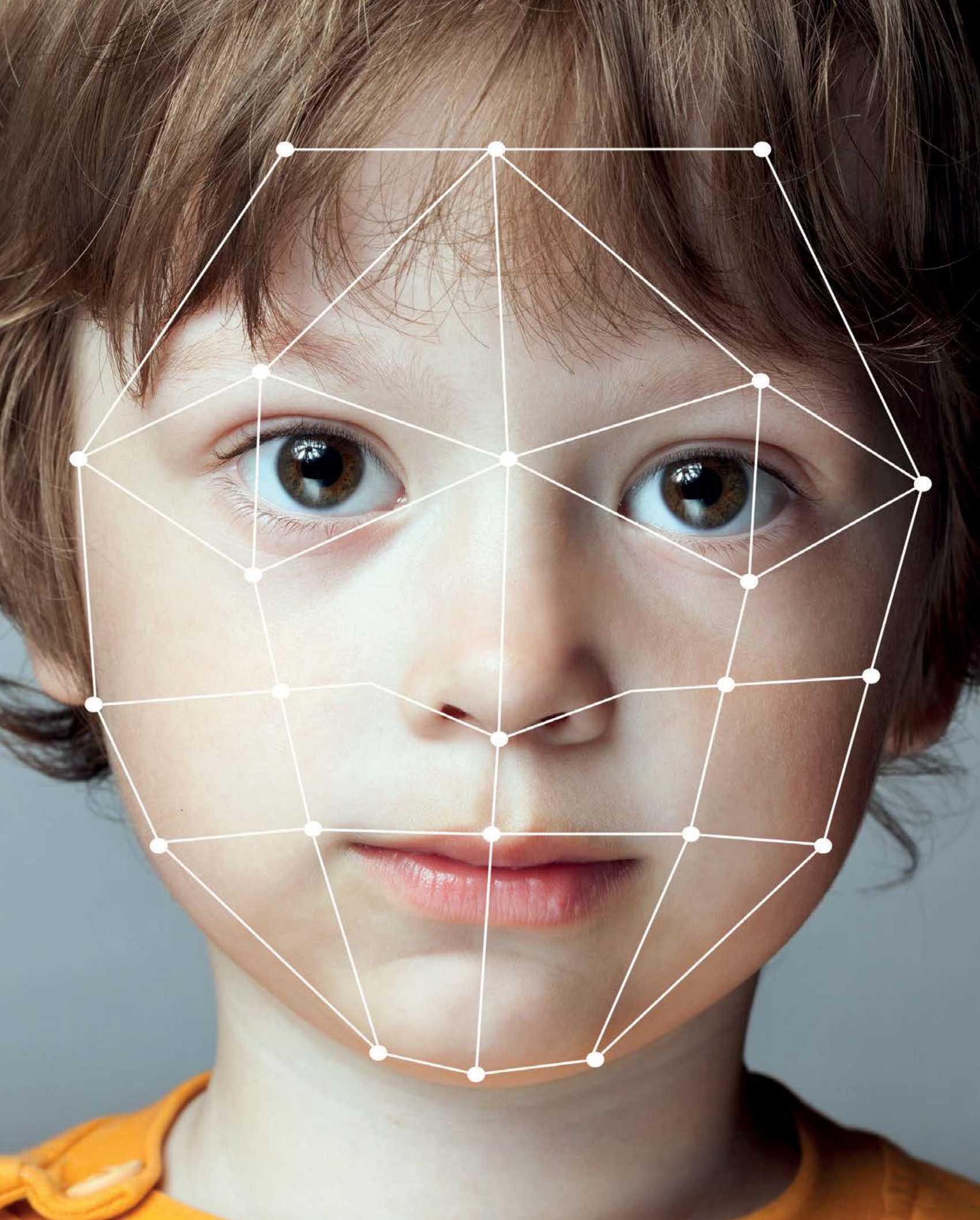


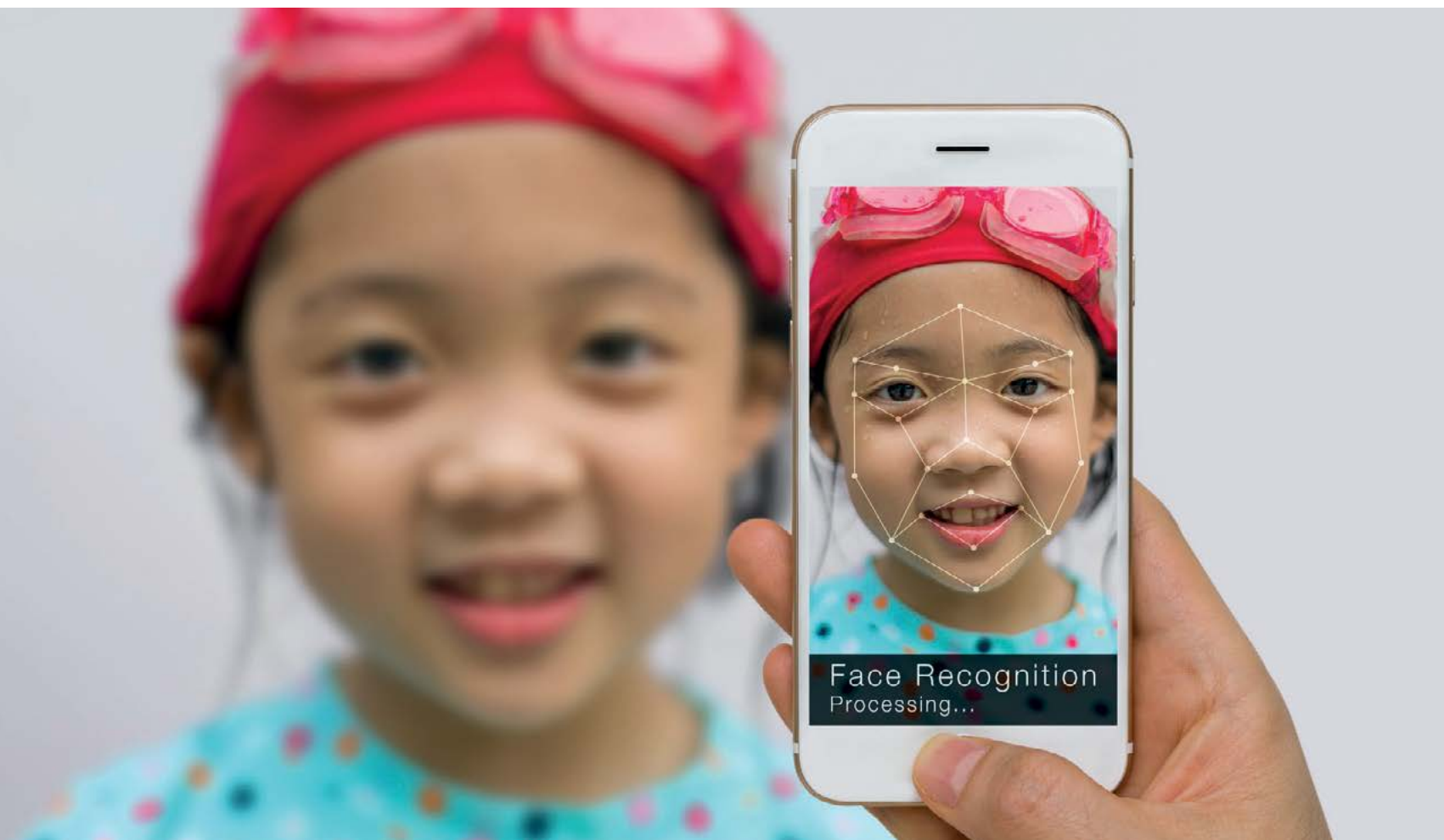
# DIE RENAISSANCE DES PHÄNOTYPS

**Genetische Krankheitsursachen und -risiken können heute sehr viel besser beschrieben werden als noch vor wenigen Jahren. Doch die Genomsequenzierung ist kein diagnostisches Universalmittel. Die Analyse des Phänotyps bleibt für Ärzte unverzichtbar. Algorithmen wie jene der Gesichtserkennung erlauben es, die Beschreibung des Phänotyps zu objektivieren. Das kann sogar bei der genetischen Diagnostik helfen – ganz ohne Sequenzierung.**

