninger, relevante laboratorieundersøgelser m.v. og efterfølgende konstruktion af et stamtræ. Segregationsanalysen kræver stor indsigt i genetiske principper og viden om den enkelte sygdoms genetik og de analyseproblemer, der kendes for sygdommen. Det kan bl.a. dreje sig om sent debuttidspunkt, varierende ekspressivitet, nedsat penetrans, anticipation og såvel genetisk som fænotypisk heterogenitet. Ved genetisk heterogenitet forstås, at én og samme sygdom kan opstå ved mutation i forskellige loci (locus heterogenitet) eller ved forskellige mutationer i ét og samme locus (allel heterogenitet). Ved fænotypisk heterogenitet forstås, at forskellige mutationer i ét bestemt gen eller én og samme mutation i genet kan give forskellig sygdom eller fænotype.

Når alle de kliniske og genetiske informationer er indsamlet og vurderet, er det tredje element i rådgivningen ofte en risikoberegning for den rådsøgende. I mange tilfælde vil det dreje sig om en risiko, der er baseret på empiriske data. Hertil anvendes resultaterne fra genetisk-epidemiologiske undersøgelser og segregationsundersøgelser for den pågældende sygdom. Ved de monogene sygdomme drejer det sig om matematiske risici baseret på de mendelske love. Ofte kan disse risici modificeres ved hjælp af molekylærgenetiske undersøgelser med anvendelse af tæt koblede og bedst intrageniske markører. Den kliniske genetiker må derfor for den enkelte sygdom have indgående kendskab til koblingsrelationer og må kunne tolke resultaterne fra koblingsundersøgelserne og anvende dem i risikoberegningerne.

Det fjerde element omfatter præsentationen for den rådsøgende af de indsamlede data, analyser, beregninger og vurderinger, herunder prognose og evt. terapeutiske muligheder. Blandt kliniske genetikere er der almindelig enighed om, at denne rådgivningsproces alt overvejende bør foregå på en ikkedirektiv måde og under hensyntagen til den rådsøgendes forudsætninger. Rådgivningen bør formidles med forståelse og empati og på et højt etisk niveau og bør om fornødent følges op med støtteforanstaltninger, evt. ved inddragelse af patientforeninger og lignende.

Målet med den genetiske rådgivning er således at bringe den rådsøgende så stor indsigt og viden, at de beslutninger, der skal træffes, vil være de bedst tænkelige for den pågældende person.

Laboratoriemetoder

Fundamentalt set er den ætiologiske baggrund for alle sygdomme inden for specialet klinisk genetik skader på arvemassen, dvs. DNA'et, og den helt specifikke diagnostik for disse sygdomme må derfor være en påvisning af en sådan skade i patientens DNA. Hvad angår typer af skader, der medfører denne type sygdomme, så strækker disse sig fra enkeltbase-abnormiteter (baseudskiftninger eller enkeltbase-deletioner) og – i et kontinuum – op til meget store abnormiteter såsom under- eller overrepræsentation af hele kromosomer.

Det diagnostiske arsenal til påvisning af dette brede spektrum af DNA-abnormiteter deles traditionelt i to dele, nemlig dels forskellige typer af kromosomanalyser til påvisning af de store abnormiteter, dels molekylærgenetiske analyser til påvisning af de mindre abnormiteter. Tidligere var der et »hul« mellem disse to typer analyser, men dette hul indsnevres mere og mere i disse år. Ud over disse to metoder er biokemisk genetik en tredje alternativ metode, hvorved genetiske fejl kan påvises gennem undersøgelse af funktionelle fejl i stofskiftet.

Cytogenetik

Kromosomundersøgelse er fortsat den mest benyttede klinisk genetiske test. Analysen foretages primært ved 1) invasiv prænatal diagnostik (fostervands- eller moderkageprøve) til diagnostik af kromosomsyge fostre, 2) peri- og postnatal diagnostik (blodprøve, eventuelt hudbiopsi), hvor der er mistanke om medfødt kromosomsygdom (fx trisomi 21 ved Downs syndrom), 3) reproduktionsforstyrrelser, fx hyppige spontane aborter og infertilitet, samt 4) visse maligne lidelser, specielt leukæmi og lymfom (knoglemarvsanalyse), men også ved nogle solide tumorer.

Ved den traditionelle kromosomanalyse påvises store ubalancer i genomet, dvs. abnormiteter i DNA-blokke, der mindst skal have en udstrækning på et par millioner basepar for at kunne ses lysmikroskopisk. Kromosomundersøgelsen er en relativt enkel metode, der giver et overblik over hele genomet i de undersøgte celler. Undersøgelsen viser kønnet, idet drenge har et X- og et Y-kromosom, hvorimod piger har to X-kromosomer. Ved balancerede udvekslinger af kromosommateriale mellem et eller flere kromosomer, fx balancerede translokationer eller inversioner, er bærerne oftest raske, men de kan have en øget risiko for fejldeling af kromosomerne under kønscelledannelsen. Resultatet kan være infertilitet, spontane aborter og/eller kromosomsygdom hos børn. De balancerede kromosomomlejring kan ligeledes nedarves, hvorfor børn eller andre familiemedlemmer også kan være bærere med øget risiko for disse problemer. Fundet af en kromosomforandring hos et familiemedlem vil derfor ofte udløse tilbud om analyse af andre familiemedlemmer.

De ubalancerede former for medfødte kromosomfejl er næsten altid forbundet med sygdom. Dette gælder både ved tab af materiale (monosomier, deletioner) og

ved tilstedeværelse af ekstra materiale (trisomier, duplikationer). Den hyppigste ubalancerede kromosomfejl er trisomi 21 (Downs syndrom); men der kendes tusinder af forskellige kromosomfejl. Symptomerne vil helt afhænge af, hvilket materiale der er ubalance for, men ofte vil der være medfødte misdannelser, og hjernens udvikling vil være abnorm med mental retardering til følge.

Ved leukæmi og lymfom undersøges der typisk for, om der i blodbanen og/eller i knoglemarven optræder specifikke kromosomforandringer. Disse er ofte translokationer, der medfører, at aktiviteten/funktionen af specifikke gener omkring translokationsbrudstederne er ændret, så cellerne har udviklet sig i malign retning. Det klassiske eksempel er Philadelphia-kromosomet ved kronisk myeloid leukæmi, der er dannet ved en specifik translokation mellem kromosom 9 og kromosom 22. Der kendes nu flere end 100 forskellige translokationer associeret med maligne lidelser, og resultatet af kromosomanalysen har ofte både diagnostiske, prognostiske og behandlingsmæssige konsekvenser.

