



Leopoldina
Nationale Akademie
der Wissenschaften



November 2010

Stellungnahme

Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention

Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften

acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften

Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften
(für die Union der deutschen Akademien der Wissenschaften)

www.leopoldina.org

www.acatech.de

www.bbaw.de

www.akademienunion.de

Impressum

Herausgeber

Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
– Nationale Akademie der Wissenschaften –
Geschäftsstelle: Emil-Abderhalden-Straße 37, 06108 Halle (Saale)
Berliner Büro: Reinhardtstraße 14, 10117 Berlin

acatech – DEUTSCHE AKADEMIE DER TECHNIKWISSENSCHAFTEN
Geschäftsstelle: Residenz München, Hofgartenstraße 2, 80539 München
Hauptstadtbüro: Unter den Linden 14, 10117 Berlin

Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften
Jägerstraße 22/23, 10117 Berlin

Union der deutschen Akademien der Wissenschaften
Geschwister-Scholl-Straße 2, 55131 Mainz

Redaktion

Dr. Kathrin Happe, Leopoldina

Gestaltung

unicommunication, Berlin

Satz

Ines Krause, Halle (Saale)

Druck

Elbedruckerei Wittenberg

© 2010 Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e.V.
– Nationale Akademie der Wissenschaften –

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Die Aktivitäten der Akademiengruppe sowie der Druck dieser Stellungnahme wurden ermöglicht durch die finanzielle Zuwendung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung und des Landes Sachsen-Anhalt.

ISBN: 978-3-8047-2852-3

Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention

Inhalt

Vorwort	I
Mitwirkende in der Akademiengruppe	II
Zusammenfassung und Empfehlungen	IV
1 Einleitung	1
Allgemeine Präventionsprogramme	1
Individuelle Vorsorge im familiären Kontext	2
Das Gendiagnostikgesetz vom 31. Juli 2009	3
Die Zukunft genetischer Untersuchungen – zwischen Hoffnungen und Sorgen	3
2 Genetische und epigenetische Grundlagen von Gesundheit und Krankheit	5
Einführung	5
Genetische Information	6
Die Bedeutung monogener Merkmale	7
Multifaktorielle (genetisch komplexe) Krankheiten	9
Zur Rolle von Genom, Epigenom und Umwelt bei der individuellen Entwicklung von Menschen, der Erhaltung ihrer Gesundheit und der Entstehung von Krankheiten	11
Chromosomenstörungen	12
Mitochondriopathien	13
3 Medizinischer Kontext genetischer Diagnostik	15
Die molekulare Absicherung des klinischen Verdachts auf eine monogen bedingte Erkrankung	15
Präzisierung der Prognose	17
Prädiktive Diagnostik monogen bedingter Krankheiten, die sich spät manifestieren	17
Vorgeburtliche Diagnostik	19
Genetische Reihenuntersuchungen	21
Informationsquellen	22
Das Problem der prädiktiven genetischen Diagnostik bei multifaktoriellen Krankheiten	22
Die Besonderheiten genetischer Information im medizinischen Kontext	23
Interdisziplinäre und überregionale Kompetenzzentren für behandelbare genetische Krankheiten	24
Notwendigkeit der ärztlichen Fortbildung	24
4 Quantifizierung von Risiken	27
Risikobewertung anhand des Beispiels Erblicher Darmkrebs	27
Sensitivität und Spezifität als Maße der Testgüte	28
Positiv und negativ prädiktiver Wert	29
Altersabhängige Erkrankungswahrscheinlichkeit	30
Relative Risikomaße	30