TEXT: CHRISTINA CZESCHIK

**E**inige genetische Störungen des Menschen führen zu so charakteristischen Auffälligkeiten des Gesichts, dass sie schon für Laien zu erkennen sind. Ein Paradebeispiel: Das Down-Syndrom, das durch eine Trisomie 21 hervorgerufen wird, also eine zusätzliche Kopie des Chromosoms 21. Zahlreiche andere Störungen auf Ebene von Chromosomen oder einzelnen Genen führen ebenso zu Veränderungen des Gesichts. Viele davon sind aber so subtil, dass selbst Spezialisten mit jahrelanger Erfahrung oft Mühe haben, sie einem bestimmten Syndrom zuzuordnen. >





## Kliniker können ein Foto ihres Patienten hochladen, und die Software analysiert das Bild auf sogenannte Dismorphien. ■

Man könnte annehmen, dass die Formulierung einer genetischen Verdachtsdiagnose aufgrund äußerlicher Auffälligkeiten des Patienten ohnehin obsolet ist: Wird die Sequenzierung des gesamten Genoms eines Menschen (Whole Genome Sequencing, WGS) nicht immer schneller und preiswerter, weil Technologieunternehmen immer wieder innovative Verfahren des Next Generation Sequencing (NGS) – teilweise zu muti-

gen Preisen – auf den Markt bringen, um im Wettbewerb zu bestehen?

### GENSEQUENZIERUNG IST ANFÄL- LIG FÜR FEHLINTERPRETATIONEN

Nicht unbedingt. Die Kosten je Probe für eine Next-Generation-Sequenzierung sind zwar mittlerweile so weit gefallen, dass eine Anwendung in der klinischen Routine möglich geworden ist – auch wenn das „1.000-Dollar-Genom“, das oft als Schlagwort herhalten muss, noch nicht erreicht ist. Ein WGS

kostet zurzeit um die 1.600 Euro [1]. Eine preiswertere Alternative ist das Whole Exome Sequencing (WES), in dessen Rahmen nur proteincodierende (und angrenzende) Abschnitte des Genoms sequenziert werden. Es kostet zurzeit etwa die Hälfte des WGS. Die Durchlaufzeiten liegen üblicherweise bei einigen Tagen.

Mit der Etablierung schneller und zuverlässiger Next-Generation-Sequencing-Methoden hat sich der Flaschenhals bei der Diagnose genetischer Erkrankungen allerdings nur verlagert: von der eigentlichen Produktion der Daten, also der Sequenzierung, hin zur bioinformatischen Auswertung und – ganz besonders – der Interpretation. Während die bioinformatische Pipeline sich der Automatisierung bedienen kann und muss, ist die Interpretation der Resultate immer noch zu großen Teilen Handarbeit – gleichbedeutend mit einem hohen Zeitaufwand für hochqua-

lifiziertes Personal. Sie ist insbesondere bei polygenetischen Erkrankungen auch fehleranfällig, weil der menschliche Körper mehr ist als die Summe seiner Gene.

Auch bei monogenetischen Erkrankungen ist die genetische Diagnostik nicht so einfach, wie sie scheint. Es sind zum jetzigen Zeitpunkt mehrere Tausend genetische Erkrankungen bekannt, die durch Defekte in jeweils einem Gen ausgelöst werden [2]. Das WGS oder WES eines Patienten mit Verdacht auf eine monogenetische Erkrankung identifiziert jedoch in keinem Fall nur eine einzige genetische Veränderung, die dann als kausal angenommen werden darf. Vielmehr zeigen sich in jedem individuellen Genom mehrere Millionen von Abweichungen gegenüber dem Referenzgenom [3].

Ein großer Anteil von diesen kann automatisch aussortiert werden, weil ihnen eine geringe Wahrscheinlichkeit zugeordnet werden kann, dass sie krankheitsursächlich sind – beispielsweise solche Veränderungen, die nachweislich in mehreren Prozent der Bevölkerung vorliegen, solche, die auch bei einem gesunden Elternteil

des Patienten vorliegen und solche, die nach aktuellem Wissensstand nicht zu einer Veränderung des vom Gen abgelesenen und synthetisierten Proteins führen.