I de seneste år er der udviklet teknikker, hvor fluorescenskoblede DNA-prober kan hybridiseres til det komplementære DNA på kromosomerne. Ved denne fluorescens in situ-hybridisering (FISH) kan man påvise ændringer i genomet på helt ned til 10.000-50.000 basepar, dvs. ændringer der normalt ikke kan ses i mikroskopet. En række velkendte syndromer har vist sig at skyldes mikrodeletioner, fx Prader-Willis syndrom (deletion af 15q12), Williams' syndrom (deletion af 7q11.23); DiGeorges syndrom (deletion af 22q11). FISH-analyse benyttes derfor i stigende grad som et supplement til den almindelige båndfarvningsanalyse. Der udvikles hele tiden nye FISH-prober, der alene eller ved samtidig brug af andre prober mærket med andre fluorescens-farvestoffer vil tillade mere og mere komplekse analyser. Man kan nu farve alle 24 forskellige kromosomer samtidig, og dermed undersøge for meget komplekse forandringer, fx i cancerceller. Desuden kan man med FISH undersøge for visse kromosomale tilstande også i interfase cellekerner. Man forsøger således at udvikle FISH-baserede metoder til at analysere de få fosterceller, der cirkulerer i moderens blodbane. Hvis dette lykkes, vil man kunne analysere for de hyppigste medfødte kromosomfejl uden at skulle foretage en invasiv prøve i graviditeten.

Ved kromosomanalyse kan man som nævnt ikke se de enkelte gener, og derfor heller ikke eventuelle mutationer i disse. En normal karyotype er derfor ingen garanti for, at der ikke foreligger en genfejl. Et normalt kromosomsvar ved en prænatal diagnostik udelukker således ikke en af mange tusinde forskellige sygdomme, der skyldes specifikke genfejl.

Molekylærgenetik

DNA-abnormiteter af mindre udstrækning end 10.000 bp kan som nævnt ikke ses i mikroskop, men må visualiseres med indirekte teknikker. Denne gruppe går sam-

let under betegnelsen molekylærgenetiske teknikker. Hovedparten af disse molekylærgenetiske analyser til diagnosebrug sigter i dag på at påvise enten enkeltbase-udskiftninger (hvad enten disse er egentlige sygdomsfremkaldende mutationer eller betydningsløse normalvariationer benyttet som genetiske markører), små deletioner eller små ekspansioner. Tidligere baseredes teknikkerne mest på basespecifik kløvning af patient-DNA, hvorefter informative fragmenter visualiseredes ved udnyttelse af klonede humane DNA-stykker af samme sekvens, idet disse via opnåelse af specifik base-parring kunne bruges til at visualisere det informative fragment i patient-DNA'et. Selve analysen foretoges som oftest i gel-separationssystemer. Disse systemer, der generelt går under navnet *Southern*-teknikker efter deres opfinder, er vanskelige at arbejde med på grund af betydelige sensitivitetskrav, der nødvendiggør brug af stærkt radioaktive isotoper. Systemet er derfor noget på retur i forhold til PCR-baserede systemer (se senere). Da der imidlertid fortsat findes en lang række markør-systemer baseret på *Southern*-teknik (såkaldte RFLP's), finder systemet stadig anvendelse i situationer, hvor sygdomsgenet er meget stort og/eller kan indeholde et så bredt spektrum af forskellige sygdomsfremkaldende mutationer, at specifik DNA-diagnostik ikke er praktisk. Et typisk eksempel på denne problematik er diagnostik af hæmofili A.

Med de hurtige fremskridt i det humane genom-projekt fastlægges nu flere og flere humane DNA-sekvenser, og dette har muliggjort, at man ud fra sekvensviden kan syntetisere korte, enkeltstrengede DNA-stykker (primere) og ved hjælp af disse – og specielt apparatur – opnå eksponentiel produktion (millioner af kopier) af den patient-DNA-sekvens, der ligger imellem de to syntetiserede sekvenser (forudsat at afstanden ikke er for stor). Denne teknik kaldes PCR (*Polymerase Chain Reaction*) og har revolutioneret den molekylærgenetiske diagnostik ved at eliminere sensitivetsproblemet.

Hvad angår markører til diagnostik, har PCR-teknikkerne gjort mikrosatellit-polymorfierne »tilgængelige« for praktisk brug. Der er efterhånden fundet så mange PCR-baserede mikrosatellitmarkører, at hele genomet er dækket i en tæthed, så afstanden imellem markørerne er så lille, at koblingsanalyser altid kan gennemføres. Dette har ført til begrebet genom-screening, der henviser til det koncept, at enhver nyfundet monogen fænotype (fx en ny genetisk sygdom) i princippet kan stedfæstes i genomet ved koblingsanalyse af fænotypen til hver af de ca. 3.000 jævnt fordelte mikrosatellitmarkører. I den praktiske klinik udnyttes sygdomslocusnære mikrosatelliter nu også mere og mere til koblingsbaseret diagnostik ved sygdomme med problemer som nævnt ovenfor for hæmofili A.

Med hensyn til specifik mutationsdiagnostik ved arvelige sygdomme, så bringer hver uge nye meddelelser om sekvenskarakteristika omkring prævalente, sygdomsfremkaldende mutationer, som muliggør PCR-baseret diagnostik. Hvis man nemlig har en familie med

en sådan prævalent mutation, kan man i dag ud fra brug af to syntetiske oligonukleotider – komplementære til sekvenser på hver side af mutationen – ved PCR rutinemæssigt opformere store mængder af det pågældende stykke DNA fra relevante familiemedlemmer og så i relativt simple systemer undersøge for tilstedeværelse af mutationen, hvad enten denne er en punktmutation, en lille deletion eller en lille ekspansion. Typiske eksempler på sygdomme, hvor dette diagnostiske scenario benyttes er cystisk fibrose, hvor over 80% af mutationerne i Danmark er én og samme, og chorea Huntington, hvor det altid er samme *trinucleotid-repeat*, der er ekspanderet.