5	Die Zukunft der Humangenomforschung: Bedeutung für die prädiktive Diagnostik	31
	Genomweite Assoziationsuntersuchungen (GWAS)	31
	Hochdurchsatzsequenzierung („next generation sequencing“)	32
	Bedeutung der modernen genetischen Analysemethoden für die Krankheitsforschung	34
	Translation genetischer Tests in eine bessere Patientenversorgung	35
	Internet-basierte „Direct-to-Consumer“ (DTC)-Angebote zur genetischen Diagnostik	36
	Heterozygotentestung	37
	Bedürfnisse in Forschung und allgemeiner Fortbildung	38
6	Die EuroGentest-Erhebung genetischer Reihenuntersuchungen in Europa	41
	Neugeborenencreening	41
	Vorgeburtliches Screening auf Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekte	42
	Kaskadenscreening	43
7	Gesundheitsökonomische Aspekte	45
	Wann ist Diagnostik wirtschaftlich?	45
	Komponenten der Wirtschaftlichkeit	45
	Wirtschaftlichkeit eines diagnostischen Tests	46
	Wirtschaftlichkeit von Screeningprogrammen	46
	Aufgaben der Forschungs- und Gesundheitspolitik	47
8	Medizinethische Aspekte	49
	Wahrung der Selbstbestimmung	49
	Genetisches Wissen und Familienangehörige	49
	Schweigepflicht	50
	Nutzen und nicht schaden	50
	Unterschiedliche Ebenen der Verantwortung	51
	Gerechtigkeitserwägungen	51
9	Das deutsche Gendiagnostikgesetz	53
	Persönlicher und sachlicher Anwendungsbereich	53
	Genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken (§§ 7 - 14)	54
	Vorgeburtliche Untersuchungen und genetische Reihenuntersuchungen (§§ 15 - 16)	57
	Genetische Untersuchungen im Arbeits- und Versicherungsbereich (§§ 18 - 22)	58
	Richtlinienkompetenz der Gendiagnostik-Kommission (§ 23)	58
	Rechtsfolgen (§§ 25, 26 GenDG)	59
	Regelwerke berufsständischer Organisationen	59
	Novellierungsbedarf des Gendiagnostikgesetz	59

10	Literatur	65
11	Abkürzungsverzeichnis	69
12	Glossar	70
13	Anhang	73
	Anhang zu Kapitel 4	73
	Anhang zu Kapitel 6	75
	Anhang zu Kapitel 7	87
	Textgenese	89

Vorwort

Die Früherkennung behandelbarer Krankheiten spielt in der modernen Medizin eine immer größere Rolle. Die prädiktive genetische Diagnostik stellt in Verbindung mit sich rasch fortentwickelnden Analysemethoden und der Sequenzierung ganzer Genome in dieser Hinsicht Neuland dar.

Zentrale Aufgabe der Nationalen Akademie der Wissenschaften ist es, gerade solche Themen und Fragen, mit denen die Gesellschaft Neuland betritt, aufzugreifen, und wissenschaftsbasierte Empfehlungen zu ihrer Beantwortung aufzuzeigen.

Mit der vorliegenden Stellungnahme greifen die Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften, die acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften und die Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (für die Union der deutschen Akademien der Wissenschaften) ein gesellschaftlich außerordentlich relevantes und kontrovers diskutiertes Thema auf.

Die Stellungnahme leuchtet das weite Feld der prädiktiven genetischen Diagnostik von verschiedenen Seiten umfassend aus. Vor dem aktuellen Stand des Wissens werden Möglichkeiten und Grenzen ebenso betrachtet wie medizinische, ethische, ökonomische und rechtlichen Dimensionen der prädiktiven genetischen Diagnostik.



Prof. Dr. Jörg Hacker

Präsident Leopoldina



Prof. Dr. Reinhard F. Hüttl

Präsident acatech



Prof. Dr. Günter Stock

Präsident BBAW und
Akademienunion

Mitwirkende in der Akademiengruppe

Vorsitz	
Prof. Dr. Peter Propping	Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn
Mitwirkende	
Prof. Dr. Claus R. Bartram	Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Heidelberg
Prof. Dr. Matthias Brandis	Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg
Prof. Dr. Thomas Cremer	Biozentrum, Ludwig-Maximilians-Universität München
Prof. Dr. Detlev Ganten	Stiftung Charité, Berlin
Prof. Dr. Reiner Leidl	Lehrstuhl für Betriebswirtschaft, Ludwig-Maximilians-Universität München
Prof. Dr. Markus Löffler	Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Universität Leipzig
Prof. Dr. André Reis	Humangenetisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen
Prof. Dr. Hans-Hilger Ropers	Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin
Prof. Dr. Jörg Schmidtke	Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover
Prof. Dr. Ludger Schöls	Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Tübingen
Prof. Dr. Karl Sperling	Institut für Humangenetik, Charité Universitätsmedizin Berlin
Prof. Dr. Jochen Taupitz	Lehrstuhl für Bürgerliches Recht, Zivilprozessrecht, internationales Privatrecht und Rechtsvergleichung, Universitäten Mannheim und Heidelberg
Prof. Dr. Gerd Utermann	Department für Medizinische Genetik, Molekulare und Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Innsbruck
Prof. Dr. Ulrich Walter	Institut für Klinische Biochemie, Universitätsklinikum Würzburg
Prof. Dr. Karl Werdan	Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Halle (Saale)
Prof. Dr. Urban Wiesing	Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, Universität Tübingen
Die Stellungnahme wurde verfasst unter Mitarbeit von	
Dr. Christoph Engel	Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Universität Leipzig
Dr. Sabine Herterich	Institut für Klinische Biochemie, Universitätsklinikum Würzburg
Prof. Dr. Bernhard Horsthemke	Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Essen
Dr. Poupak Javaher	Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover
Prof. Dr. Thomas F. Wienker	Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie, Universitätsklinikum Bonn