#### **DEEP PHENOTYPING: SORGFÄLTIGE KATEGORISIERUNG ÄUSSERLICHER AUFFÄLLIGKEITEN**

Selbst wenn auf diese Weise gefiltert wird: Jeder Patient – und jeder Gesunde – weist beim WGS oder WES auch nach Filterung in der Regel noch mehrere Dutzend Genvarianten auf, die potenziell krankheitsursächlich sein könnten [3]. Dabei handelt es sich um Varianten in Genen, die bekanntermaßen eine wichtige Funktion erfüllen und die bei anderen Patienten zu Erkrankungen geführt haben, oder in Genen, deren Funktion bisher unbekannt oder nur unzureichend aufgeklärt ist.

Anders ausgedrückt: Jeder Mensch, auch jeder Gesunde, hat zahlreiche Genvarianten, die Krankheiten verursachen könnten, aber es nicht zwangsläufig müssen. Aus diesem Grund beginnt die klassische genetische Diagnostik nicht mit dem Genotyp, sondern mit dem Phänotyp: Welche

Auffälligkeiten liegen beim Patienten vor, und welche Gene könnten mit diesen ursächlich verknüpft sein? Der „Phänotyp“ kann sich wie einst die Phrenologie auf das äußere Erscheinungsbild beziehen. Er kann Laborwerte umfassen oder, in Zeiten molekularer Analyserobotik, Eiweißspektren beliebiger Gewebe. Unabhängig davon, wie der Phänotyp im Einzelfall definiert wird: Ohne Phänotyp keine Erkrankung, egal was die Gene sagen.

Die sorgfältige Aufarbeitung und Dokumentation des klinischen Erscheinungsbildes des Patienten wird auch als Phänotypisierung bezeichnet. Für die präzise, umfassende, oft technisch gestützte Beschreibung des Phänotyps hat sich der Begriff „tiefe Phänotypisierung“ oder „Deep Phenotyping“ eingebürgert [4]. Die sorgfältige Erhebung des Phänotyps ermöglicht es, den Kreis der Genkandidaten deutlich einzugrenzen: Solche Gene, deren Mutationen einen anderen Phänotyp verursachen als den jeweils vorliegenden, können ausgeschlossen werden, und solche Gene, deren Mutationen laut Literatur schon einmal ähnliche Phänotypen verursacht haben, rücken auf der Prioritätenliste höher. >

ANZEIGE

# Bestmögliche Versorgung innerhalb der gesamten Behandlungskette.

## Zukunftsmusik?

**Gesundheit im Wandel**  
Gemeinsam auf digitaler Reise

 **Cerner**

Erschwerend kommt allerdings hinzu, dass viele der mehreren Tausend monogenetischen Erkrankungen so selten vorkommen, dass ihre klinischen Phänotypen nur unzureichend beschrieben sind. Anders ausgedrückt: Wenn über eine bestimmte monogene Erkrankung nur drei Fallberichte beschrieben sind und in einem der Fallberichte ein Herzfehler

terschied machen, ob einzelne Fälle veröffentlicht werden oder auf Nimmerwiedersehen im Archiv der Klinik verschwinden – doch viele behandelnde Ärzte scheuen die Arbeit einer wissenschaftlichen Publikation, die Suche nach einem geeigneten Journal und die Ungewissheit, ob das Manuskript überhaupt zur Veröffentlichung akzeptiert wird.

formulieren, und die Ineffizienz im Teilen von Fallbeschreibungen und klinischen Daten in der internationalen Forschergemeinschaft. Das Unternehmen hat dazu die Software-Suite Face2Gene (<http://suite.face2gene.com>) entwickelt. Einer der Gründer, Moti Shniberg, war zuvor für die Gesichtserkennungssoftware des sozialen Netzwerks Facebook verantwortlich.