Med PCR-udviklingen er den molekylærgenetiske diagnostik på det tekniske plan blevet stærkt simplificeret, men til gengæld har genetikken bag vist sig langt mere kompliceret end tidligere antaget. Det har nemlig vist sig, at mange genetiske sygdomme er DNA-mæssigt heterogene – dvs. samme sygdom kan skyldes mange forskellige punktmutationer i samme gen – og derfor er det i sådanne situationer nødvendigt med meget tidskrævende undersøgelser på først indkomne patient i en familie – ofte i form af møjsommelig sekventering af alle exons – for at få fastslået mutationen i denne familie, og først herefter kan man udvælge de rette primere til senere PCR-baseret diagnostik af de øvrige familiemedlemmer. Et typisk eksempel, hvor denne problematik er dominerende, er de diagnostiske udredninger af en familie med arvelig brystcancer.

På grund af de nævnte problemer ved diagnostik af genetisk heterogene arvelige sygdomme er der i disse år store kommercielle satsninger på at udvikle de såkaldte DNA-chips, som indeholder 10.000-100.000 små arealer (hver af størrelsen $0,005 \times 0,005$ mm eller mindre), hver indeholdende sin specifikke DNA-sekvens. Man kan på en sådan chip ved udnyttelse af specielle teknikker undersøge en given patients DNA for en meget stor mængde forskellige mutationer på en gang. Disse chips kan – ud over at detektere utallige forskellige mutationer – også udvikles til at påvise grovere genomfejl, som nu bedst påvises ved kromosomanalysen. Man kan således forestille sig, at en betydelig del af den DNA- og kromosombaserede diagnostik i fremtiden udføres på én og samme chip.

Biokemisk genetik

Der gik omkring 20 år, fra *Fölling* i 1934 beskrev fenylketonuri (PKU), til *Bickel* i midten af 1950'erne viste, at diætbehandling af PKU-patienter bedrede deres epilepsi og adfærdsforstyrrelser. Neonatal screening og tidligt indsættende diætbehandling viste sig efterfølgende at kunne forhindre den mentale retardering, og PKU har siden været prototypen på en medfødt, arvelig stofskiftesygdom, med hensyn til både diagnostik, behandling og forebyggelse. Antallet af kendte, medfødte stofskiftesygdomme er nu meget stort og stadigt voksende. Diagnostik og behandling af patienter med disse sygdomme er et område af den kliniske genetik, der traditionelt har overlappet med pædiatri, men som i sti-

gende omfang involverer andre specialer, herunder intern medicin og neurologi. Sygdommenes arvelige basis skaber behov for genetisk rådgivning, og de oftest gode muligheder for prænatal diagnostik nødvendiggør en tilbundsående udredning, selv efter at mulighederne for behandling af en proband er udtømt.

De to største grupper af medfødte stofskiftesygdomme er enzymatiske defekter i det intermediære stofskifte og aflejrings sygdomme. Førstnævnte omfatter bl.a. aminoacidopatier, urinstofcyklusdefekter, organiske acidurier, defekter i omsætningen af kulhydrater, fedtsyreoksidationsdefekter og peroksisomale sygdomme. Det kliniske forløb kan være præget af akut sygdom i den neonatale periode, forsinket udvikling eller af periodisk sygdom (metaboliske kriser) pga. øget katabolisme. Mange, men langt fra alle, af disse sygdomme er tilgængelige for behandling med diæt (fx fenylnalaninrestriktion ved PKU), vitaminsupplement (fx biotin ved biotinidasemangel) og/eller medicin (fx enzymhæmmeren NTBC ved hereditær tyrosinæmi type 1). Knoglemarvs- eller organtransplantation kan være nødvendig, enten for at tilføre normalt enzym eller pga. malign transformation. Aflejrings sygdomme skyldes som regel defekter i lysosomale enzymer. Patienterne er tilsyneladende raske de første måneder eller år, men udvikler senere et progressivt forløb; forskellige organer som lever og skelet kan være forstørrede eller dårligt fungerende pga. aflejringer. Knoglemarvs- eller organtransplantation kan være eneste mulighed for behandling ved mange aflejrings sygdomme.

Andre grupper af medfødte stofskiftesygdomme er defekter i membrantransport (fx cystinuri), bindevævs sygdomme (fx osteogenesis imperfecta), defekter i hormonsyntese (fx adrenogenitalt syndrom), respirationskædedefekter og andre mitokondriesygdomme.

Udredning og opfølgning af arvelig stofskiftesygdom involverer biokemiske undersøgelser af urin og blod for intermediære metabolitter, i den diagnostiske fase efterfulgt af specifikke enzymatiske undersøgelser. I stigende omfang er der også mulighed for molekylærgenetisk diagnostik, især hvis en eller ganske få mutationer er hyppige ved en bestemt sygdom. På grund af det store antal sygdomme og deres individuelle sjældenhed er det nødvendigt at deltage i et internationalt netværk af laboratorier. Af samme grund er det ønskeligt at centralisere diagnostik og behandling af medfødte stofskiftesygdomme på nationalt niveau.

Nyfødte i Danmark bliver for tiden kun screenet for PKU og kongenit hypothyreose. Ny teknologi i form af tandem-massespektrometri og automatiserede mutationsundersøgelser vil formodentlig gøre det både behandlingsmæssigt og økonomisk fordelagtigt at tilbyde screening for en lang række andre medfødte stofskiftesygdomme.

Dysmorfologi

Dysmorfe træk er ydre misdannelser, der kan være isolerede eller led i et genkendeligt mønster, et syndrom.

Blandt nyfødte har 2-3% større misdannelser (*major malformations*), der er defineret ved deres betydning for barnets funktion eller sociale acceptabilitet. I løbet af det første leveår stiger hyppigheden af erkendte, større misdannelser til ca. 6%. De såkaldte mindre misdannelser (*minor malformations*) hos ca. 15% af nyfødte er vanskeligere at afgrænse fra normalvariationer, men deres betydning fremgår af, at flere end to mindre misdannelser ofte er ledsaget af mindst én større misdannelse.