Wissenschaftliche Administration

Dr. Ruth Raff	Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn
---------------	--

Dr. Kathrin Happe	Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften, Halle (Saale)
-------------------	---

Die Stellungnahme wurde vom Ständigen Ausschuss der Nationalen Akademie der Wissenschaften am 17. September 2010 verabschiedet.

Externe Gutachter

Prof. Dr. Dr. Henning M. Beier	Institut für Molekulare und Zelluläre Anatomie, Universitätsklinikum Aachen
--------------------------------	--

Prof. Dr. Jens Reich	Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin-Buch
----------------------	--

Prof. Dr. Otmar Schober	Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Münster
-------------------------	---

Die Akademien bedanken sich für die Beiträge der drei externen unabhängigen Gutachter.

Zusammenfassung und Empfehlungen

Präambel

Die prädiktive genetische Diagnostik ist Teil einer individualisierten Medizin. In Verbindung mit außerordentlich leistungsfähigen Analysemethoden bis hin zur Sequenzierung ganzer Genome stellt die prädiktive genetische Diagnostik für die Gesellschaft Neuland dar. Sie unterliegt den weithin akzeptierten und vielfach festgeschriebenen ethischen Prinzipien der Medizin: Die prädiktive genetische Diagnostik sollte Menschen helfen, gesund zu bleiben, die Gesundheit zurück zu erlangen oder wenigstens die Krankheitsfolgen zu mildern. Der zu Untersuchende muss jeder Diagnostik nach Aufklärung und Beratung freiwillig zustimmen.

Die drei für diese Stellungnahme verantwortlichen Akademien halten es für notwendig, Gesellschaft, Politik, Forschungsförderer, Ärzteschaft und Krankenversicherer über die Chancen, Grenzen und Risiken der prädiktiven genetischen Diagnostik zu informieren. Während der Vorbereitungsphase zu dieser Stellungnahme hat der Deutsche Bundestag das Gendiagnostikgesetz (GenDG) verabschiedet. Da einige Regelungen des Gesetzes die prädiktive genetische Diagnostik betreffen, wird zu diesen Regelungen ebenfalls Stellung genommen.

Selbstbestimmung

1. Die medizinische Bedeutung der prädiktiven genetischen Diagnostik für den einzelnen Menschen ergibt sich besonders dann, wenn eine Krankheit durch eine genetische Untersuchung mit hoher Wahrscheinlichkeit vorhergesagt und durch Prävention oder frühzeitige Therapie erfolgreich verhindert oder behandelt werden kann. Überdies kann eine prädiktive genetische Diagnostik für die Lebensplanung eines Menschen von Vorteil sein.

siehe Kapitel 3, 8, 9

Eine prädiktive genetische Diagnostik darf nur auf Antrag und im Interesse des einzelnen Menschen durchgeführt werden.

2. ***Die Akademiengruppe lehnt eugenische Vorstellungen, wie etwa das Ziel, bestimmte Gene aus der Summe aller individuellen Genome einer Bevölkerung eliminieren oder den menschlichen Genpool sogar systematisch „verbessern“ zu wollen, ausdrücklich ab.***

siehe Kapitel 2, 3, 5, 8, 9

¹ Der Einfachheit halber wird in dieser Stellungnahme die maskuline Form für beide Geschlechter angewendet.

Verantwortungsvoller Umgang mit Informationen aus genetischen Analysen

3. In Zukunft werden in der genetischen Diagnostik systematische Analysen (Array-Technologie, Hochdurchsatzsequenzierung) zur Verfügung stehen. Dabei wird zum Teil mehr Information generiert als für eine angestrebte Untersuchung benötigt wird. Wenn solche „genetische Überschussinformation“ absehbar und mit dem informierten Einverständnis der zu untersuchenden Person erzeugt wird, muss vorher mit ihr gemeinsam entschieden werden, ob diese Information a) unmittelbar gezielt genutzt, b) vernichtet oder c) vorerst ungenutzt gespeichert werden soll.

siehe Kapitel 5, 9

Das Problem des Umgangs mit genetischer Überschussinformation sollte mit der betroffenen Person in angemessener Weise besprochen und es sollte ihre „aufgeklärte Entscheidung“ herbeigeführt werden.