Gesichtsanalyse ist nun auch die zentrale Funktion der neuen App: Kliniker können ein Foto ihres Patienten hochladen – in der Regel sind dies kleine Kinder mit Entwicklungs- oder Stoffwechselstörungen –, und die Software analysiert das Bild auf sogenannte Dismorphien. Das sind Abweichungen von den Gesichtsproportionen, die – natürlich unter Berücksichtigung des jeweiligen ethnischen Hintergrunds – normal wären. Beispiele wären eine schräger stehende Lidachse, weit auseinander stehende Augen, tiefsitzende Ohren oder eine ungewöhnliche Form des Mundes. Diese Auffälligkeiten werden dann mit vorhandenen Daten abgeglichen, die zum Teil aus der London Dismorphology Database stammen – einem Bildkatalog, der schon lang im klinischen Gebrauch ist – oder

## Die sorgfältige Erhebung des Phänotyps ermöglicht es, den Kreis der Genkandidaten deutlich einzugrenzen. ■

erwähnt wird, ist kaum zu unterscheiden, ob dieser Herzfehler zum Bild der Erkrankung gehört oder – da Herzfehler bei Neugeborenen nicht eben selten sind – zufällig im gleichen Patienten aufgetreten ist. Im Bereich der seltenen genetischen Erkrankungen kann es somit für Ärzte und Forscher international einen großen Un-

### START-UP WILL AUTOMATISCHE GESICHTSERKENNUNG ZUR PHÄNOTYPISIERUNG NUTZEN

Das US-israelische Start-up FDNA (<http://www.fdna.com>) will nun beide Probleme in der Diagnostik genetischer Syndrome angehen: Die Schwierigkeit, eine Verdachtsdiagnose zu

ANZEIGE

### Von der Diagnose über die Therapie bis hin zur täglichen pflegerischen Versorgung: Immer mehr Spezialisten arbeiten zusammen an einem Patienten.

Eine reibungslose Kommunikation zwischen den Akteuren ist dabei unerlässlich. Je kontinuierlicher die elektronische Dokumentation ist, desto höher ist die Sicherheit. Lücken in der Informationskette dagegen verzögern den Behandlungsablauf und gefährden im schlimmsten Fall den Patienten.

Wie eine stringente und erfolgreiche Kommunikation zwischen Ärzten, Pflegern, Apothekern, Logistikern, Küche und anderen Akteuren aussehen kann, erfahren Sie unter [bit.ly/Behandlungskette](http://bit.ly/Behandlungskette)



aus den Fällen anderer Nutzer. Der Datenschutz der Patienten bleibe dabei laut Face2Gene gewahrt: Die Bilder durchliefen einen proprietären Deep-Learning-Algorithmus, aus dessen Output der Input nicht rekonstruierbar sei, so das Unternehmen.

### **AUCH AKADEMIKER KÜMMERN SICH UM GESICHTSERKENNUNG IN DER GENETIK**

Die Idee scheint in der Luft zu liegen. Auch Dr. Christoffer Nellåker von der Universität Oxford hat 2014 erstmals zum Thema Gesichtserkennung in der Genetik publiziert und in diesem Jahr – gemeinsam mit anderen Wissenschaftlern – das Minerva Consortium ins Leben gerufen. Ziel des Konsortiums ist einerseits, Forschern, Ärzten und auch Unternehmen zu ermöglichen, Algorithmen und Verfahren miteinander zu teilen und zu diskutieren. Andererseits ist auch die Teilhabe von Patienten ein wichtiger Pfeiler der Initiative.

Um das zu ermöglichen, bietet Minerva eine patientenzentrierte Webseite namens „Minerva & Me“ (<https://www.minervaandme.com>; zurzeit noch im Betastadium) an, auf der Patienten mit feststehenden Diagnosen ihre Fotos mit Wissenschaftlern teilen können, um die Forschung zu unterstützen. Auch hier ist das Ziel das Training eines Machine-Learning-Classifiers, um automatisiert Verdachtsdiagnosen stellen und genetische Varianten priorisieren zu können.