Vurderingen af det dysmorfe barn, dvs. barnet med én eller flere synlige misdannelser, er et grænseområde mellem klinisk genetik og pædiatri. Opgaven er først og fremmest diagnostisk, dels af hensyn til barnets behandling og prognose, dels af hensyn til genetisk rådgivning af familien og dens mulighed for prænatal diagnostik i kommende graviditeter. Optagelsen af anamnese fokuserer på den familiære baggrund og prænatale faktorer, og den objektive undersøgelse dokumenterer tilstedeværelse eller fravær af misdannelser i de forskellige organsystemer. Formålet er at adskille primære, isolerede misdannelser fra malformationssyndromer. Primære, isolerede misdannelser kan enten være malformationer (fx læbe-gane-spalte, neuralrørsdefekter, ventrikelseptumdefekt), deformationer (fx kongenit hofteluksation som følge af underkropspræsentation) eller afbrydelser (fx amputation af ekstremitet som følge af amnionbånd). Primære, isolerede misdannelser kan give anledning til misdannelsessekvenser, fx Robins sekvens med primær hypoplasi af underkæbe, normalt stor tunge og sekundær ganespalte. Primære, isolerede misdannelser har oftest en god prognose og en lav gentagelsesrisiko (<5%).

Malformationssyndromer er karakteriseret ved misdannelser i flere organsystemer med samme ætologi. Årsagen kan være kromosomal (fx Downs syndrom), submikroskopisk (*contiguous gene deletion syndromes*, fx Williams' syndrom), monogen (fx Marfans syndrom), teratogen (fx føtalt alkoholsyndrom) eller uafklaret. Selv om molekylærgenetiske undersøgelser i stigende omfang tillader præcis diagnostik, er diagnosen af mange malformationssyndromer fortsat klinisk. Edbaserede, diagnostiske redskaber som POSSUM (*Pictures Of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations*) og *London Dysmorphology Data Base* kan være en god hjælp. Mulighederne for behandling af patienten og vurdering af dennes prognose varierer med det enkelte syndrom, og risikoen for gentagelse i kommende graviditeter kan være meget høj.

Det store antal misdannelsessyndromer, deres individuelle sjældenhed og hyppige genetiske baggrund gør dysmorfologi til en klinisk-genetisk arbejdsopgave, der kan fylde et helt professionelt liv. I hospitalsregi arbejder dysmorfologen tæt sammen med flere andre (sub)specialer, herunder audiologi, børnepatologi, dermatologi, neurologi, odontologi, oftalmologi, ortopædkirurgi, plastikkirurgi m.fl., for eksempel i et kraniofacialt team, for at sikre optimal diagnostik, behandling og rådgivning af et misdannet barn og dets familie.

Neurogenetik

Klinisk neurogenetik omfatter diagnostik, forebyggelse, og behandling af arvelige og genetisk betingede tilstande, hvor neurologiske, neuromuskulære -og/eller psykiatriske symptomer præger det kliniske billede. Det skønnes, at ca. 35.000 gener er af betydning for nervesystemets normale udvikling og funktion, og det er derfor indlysende, at der i det neuropsykiatriske sygdomsmønster er et stort antal sygdomme, som er helt eller delvis genetisk betingede. Det drejer sig om såvel kromosomsygdomme som monogene og polygene tilstande, hvor de førstnævnte henregnes under den kliniske cytogenetik.

Den kliniske neurogenetikers væsentligste område på nuværende tidspunkt er de relativt sjældne monogene tilstande, som er vanskelige at diagnosticere klinisk, blandt andet på grund af den store kliniske variation mellem patienter med samme lidelse og de mange fælles symptomer, der kan optræde ved tilstande med forskellig ætiologi. Det gælder fx de forskellige typer af spinocerebellare ataksier, af perifere neuropatier som Charcot-Marie-Tooth, og de dominant arvelige former af mb. Alzheimer.

Det stigende kendskab til sygdommenes molekylære grundlag – mutationer – giver mulighed for en præcis diagnose. Tilstande som *Dentato-Rubro-Pallido-Luysian-Atrophy* (DRPLA), der ikke har været kendt i Danmark før 1995, er nu diagnosticerede i flere familier.

En eksakt diagnose er af væsentlig betydning for den genetiske rådgivning og en forudsætning for prænatale undersøgelser. Inden for såvel neurologien som psykiatrien finder man mange arvelige sygdomme, der debuterer i ungdommen eller i voksenalderen. Præsymptomatisk diagnostik er mulig ved flere tilstande med de betydelige problemer, som dette rejser, og som stiller store krav til den kliniske neurogenetikers viden og erfaring ved den genetiske rådgivning før og efter den præsymptomatiske undersøgelse.

Medens det er velkendt, at hyppige sygdomme som multipel sklerose, epilepsi, migræne, skizofreni, manio-depressiv psykose og de ikkemonogene former af mb. Alzheimer har et genetisk grundlag, som disponerer for disse tilstande, mangler vi fortsat en mere nøjagtig viden om de involverede gener og deres virkning. Det må forventes, at vi i de kommende år i stigende omfang vil få indsigt i disse gener, deres funktion og samspil med eksogene sygdomsudløsende faktorer. Dette vil skabe mulighed for en forebyggende indsats med henblik på at undgå, at sådanne tilstande opstår hos genetisk disponerede individer.

For patienterne er det en fordel, at behandlingen af de sjældne sygdomme varetages af en klinisk neurogenetiker med indsigt og erfaring.

På længere sigt vil vi opleve nye terapeutiske tiltag som fx genterapi, der endnu er på forskningsstadiet, men som ikke mindst i neurologien har givet lovende resultater.

Cancergenetik

Cancergenetik omfatter bredt genetiske forhold ved cancer, hvilket kan opdeles i somatiske genetiske forandringer (mutationer) i tumorigenesen og i de arvelige/familiære cancerformer. En række arvelige cancertilstande er kendt, og antallet har de seneste år vist en stigende tendens. En del af disse tilstande er sjældne, men inden for de store grupper som cancer mammae og cancer colorectalis er man blevet tiltagende mere opmærksom på undergrupper, der udviser familiær forekomst. I disse familier kan nære slægtninge til cancerpatienter have øget risiko for cancerudvikling.