4. Eine längerfristige Speicherung der genetischen Information kann sinnvoll sein, weil sie für die untersuchte Person in der Zukunft gesundheitliche Bedeutung bekommen kann. Die Speicherung hat sowohl technische als auch rechtliche Aspekte. Genetische Information unterliegt der Verfügungsgewalt der untersuchten Person. Um neue Erkenntnisse der Genomforschung zum Nutzen der untersuchten Person verwenden zu können, sollte die untersuchte Person zu einem späteren Zeitpunkt die Möglichkeit zu einer sekundären Analyse der gespeicherten Sequenzinformation haben.

siehe Kapitel 5, 9

Das Gendiagnostikgesetz sollte den Gesichtspunkten der längerfristigen Speicherung und späteren Analyse von genetischer Überschussinformation Rechnung tragen. In die Krankenakten sollten nur die genetische Information und deren Interpretation aufgenommen werden, die sich auf die Indikation zur Untersuchung bezieht (primäre genetische Information). Genetische Überschussinformation sollte in der Krankenakte und im Arztbrief nicht erscheinen.

5. Das Gendiagnostikgesetz regelt in § 14 den Umgang mit genetischen Untersuchungen und dabei entstehenden Daten bei einer nicht einwilligungsfähigen Person. Eine systematische genetische Untersuchung kann im gesundheitlichen Interesse der nicht einwilligungsfähigen Person liegen, um z. B. eine genetische Krankheit exakt zu diagnostizieren. Nachdem das diagnostische Ziel erreicht ist, sollte die entstandene genetische Überschussinformation bei einem Kind oder einem vorübergehend nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen nicht interpretiert werden dürfen, weil der untersuchten Person die Möglichkeit des Nichtwissens genommen wäre. Die genetische Überschussinformation sollte jedoch in gesperrter Form gespeichert werden, um diesen Personenkreis gegenüber einer erwachsenen, einwilligungsfähigen Person nicht zu benachteiligen. Sobald die Einwilligungsfähigkeit gegeben ist, im Fall eines untersuchten Kindes nach Erreichen des 18. Lebensjahres, sollte die betroffene Person auf eigenen Wunsch und nach einer genetischen Beratung entscheiden können, ob die Information a) unmittelbar gezielt genutzt (primäre Information), b) vernichtet oder c) vorerst

ungenutzt weiterhin gespeichert werden soll. Wenn eine Person auf Grund einer schweren und nicht-reversiblen Beeinträchtigung ihrer intellektuellen Fähigkeiten dauerhaft nicht einwilligungsfähig ist, sollte ihr gesetzlicher Vertreter entsprechend Nr. 3 entscheiden.

siehe Kapitel 8, 9

Das Gendiagnostikgesetz sollte den Gesichtspunkten der genetischen Diagnostik im Hinblick auf die längerfristige Speicherung genetischer Überschussinformation bei nicht einwilligungsfähigen Personen Rechnung tragen und die spätere Verwendung regeln. Diese Empfehlung hat zur Voraussetzung, dass eine Missbrauchssicherung technisch möglich ist.

6. Nicht selten werden Proben aus dem Ausland zu einer genetischen Untersuchung an ein deutsches Labor eingesandt. Dies ist im Gendiagnostikgesetz nicht geregelt. Wenn man das Gesetz strikt anwendet, würde das Gendiagnostikgesetz de facto auf ausländische Patienten übertragen. Die Aufklärung des Patienten müsste nach den detaillierten Vorgaben des § 9 erfolgen. Alternativ wäre es auch denkbar, dass ein höheres Aufklärungsniveau, das im Ausland rechtlich vorgeschrieben ist, auf deutsches Recht „herabgestuft“ werden müsste. Beides ist weder sinnvoll noch praktikabel.

siehe Kapitel 9

Die genetische Analyse einer im Ausland gewonnenen Probe durch ein inländisches Labor sollte zulässig sein, wenn der einsendende Arzt bestätigt, dass die betroffene Person gemäß den rechtlichen Vorgaben im Ursprungsland der Probe über Wesen, Tragweite und Aussagekraft der genetischen Untersuchung aufgeklärt worden sei und die betroffene Person daraufhin ihre Einwilligung erteilt habe. Wenn das inländische Labor Zweifel an der Zuordnung der Probe zu der betroffenen Person oder begründeten Verdacht auf ungenügende Aufklärung oder gar Missbrauch hat, dann ist die Untersuchung einer eingesandten Probe zu verweigern.