Konkret kommen – in enger Zusammenarbeit mit dem Informatiker und Computer-Vision-Spezialisten Prof. Andrew Zisserman von der University of Oxford – sogenannte Convolutional Neural Networks zum Einsatz, eine Form des Deep Machine Learning. Trainiert werden soll dabei nicht nur mit Fotos der Gesichter von Patienten und gesunden Kontrollen, sondern auch mit Fotos von Händen und Füßen, deren spezifische Auffälligkeiten traditionell auch von klinischen

Genetikern zur Diagnose genetischer Erkrankungen genutzt werden.

„Wir hoffen, dass unsere Classifier eines Tages ausreichend trainiert sein werden, um Patientenfotos als direkten Input zur Priorisierung von genetischen Varianten nutzen zu können“, betont Christoffer Nellåker. Als Zwischenstufe ist geplant, diskrete äußerliche Merkmale aus den Fotos automatisiert zu extrahieren und mittels der Human Phenotype Ontology zu codieren. „Diese Datenbank kann dann auch von Ärzten und Forschern genutzt werden, die nicht mit automatischer Gesichtserkennung arbeiten, und die Einträge können mit alten Fallbeschreibungen aus der wissenschaftlichen Literatur abgeglichen werden“, so Nellåker. Bei der Human Phenotype Ontology handelt es sich um eine hierarchisch aufgebaute Systematik zur Einordnung phänotypischer Merkmale des Menschen, die ein kontrolliertes Vokabular verwendet. Die Face2Gene-App klassifiziert erkannte Merkmale bereits jetzt anhand der HPO.

### **WIE LÄSST SICH MISSBRAUCH VORBEUGEN?**

„Minerva & Me“ hat einen Beirat aus Vertretern von Patientenorganisationen, Juristen, Datenschutzexperten und Mitgliedern des Ethikkomitees der Universität Oxford. Teilnehmer willigen in einem mehrstufigen Consent-Verfahren in die Verwendung ihrer Bilder zu Zwecken des Machine Learning ein, wobei jede dieser Einwilligungen jederzeit zurückgezogen werden kann. Lediglich eine Einwilligung zur wissenschaftlichen Publikation ist irreversibel, sobald die Publikation erschienen ist.

Während die reinen Algorithmen, die zum Deep Learning im Minerva-Projekt verwendet werden, publiziert wurden und werden, werden die fertig trainierten Classifier auch in Zukunft lediglich für Ärzte und Wissenschaftler zugänglich bleiben – zu groß

ist nach Ansicht von Nellåker die Gefahr, dass durch das Offenlegen der Classifier einzelne Patienten mit seltenen Erkrankungen im Nachhinein identifiziert werden können. Zudem soll dem potenziellen Missbrauch und der missverständlichen Verwendung von Resultaten des Programms vorgebeugt werden. Nellåker sagt dazu: „Unser Programm soll als Werkzeug dienen, um Klinikern die Diagnose genetischer Erkrankungen zu erleichtern. Expertise in Dysmorphologie – der Erkennung äußerlicher Auffälligkeiten, die auf genetische Erkrankungen schließen lassen – ist selbst unter erfahrenen Klinikern ein rares Gut. Automatisierte Verfahren helfen hier, eine Versorgungslücke zu schließen.“ ■

### **LITERATURVERZEICHNIS**

1. van Nimwegen KJM, van Soest RA, Veltman JA, et al (2016) Is the \$1000 Genome as Near as We Think? A Cost Analysis of Next-Generation Sequencing. *Clin Chem* 62:1458–1464. doi: 10.1373/clinchem.2016.258632
2. OMIM Gene Map Statistics. <http://omim.org/statistics/geneMap>. Accessed 22 Mar 2017
3. Acuna-Hidalgo R, Veltman JA, Hoischen A (2016) New insights into the generation and role of de novo mutations in health and disease. *Genome Biol*. doi: 10.1186/s13059-016-1110-1
4. Köhler S, Vasilevsky NA, Engelstad M, et al (2017) The Human Phenotype Ontology in 2017. *Nucleic Acids Res* 45:D865–D876. doi: 10.1093/nar/gkw1039



■ **DR. MED. CHRISTINA CZESCHIK**

ist Ärztin und Medizininformatikerin. Sie arbeitet heute als Beraterin und Fachautorin.

Kontakt: [czeschik@serapion.de](mailto:czeschik@serapion.de)