Genetisk udredning og rådgivning ved arvelige cancere (især cancer mammae/ovarii/colorectalis) omfatter en allokering af familien til et af de kendte cancersyndromer, hvor dette er muligt. Langt de fleste af de arvelige cancersyndromer udviser autosomal dominant arvegang, hvor afficerede personer har 50% risiko for at videreføre øget cancerdisposition til hvert barn. Genetiske studier af disse familier har vist, at cancerforekomst i nogle familier kan forklares ud fra nedarvning af et gen, som medfører øget risiko (*susceptibility*) for cancerudvikling. Kortlægning af disse gener har givet muligheder for genetisk præsymptomatisk testning i udvalgte familier med deraf følgende individuelt tilrettelagt klinisk undersøgelsesprogram. Genetisk testning bør altid omfatte genetisk rådgivning af familien og foregå i regi af en klinisk genetisk afdeling.

En del familier opfylder dog ikke kriterierne for autosomal dominant arvegang for et gen, som medfører øget cancerisiko. På den anden side forekommer en ophobning af cancertilfælde, og disse tilfælde benævnes familiær cancer (i modsætning til de dominant nedarvede cancersyndromer, som benævnes arvelig cancer). Epidemiologiske undersøgelser har vist, at også i disse familier kan nære familiemedlemmer have øget cancerisiko. Cancerrisikoen ved familiær cancer er dog oftest lavere end ved arvelig cancer.

Genetisk udredning foregår på klinisk genetisk afdelinger, og tre forudsætninger bør/skal være opfyldt, før en cancertilstand kan undersøges i en cancertilstandsklinik etableres:

- 1) Identifikation af familier med øget risiko for cancerudvikling skal være praktisk mulig.
- 2) Molekylærgenetisk analyse med henblik på identifikation af genbærere bør være et tilbud til de pågældende familier.
- 3) Klinisk undersøgelsesprogram med henblik på tidlig påvisning af cancer bør være et etableret tilbud til risikopersoner.

Opfyldelse af disse forudsætninger kræver involvering af flere lægelige specialer for at sikre patientforløb efter opdaterede retningslinjer.

Ved cancer mammae kendes en række gener, men BRCA 1 og 2-generne er hyppigst involveret. Disse gener er meget store, og mutationer forekommer spredt i generne, hvilket medfører, at de genetiske analyser tek-

nisk er meget komplicerede. Arvelig cancer colorectalis kan opdeles i flere undergrupper, hvoraf HNPCC (Hereditær Non-Polyposal Kolorectal Cancer) og FAP (Familiær Adenomatøs Polypose) er de største grupper. Ved HNPCC er flere gener involveret, bl.a. MSH2, MLH1, PMS1 og PMS2, og alle disse genprodukter er involveret i DNA-*mismatch repair*. Fejl i denne reparationsmekanisme medfører, at skader i DNA ikke som normalt bliver korrigeret, hvilket medfører større risiko for transformation af cellerne til malign fænotype. Funktionen af APC-genet ved FAP er endnu ikke helt klarlagt, men APC-proteinet er muligvis involveret i celleadhæsion.

Genetisk testning af risikofamilier udføres kun efter forudgående og løbende genetisk rådgivning. Genetisk rådgivning omfatter her tre samtaler. Den første omhandler orientering om de genetiske forhold, den anden samtale foregår i forbindelse med blodprøvetagning, og den tredje samtale indeholder svarafgivelsen. Første og anden samtale kan evt. kombineres. Såfremt en mutation påvises hos afficerede familiemedlemmer, kan præsymptomatisk testning tilbydes raske risikopersoner i familien. Denne gennemføres som ovenfor skitseret og altid i regi af en klinisk genetisk afdeling.

Prænatal diagnostik

Ved prænatal diagnostik forstås i videste forstand undersøgelser, der har til formål at påvise sygdom hos fosteret. Inden for den kliniske genetik er disse undersøgelser begrænset til første og andet trimester og er rettet mod alvorlige genetiske og multifaktorielle sygdomme, som, når de påvises, kan føre til, at den gravide vælger at få svangerskabet afbrudt.

Der foretages prænatale undersøgelser for 1) kromosomsygdomme, hvoraf Downs syndrom er den hyppigste, 2) monogene arvelige sygdomme som fx cystisk fibrose og Duchennes muskeldystrofi og 3) polygene og/eller multifaktorielt betingede sygdomme som fx neuralrørsdefekter og andre medfødte misdannelser.

Invasiv prænatal diagnostik forudgås altid af information og rådgivning (se afsnit herom), ligesom der også gives rådgivning ved fund af abnorme forhold. Ved fostervandsprøver (AC) og moderkageprøver (CVS) udhentes under ultralydsvejledning henholdsvis amniocytter og chorion villi, som kan dyrkes med henblik på cytogenetisk undersøgelse (se afsnittet om cytogenetik), eller som kan undersøges med molekylærgenetiske eller biokemiske metoder (se afsnittene herom) med henblik på monogene sygdomme. På alle invasive prøver foretages cytogenetisk diagnostik, og på amnioprøver kan endvidere foretages undersøgelse for neuralrørsdefekter og bugvægsdefekter på basis af AFP/ACHé (alfafetoprotein og acetylcholinesterase). Der undersøges kun for monogene arvelige sygdomme på indikation, da hver enkelt sygdom indtil videre fordrer sin egen analysemetode.

CVS foretages i 10.-12. uge, og svartiden for kromosomundersøgelsen er ca. to uger. AC foretages i 15.-16.

uge, og svartiden er her 2-3 uger. I særligt hastende tilfælde kan man supplere med FISH-undersøgelse på udyrkede celler (se afsnittet om cytogenetik) og på blot 24 timer påvise udvalgte numeriske kromosomabnormaliteter, fx trisomi 21 (Downs syndrom). Flere undersøgelser – heriblandt danske – har vist, at risikoen for uønsket abort som følge af AC og CVS er ca. ½-1%.

En række svære medfødte misdannelser kan påvises ved ultralydsscanning. Almindeligvis foretages disse misdannelsesscanninger i 18.-20. uge, men efterhånden som ultralydsteknikken er blevet forbedret, kan visse misdannelser, fx anencephali, påvises allerede i første trimester. Visse obstetriske afdelinger tilbyder generelt misdannelsesscanning, andre foretager kun disse scanninger på indikation.