Neugeborenencreening

7. In vielen Ländern, so auch in Deutschland, werden Neugeborene systematisch auf genetisch bedingte und behandelbare Stoffwechselstörungen untersucht. Die betroffenen Kinder würden ohne die Diagnostik schwer erkranken, entwickeln sich jedoch bei sachgerechter Behandlung normal.

siehe Kapitel 1, 3, 9

Das Neugeborenencreening ist ein erfolgreiches Vorbild für die Anwendung einer Krankheitsfrüherkennung durch prädiktive Diagnostik. Reihenuntersuchungen auf andere genetische Krankheiten sollten sich am Neugeborenencreening orientieren.

8. Das Gendiagnostikgesetz rechnet das Neugeborenencreening zu den genetischen Reihenuntersuchungen. Dementsprechend hat seit Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes vor der Blutabnahme eine genetische Beratung der Eltern zu erfolgen. Säuglingsschwestern und Hebammen, die bisher die Blutabnahme vorgenommen haben, dürfen dies nicht mehr in eigener Zuständigkeit tun. Es gibt bereits Hinweise darauf, dass das Neugeborenencreening deshalb bei einem Teil der Neugeborenen unterbleibt. Dies kann zu lebenslanger Behinderung führen, die bei frühzeitiger Diagnose und entsprechender Therapie hätte verhindert werden können.

siehe Kapitel 9

Das Gendiagnostikgesetz sollte das Neugeborenencreening gesondert und den besonderen Umständen angemessen regeln. Die Person, die im Rahmen des Neugeborenencreening die Blutprobe entnimmt, z. B. die Säuglingsschwester oder Hebamme, sollte die Eltern über das Untersuchungsziel aufklären dürfen. Die Untersuchung sollte sodann davon abhängig sein, dass die Eltern schriftlich ihr Einverständnis erteilen. Wenn ein unauffälliger Befund erhoben wird, müssen die Eltern nicht mehr kontaktiert werden. Wenn der Befund dagegen auffällig ist, sollten die Eltern von dem verantwortlichen Arzt ausführlich aufgeklärt und genetisch beraten werden.

Monogene Krankheiten

9. Eine Reihe genetisch bedingter und grundsätzlich behandelbarer Krankheiten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit im Laufe des Lebens auftreten, können prädiktiv diagnostiziert werden. Dazu gehören z. B. erbliche Formen von Darmkrebs, Brustkrebs, Eierstockkrebs und Schilddrüsenkrebs, die dominant erbliche Hypercholesterinämie oder die rezessiv erbliche Hämochromatose. In Deutschland werden Patienten mit diesen Krankheiten bisher nur unsystematisch und unvollständig erfasst. Wenn die genetische Diagnose nicht gestellt ist, können die Patienten nicht angemessen betreut werden.

siehe Kapitel 3

Im Gesundheitssystem sollten organisatorische Maßnahmen getroffen werden, um prädiktiv diagnostizierbare Krankheiten, die behandelbar sind, vor der Krankheitsmanifestation mit höherer Effizienz zu identifizieren, so dass die Betroffenen die Option zur Inanspruchnahme einer angemessenen ärztlichen Versorgung haben. Die Akademiengruppe empfiehlt, dass in Deutschland entsprechende Forschungsprogramme aufgelegt werden.

10. Die Diagnostik, Behandlung und langfristige Versorgung von Patienten mit genetisch bedingten und grundsätzlich behandelbaren Krankheiten sowie ihrer Familien erfordert spezielle Fachkenntnisse und eine sektorübergreifende Versorgung. Diese Strukturierung ist im föderalen und sektoralen Gesundheitssystem Deutschlands bisher nicht hinreichend gegeben.

siehe Kapitel 3, 5

Für die unter Nr. 9 beispielhaft genannten Krankheiten und weitere Krankheiten, bei denen für die Versorgung der betroffenen Personen besondere Fachkunde erforderlich ist, sollten mehr Fachärzte für Humangenetik weitergebildet, die genetische Kompetenz von Fachärzten der relevanten klinischen Gebiete verbessert und eine adäquate Anzahl interdisziplinärer und überregionaler Kompetenzzentren eingerichtet werden.