Triplettesten er en serum-screening (risikovurdering), som kan foretages i 15.-16. uge. På basis af den gravides alder og de målte serumværdier (AFP, HCG og østriol) beregnes den gravides risiko for at få et barn med Downs syndrom. Er denne større end en 35-årigs risiko, tilbydes AC. Undersøgelser viser, at man ved denne fremgangsmåde kan påvise ca. 70% af fostrene med Downs syndrom. Hvis AFP-værdien er over en vis grænse, er der øget risiko for neuralrørsdefekt eller bugvægsdefekt, som efterfølgende kan påvises ved ultralydsscanning evt. suppleret med AC.

Tilbud om genetisk rådgivning (se afsnittet herom) og prænatal diagnostik gives i henhold til Sundhedsstyrelsens »Vejledning og redegørelse« om »Prænatal genetisk information, rådgivning og undersøgelse« fra 1994. Ifølge denne bør særlige risikogrupper tilbydes genetisk rådgivning og prænatal genetisk undersøgelse. Den kvantitativt væsentligste risikogrube udgøres af gravide, som er 35 år eller derover. De kan efter eget ønske vælge AC, CVS eller triplettest. Hertil kommer, at hvis parret tidligere har fået et barn med kromosomsygdom, eller hvis en af forældrene har en kromosomafvigelse (se afsnittet om cytogenetik), er der indikation for AC eller CVS. Hvis der i den nærmeste familie er tilfælde af (ikkearvelig) kromosomsygdom, er der indikation for triplettest. Hvis parret tidligere har fået et barn med alvorlig, monogen sygdom, eller hvis det påvises, at de er anlægshævere herfor, er der indikation for AC eller CVS. Hvis parret tidligere har fået et udviklingshæmmet, misdannet, eller på anden måde sygt eller dødfødt barn, eller dette er blevet konstateret i den nærmeste familie, hvis parret har haft tre eller flere spontane aborter, eller hvis en af forældrene har været udsat for mutagen påvirkning, er der indikation for ultralydsscanning for misdannelser kombineret med se-AFP.

Alle invasive, prænatale undersøgelser bliver opgjort i Dansk Cytogenetisk Centralregister. Det fremgår heraf (de seneste tal er fra 1995), at knap 8.000 eller 11% af de gravide får foretaget fosterkromosomundersøgelser, og 40% af disse er baseret på CVS. Blandt de 35-årige og derover er der 57%, som tager mod tilbuddet om fosterdiagnostik. Dette er færre end i begyndelsen

af firserne, hvor 76% tog imod tilbuddet. Årsagen til tilbagegangen kendes ikke, men det giver anledning til overvejelser, at den ser ud til at fortsætte. Mellem 1 og 2% af fosterkromosomundersøgelserne fører til provokeret abort, dvs. ca. 120 per år, og mellem 40 og 50% af alle diagnosticerede tilfælde af trisomi 21 (Downs syndrom) påvises prænatalet. Det skal dog bemærkes, at en hel del af de prænatale tilfælde uden diagnostik ville føre til spontan abort. Ca. 60% af alle prøver foretages på grund af moderens alder, og 1,7% af disse får svangerskabet afbrudt på grund af abnorme kromosomforhold. I stort set samtlige tilfælde, hvor alvorlige kromosomabnormiteter påvises, vælger forældrene provokeret abort, hvorimod tallet for de mindre alvorlige kønskromosomabnormiteter ligger på 60-70%.

Den hastige udvikling inden for klinisk genetik har stor betydning også for prænatal diagnostik. Som eksempler på metoder og teknikker, som på kortere eller lidt længere sigt vil få betydning, kan nævnes: 1) Fortsat udvikling af de molekylærgenetiske metoder, der vil medføre hurtigere og mere præcis diagnostik, 2) præimplantationsdiagnostik, som kan få betydning, hvor risikoen for fostersygdom er særlig stor, 3) undersøgelse af føtale celler fra moderens blod, hvorved man vil kunne undgå de invasive indgreb, 4) første trimester serum-screening for Downs syndrom og 5) ultralydsscanning i første trimester for den såkaldte »nakkefold« (*nuchal translucency*) ligeledes for Downs syndrom.

Genterapi

Kortlægningen af menneskets arvemasse er ved at give os adgang til alle menneskets gener. Dette giver i første omgang mulighed for diagnostik af alle typer af genetiske skader og varianter, men også fremtidige muligheder for forebyggelse og behandling af sygdomme ved hjælp af overførsel af genetisk materiale – såkaldt genterapi – i mange forskellige former.

I forsøg med *antisense*-terapi overføres sekvensspecifikke oligonukleotider med henblik på hæmning af et sygdomsgens ekspression ved komplementær baseparing til dets mRNA. Modificerede oligonukleotider og andre kunstige molekyler, der er i stand til specifik binding til relevante basesekvenser i genomet, ser også ud til at kunne bruges til at styre transkriptionen af specifikke gener eller genområder. Homolog rekombination med henblik på korrektion af genetiske skader kan induceres ved overførsel af genfragmenter, men rekombinationsfrekvensen er endnu alt for ringe til at være klinisk relevant. Spektakulære resultater er dog for nylig blevet præsenteret, hvor mutationer effektivt kan repareres *in vivo* ved induktion af *gene conversion* med DNA/RNA-kimærmolekyler, der binder til det muterede område og inducerer *mismatch repair* af mutationen. Disse teknikker er stadigvæk under udvikling i laboratorie- og dyreforsøg, men andre former for genterapi er allerede i klinisk afprøvning på store grupper af patienter.

Således overføres normale gener for at komplemen-

tere genskader og dermed korrigerer den manglende funktion. Behandlingen ser ud til at have effekt, specielt ved monogent arvelige sygdomme, hvor de celler, der har fået et fungerende gen vil have en selektiv overlevelsesfordel frem for patientens unmanipulerede celler (fx adenosindeaminase-mangel). Gener bruges også til forstærkning af funktioner, der menes at være af betydning for patientens evne til at bekæmpe en aktuell sygdom, der ikke behøver at være genetisk betinget. Gener begynder altså at blive betragtet som en ny form for lægemiddel, der blot skal designes og indgives så optimalt som muligt for at de ønskede forebyggelses- og behandlingsresultater skal opnås. Klinisk relevante resultater er allerede blevet rapporteret fx vedrørende stimulation af angiogenesisen i dårligt vaskulariseret væv, *suicide-gene*-terapi for tumorbekæmpelse samt stimulation eller modulation af immunforsvaret (DNA-vaccination) for forebyggelse og behandling af maligne såvel som infektøse og autoimmune sygdomme.

Selv om de første få års erfaringer med genterapi er begrænsede, og vi fortsat mangler dramatiske kliniske succeser, så forekommer det indlysende, at genterapi før eller senere bliver et realistisk behandlingsinitiativ for mange genetiske såvel som ikkegenetiske sygdomme. Sundhedsvæsenet står således over for en stor udfordring, og den kliniske genetiker kan forventes at skulle spille en større og større rolle i behandlingsteam, der udvikler og tilbyder indsats på dette område – specielt når det drejer sig om strategier, der kræver skræddersyet design i relation til patienters og familiers specifikke, genetiske problemer.

Sundhedsøkonomi

Det har været hverdagskost for danske læger gennem snart to årtier at skulle argumentere for den lægevidenskabelige udvikling på baggrund af økonomiske beregninger. Ved oprettelsen af nye behandlingssenheder, ved ibrugtagelsen af nyt udstyr og ved oprettelsen af nye servicefunktioner har bevillingshaverne ofte overordnet tænkt i økonomiske baner.

Sundhedsøkonomien har tidligt holdt sit indtog i den prænatale diagnostik, der i dag udgør en væsentlig del af den kliniske genetik. Oprettelsen af et program med fostervandsprøver i Danmark for gravide ≥ 35 år baserede sig på en af de første sundhedsøkonomiske analyser her i landet. Det var bl.a. ud fra økonomiske beregninger, at man i Danmark fastsatte aldersgrænsen på 35 år, da der ikke var nogen økonomisk gevinst – ifølge den gennemførte *cost benefit*-analyse – ved tilbud til 34-årige og yngre.

Siden ovenstående sundhedsøkonomiske analyse gennemførtes, er der på verdensplan publiceret omkring ti andre lignende *cost benefit*-analyser. Den sidst publicerede var en dansk analyse, der i modsætning til de øvrige viste, at der er samfundsøkonomisk gevinst ved at tilbyde alle gravide fostervandsprøve. Der har desuden været publiceret andre internationale analyser om prænatale prøver, herunder både ved iværksættel-

sen af et program for at opdage PKU og hypothyreoidisme og ved iværksættelsen af et screeningsprogram med den såkaldte tripletest på maternelt blod.

Selv om dele af den kliniske genetik således har taget sundhedsøkonomiske overvejelser i betragtning for mange år siden, er der ikke ved oprettelsen af specialet klinisk genetik i Danmark gennemført nogen økonomisk analyse til retfærdiggørelse af specialets oprettelse. Der er ikke umiddelbart udsigt til nogen besparelse fx på et hospitals- eller sundhedsbudget. Man må derimod forvente at:

- 1) Der vil være en ekstraudgift for det offentlige sundhedsvæsen i etableringsfasen, inkl. igangsættelse af uddannelsesprogrammer, og
- 2) der vil i løbet af få år være tale om en væsentlig kvalitetsforbedring inden for de discipliner, der omfattes af det nye speciale – til gavn for de patienter, der gennem skatten finansierer sundhedsvæsenet.

Det er især sidstnævnte punkt, der er væsentligt. Det må derfor forventes, at danske patienter får en væsentlig bedre service i alle former for genetiske sygdomme og problemer. At dette kan medføre øgede omkostninger, er der næppe tvivl om; men man kan glæde sig over, at man ikke fra de offentlige kasser skal bidrage med opbygningen af et fuldstændigt lægeligt miljø og laboratorier, da sådanne faciliteter i et vist omfang allerede eksisterer. Man kan derfor konkludere, at selv om dele af det nye speciales aktiviteter er begyndt med udgangspunkt i samfundsøkonomiske gevinster, og selv om disse aktiviteter fortsat eksisterer, ligger der ingen økonomiske motiver til specialets oprettelse.

Etik

Man kan næppe indføre et nyt lægeligt speciale i slutningen af 1990'erne uden at overveje, om der er særlige etiske problemer forbundet med den kliniske udøvelse af faget. Genetikens etiske vanskeligheder har været drøftet i årtier, og de blev accentuerede af den prænatale diagnostiks udvikling. Dette afsnit – i et forholdsvis kort arbejde om klinisk genetik – kan kun blive summarisk og skal tjene til at pege på nogle få af de etiske problemer, som de klinisk genetiske speciallæger må overveje.

Da *Mendel* i forrige århundrede gennemførte sine forsøg med ærteblomster, havde han næppe evne til at forestille sig den misbrug af genetik, som eugenikken måtte lægge skulder til i 1920-40'erne i det såkaldt civiliserede Europa. Arvelige faktorer var allerede tidligt en del af lægevidenskaben, men at de blev brugt til at gruppere mennesker, kan for os i slutningen af århundredet kun blive betragtet som etisk forkasteligt.

Den prænatale diagnostik rejste fra begyndelsen flere alvorlige etiske problemer: Skulle man tillade adskillelsen af kromosomsyge fostre fra andre, der måske var raske eller havde andre sygdomme, som ikke kunne konstateres in utero? Dermed rejstes det næste etiske spørgsmål: Er abort som behandling etisk acceptabel,

selv når forældrene giver deres samtykke? Er patienten de facto moderen, selv om vi som læger stiller diagnoser på det ufødte barn? Der ligger yderligere et etisk problem i, at man i de seneste årtiers forskning i vid udstrækning har forsøgt at fremme metoder til »bivirkningsfri«
fosterdiagnostik, mens man intet alvorligt har gjort for at kunne behandle den sygdom (Downs Syndrom), som hyppigst konstateres ved prænatale, invasive prøver.

En særlig vanskelig situation er opstået ved prænatal diagnostik af chorea Huntington, uanset om man vælger den direkte eller indirekte metode. Direkte mutationsdiagnostik af fosteret betyder, at en rask bærer vil blive bekendt med, at han/hun med næsten 100% sikkerhed vil blive alvorligt syg og dø inden for en årrække. Vedkommende har måske set sin egen mor eller far have sygdommen, som han/hun ikke ønsker for barnet. I stedet modtager én af de kommende forældre deres egen dødsdom. Ved den indirekte metode undersøger man, om fosteret har modtaget et kromosom nr. 5 fra den syge bedsteforælder. Er dette tilfældet, undgår risikoforælderen at få kendskab til sin egen genstatus, men til gengæld er der 50% risiko for at abortere et rask foster.