11. Die technologische Entwicklung der genetischen Analyseverfahren wird es in Zukunft in Analogie zum Neugeborenenenscreening ermöglichen, durch Reihenuntersuchungen das Risiko gesunder Personen für genetisch bedingte oder mitbedingte Krankheiten zu identifizieren, die behandelbar sind. Hierzu liegen erste Erfahrungen aus dem Ausland vor.

siehe Kapitel 3, 5

Die Akademiengruppe regt Forschungsprojekte an, um die Voraussetzungen und Kriterien zu ermitteln, die in Deutschland für eine Ausweitung des Angebots von genetischen Reihenuntersuchungen erfüllt sein müssen.

12. Gesunde Personen bzw. Paare können vor Eintritt einer Schwangerschaft zur Beurteilung des gesundheitlichen Risikos eigener Kinder besonders daran interessiert sein zu erfahren, ob sie Anlageträger für irgendeine rezessiv erbliche Krankheit sind, selbst wenn es in ihren Familien noch keinen Indexfall für eine derartige Krankheit gibt. Eine solche Heterozygotenuntersuchung stellt für unsere Gesellschaft eine neue Situation mit weitreichenden ethischen und sozialen Implikationen dar.

siehe Kapitel 5

Systematische Heterozygotenuntersuchungen im Hinblick auf gesundheitliche Risiken für die Kinder der untersuchten Personen sollten vorerst nur im Rahmen von Forschungsprojekten durchgeführt werden. Sie sollten eingebettet sein in eine medizinische, ethische und soziale Begleitforschung, um Erfahrungen über die persönlichen und gesellschaftlichen Auswirkungen zu gewinnen.

13. Bevor prädiktive genetische Diagnostik in das Gesundheitssystem integriert werden kann, müssen Belege für ihre Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit vorliegen. Dazu gehören der Patientennutzen, der sich aus der Diagnostik und der anknüpfenden Prävention und Versorgung ergibt, sowie die dazugehörigen Kosten.

siehe Kapitel 4, 5, 7

Parallel zur genetischen Grundlagenforschung sollten in wissenschaftlichen Begleitprojekten Belege, die die Wirksamkeit der prädiktiven genetischen Diagnostik prüfen und die Wirtschaftlichkeit berücksichtigen, erarbeitet werden.

14. Das Gendiagnostikgesetz stuft die Schweigepflicht gegenüber dem Patienten ohne Ausnahme höher ein als die ärztliche Fürsorgepflicht gegenüber den Verwandten, die unter Umständen ein hohes Risiko für eine behandelbare monogen bedingte Krankheit besitzen. Der Arzt hat

keine Möglichkeit zu überprüfen, ob die von einer genetischen Krankheit betroffene Person die Information und die ärztliche Empfehlung zu einer Beratung an ihre Verwandten weitergegeben hat. Der Arzt sollte im Einzelfall abwägen, welches der beiden Rechtsgüter höher einzustufen ist: die Schweigepflicht oder die Fürsorgepflicht.

siehe Kapitel 8, 9

In sehr konkreten Fällen und bei klarem medizinischem Nutzen sollte der Arzt erwägen, selber die Risikopersonen unter den Verwandten eines Patienten mit einer behandelbaren erblichen Krankheit in angemessener Weise auf ihr Risiko hinzuweisen und ihnen eine genetische Beratung anzuraten. Die Akademiengruppe empfiehlt, § 11 Abs. 3 GenDG in diesem Sinne zu modifizieren.

15. Das Gendiagnostikgesetz untersagt in § 15 Abs. 2 die vorgeburtliche Diagnostik des Embryo bzw. des Fetus auf eine Erkrankung, die „nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik erst nach Vollendung des 18. Lebensjahres ausbricht“. Die Formulierung des Gesetzes ist unverständlich. Es ist nicht sinnvoll, den Ausbruch einer Krankheit mit „dem allgemeinen Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik“ in Zusammenhang zu bringen. Oft lassen sich diskrete, klinisch noch nicht relevante Symptome einer späteren Krankheit bereits vor dem 18. Lebensjahr feststellen. Die Formulierung von § 15 Abs. 2 erweckt den Eindruck, der Gesetzgeber wollte eine vorgeburtliche genetische Untersuchung einer spät manifesten Krankheit nicht mehr untersagen, sobald es mit feineren Analysemethoden gelungen ist, das Auftreten der Krankheit sehr früh zu objektivieren. Es ist eine Erfahrung aus der genetischen Beratung, dass wegen des erhöhten Risikos für eine spät manifeste Krankheit vorgeburtliche genetische Untersuchungen von Schwangeren ohnehin nur selten gewünscht werden.

siehe Kapitel 3, 9

§ 15 Abs. 2 GenDG sollte wegen der unscharfen Definition des Erkrankungsalters gestrichen werden.