De seneste mange år har vi søgt at kortlægge det humane genom. Vi finder som læger, at dette vil være en stor landvinding, idet vi vil blive i stand til at diagnosticere et stigende antal alvorlige arvelige sygdomme. Men vi må – trods glæden over det biologiske fremskridt – overveje, om det kan give helt unødigt angstelse og bekymring i et land, hvor vi slet ikke har tilstrækkeligt med uddannede rådgivere til at klare en sådan opgave. En række voksne personer kan få oplysninger, mod deres vilje, som kan gøre resten af livet særdeles problemfyldt. Dette er ikke et biologisk-medicinsk problem, men et samfundsanliggende, hvor borgernes etiske opfattelse har betydning. Det må derfor være afgørende, at man i forbindelse med klinisk genetik som lægeligt speciale understreger, at endemålet er at kunne behandle og helbrede genetiske sygdomme.

De etiske problemer for specialet vil vokse. Det betyder ikke, at udviklingen bør stoppe, men problemerne bør diskuteres i åbenhed, således at nye speciallæger i klinisk genetik holder sig opdaterede med henblik på den etiske og moralske diskussion af de biologiske fremskridt.

Uddannelse

Uddannelsesbestemmelserne for klinisk genetik er beskrevet i Sundhedsstyrelsens bekendtgørelse nr. 654 af 3. juli 1996. Den samlede uddannelsesvarighed ud over turnus er seks år. Heraf medgår 12 måneder til generel klinisk uddannelse, hvoraf seks måneder skal finde sted i specialerne gynækologi og obstetrik, intern medicin, neurologi eller pædiatri. De resterende seks måneder kan finde sted i et andet klinisk speciale.

For de resterende fem års uddannelse i specialet er der fastsat en introduktionsstilling på 12 måneder ved en af de fem klinisk genetiske afdelinger med genetisk

Tabel 1. En redegørelse for, hvorledes enkeltstillingsklassifikationen skal læses, findes i udgaven fra 1. januar 1998.

	1 år	2 år	2 år	1 år
	I	U	R	S=(i)
<i>Klinisk Genetik</i>				
<i>Region øst</i>				
RH, JMC, afd. klin. gen.	0,5-1	1	0,5-1	
RH, Lab. cent., klin. biok. afd.	0,5 ¹⁾		0,5 ²⁾	
JF Kennedy Institutet, afd. for klin. gen.	0,5-1	1	0,5-1	
KU, afd. med. gen.	0,5 ¹⁾		0,5 ²⁾	
<i>Region syd</i>				
OUH, klin. gen. afd.	0,5-1	1	0,5-1	
OUH, klin. biok. afd.	0,5 ¹⁾		0,5 ²⁾	
Vejle Sgh. afd. klin. gen.	0,5-1	1	0,5-1	
<i>Region nord</i>				
Årh. Kom. hosp. afd. klin. gen.	0,5-1	1	0,5-1	
Aau, Inst. Hum. Gen.	0,5 ¹⁾		0,5 ²⁾	
Skejby, klin. biok. afd.	0,5 ¹⁾		0,5 ²⁾	
I alt klinisk genetik	min. 6, maks. 9	5	min 5	
2-3 skal uddannes per år				

I = Introduktionsstilling. U = Undervisningsstilling. R = Førstereservelægestilling. S=(i) = Klinisk sideuddannelse.

- 1) Tæller kun 6 måneder. Resten af uddannelsen skal finde sted i fuldt tællende stilling.
- 2) Tæller kun 12 måneder. Resten af uddannelsen skal finde sted i fuldt tællende stilling.

rådgivning og præ- og postnatal cytogenetisk og molekylærgenetisk diagnostik. Seks af de 12 måneder kan dog finde sted ved ansættelse på et universitetsinstitut med cytogenetisk og/eller molekylærgenetisk laboratorium, eller ved klinisk biokemisk afdeling med molekylærgenetisk laboratorium.

Der fordres ansættelse i undervisningsstilling i 24 måneder ved en afdeling for klinisk genetik med genetisk rådgivning og præ- og postnatal genetisk diagnostik. Tolv måneder skal finde sted ved en afdeling med cytogenetisk laboratorium og 12 måneder ved en anden afdeling med molekylærgenetisk laboratorium.

De sidste 24 måneder finder sted ved ansættelse som 1. reservelæge ved klinisk genetisk afdeling med genetisk rådgivning og præ- og postnatal genetisk diagnostik. Tolv af de 24 måneder kan finde sted ved et universitetsinstitut med cytogenetisk og/eller molekylærgenetisk laboratorium eller ved klinisk biokemisk afdeling med molekylærgenetisk laboratorium.

De af Sundhedsstyrelsen godkendte uddannelsesafdelinger og forhåndsklassificerede stillinger er anført i Tabel 1. Det skal dog her bemærkes, at kun en mindre del af de klassificerede stillinger er normeret på indværende tidspunkt. Baseret på de klassificerede uddannelsesstillinger vil der kunne uddannes 2-3 speciallæger i klinisk genetik per år. Oversigten forventes at blive medtaget i Sundhedsstyrelsens kommende udgave af »Enkeltstillingsklassifikation pr. 1. januar 1999«.

Den teoretiske uddannelse i klinisk genetik fremgår af Sundhedsstyrelsens »Kursusoversigt 1998«. Den omfatter deltagelse i en række obligatoriske kurser: 1) Ba-

salt kursus i cellebiologi og teoretisk genetik, 2) kursus i genetisk rådgivning, 3) tværfagligt kursus med indbyggede moduler for kliniske genetikere og 4) fælles nordisk kursus i cancergenetik. Endvidere forventes valgfrie kurser inden for emnerne: 1) Molekylær medicin, 2) oftalmogenetik, 3) SOSA-kurser og 4) epidemiologi.

En målbeskrivelse for uddannelsen i klinisk genetik er under udarbejdelse og vil – indtil den medtages i Sundhedsstyrelsens kommende udgave af »Målbeskrivelser for de lægelige grund- og grenspecialer« – kunne fås ved henvendelse til Dansk Selskab for Medicinsk Genetik.