16. In § 12 Abs. 1 Nr. 1 schreibt das Gendiagnostikgesetz vor, dass die verantwortliche ärztliche Person die Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen grundsätzlich zehn Jahre nach der Untersuchung zu vernichten hat. Vor Ablauf der 10-Jahres-Frist kann allerdings nicht immer beurteilt werden, welche Bedeutung ein bestimmter genetischer Befund für die betroffene Person zu einem späteren Zeitpunkt haben kann. Genetische Befunde sind oft auch für Familienangehörige relevant. Sie wären, falls die früher erkrankte Person (Indexfall) verstorben ist, sogar unwiederbringlich verloren. Es ist im Übrigen eine wiederkehrende Erfahrung in der humangenetischen Praxis, dass früher untersuchte Personen oder ihre Familienangehörigen nicht selten noch jenseits von 10 Jahren ihren erhobenen genetischen Befund erfragen, weil sich neue Gesichtspunkte ergeben haben.

siehe Kapitel 9

Die Ergebnisse der genetischen Diagnostik sollten im Interesse der Ratsuchenden selbst und der Familienangehörigen wie bisher ohne eine konkrete Frist aufbewahrt werden dürfen.

Multifaktorielle Krankheiten

17. Die meisten der häufig auftretenden Erkrankungen, wie z. B. Diabetes mellitus, Hypertonie oder Arteriosklerose, entstehen durch ein komplexes Zusammenwirken von genetischen Faktoren und äußeren Einflüssen. Die Entstehung dieser multifaktoriellen Krankheiten kann durch genetische Faktoren nur zum Teil erklärt werden. Auch wenn eine Reihe von Genvarianten, die zum Krankheitsrisiko beitragen, schon bekannt sind, ist festzustellen, dass die wissenschaftlichen Voraussetzungen für eine valide prädiktive genetische Diagnostik gegenwärtig nicht erfüllt und die daraus resultierenden klinischen und gesundheitsökonomischen Konsequenzen noch nicht hinreichend geklärt sind.

siehe Kapitel 2, 3, 5

Die vollständige Sequenzierung des Genoms von gut definierten Patientengruppen mit genetisch komplexen Krankheiten im Vergleich mit gesunden Personen eröffnet die Möglichkeit, alle krankheitsrelevanten Unterschiede in der DNA-Sequenz zu identifizieren. Diese Forschungsstrategie kann die genetischen Beiträge zu multifaktoriellen Krankheiten aufdecken helfen. Die Schwierigkeit bei der Interpretation solcher, außerordentlich umfangreicher Datensätze besteht darin, krankheitsrelevante Unterschiede von irrelevanten Unterschieden abzugrenzen. Die Akademiengruppe empfiehlt, entsprechende systematische Forschungsprogramme in Deutschland verstärkt aufzulegen.

18. Von der Entdeckung einer Assoziation zwischen Genen und einer Erkrankung bis zur Verbesserung der Gesundheit („Translation“) ist es ein weiter Weg. Bevor eine breite Anwendung einer bestimmten prädiktiven genetischen Diagnostik angezeigt ist, muss für die in Frage stehende Krankheit eine effektive Prävention bzw. Therapie existieren und ein zuverlässiges Diagnoseverfahren entwickelt werden. Der Patient muss vor dem Test und nach Vorliegen des Ergebnisses sachgerecht beraten und das Ergebnis muss abgesichert werden. Für das gesamte Verfahren müssen ausreichende Fachkapazitäten vorhanden sein.

siehe Kapitel 5

Die Akademiengruppe empfiehlt, neben der Grundlagenforschung auch die translationale Forschung zu fördern. Darüber hinaus sollten medizinische Leitlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik entwickelt werden.

„Direct-to-Consumer“-Tests (DTC)

19. Genetische Tests, wie sie gegenwärtig direkt über das Internet angeboten werden – sogenannte DTC-Tests („Direct to Consumer“-Tests) –, haben größtenteils eine unsichere wissenschaftliche Grundlage und erfüllen in der Regel nicht die Anforderungen einer angemessenen genetischen Beratung. Das untersuchende Labor kann auch nicht überprüfen, ob die eingesandte DNA-Probe tatsächlich von der Person stammt, die den Untersuchungsauftrag erteilt hat.

siehe Kapitel 5

DTC-Tests („Direct to Consumer“-Tests) sollten nicht zugelassen werden, weil sie die Anforderungen an eine medizinisch und ethisch akzeptable prädiktive genetische Diagnostik nicht erfüllen.

20. Bei DTC-Tests bestehen die gleichen Gefahren wie bei der Werbung für verschreibungspflichtige Arzneimittel, die außerhalb der Fachkreise aus guten Gründen verboten ist.

siehe Kapitel 5

Wie für verschreibungspflichtige Arzneimittel sollte für prädiktive Gentests ein Werbeverbot gesetzlich verankert werden.

Information der Allgemeinheit und ärztliche Fortbildung

21. Die Möglichkeiten der genetischen Analyse werden in der Zukunft für eine zunehmende Zahl von Menschen Bedeutung erlangen, insbesondere im Hinblick auf die Krankheitsprävention.

siehe Kapitel 2, 3, 5

Die Bevölkerung sollte über die Möglichkeiten und Grenzen der genetischen Medizin einschließlich der prädiktiven genetischen Diagnostik fortlaufend sachlich informiert werden. Insbesondere in den Schulen sollten die neuen Erkenntnisse der Vererbungsforschung vermittelt werden.

22. Die Ärzte sind in der Vergangenheit in ihrer Aus- und Weiterbildung größtenteils nicht hinreichend mit der Bedeutung der Genetik in der Medizin vertraut gemacht worden. Der betreuende Arzt muss bei seinen Patienten jedoch familiäre Erkrankungsrisiken erkennen können.

siehe Kapitel 3, 5

Die Akademiengruppe empfiehlt, Ärzte durch spezielle Maßnahmen in der genetischen Medizin fortzubilden. Sie müssen in der Lage sein, Hochrisikopersonen für behandelbare erbliche Krankheiten zu erkennen und an Spezialisten zur Beratung, Diagnostik und Betreuung zu überweisen.

1 Einleitung

Die moderne Medizin ist bemüht, Krankheiten möglichst frühzeitig zu erkennen und bereits in der Anfangsphase zu behandeln oder ihre Manifestation ganz zu verhindern. Der Heilerfolg hängt zumeist von der richtigen Diagnose sowie der Verfügbarkeit einer wirksamen Therapie ab. In der Regel gilt: je früher desto besser. Die allgemeine Erziehung zu gesundheitsfördernder Lebensführung bis hin zu Unfallverhütung und Impfungen dient von vornherein der Krankheitsvermeidung und fällt unter die primäre Prävention. Die Früherkennung von behandelbaren Krankheiten und Krankheitsneigungen, die eine sekundäre Prävention ermöglicht, besitzt in der modernen Medizin eine hohe und wachsende Bedeutung.

Allgemeine Präventionsprogramme

Die Prävention von Krankheiten gilt für jeden Menschen. Auch die prädiktive genetische Diagnostik kann in Zukunft jeden Menschen betreffen.

Über alle Lebensphasen verteilt ist die sekundäre Prävention in unserem Gesundheitssystem – und in vielen anderen Ländern – geradezu programmatisch verwirklicht. Dazu gehören u. a.

1. Vorsorgeuntersuchungen in der Schwangerschaft,
2. die Reihenuntersuchung (Screening) auf behandelbare Krankheiten bei Neugeborenen,
3. klinisch-chemische Früherkennungs-

untersuchungen ab dem mittleren Lebensalter und

4. Früherkennungsuntersuchungen auf die häufigen Krebskrankheiten.

In Deutschland ist die Finanzierung dieser Verfahren im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung durch die Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses¹ geregelt. Sie basieren auf einer risikoadaptierten Früherkennung von Krankheiten und beruhen auf folgenden Aspekten:

1. Die zu untersuchenden Personen haben altersabhängig ein erhöhtes Risiko für die betreffenden Krankheiten.
2. Wenn rechtzeitig erkannt, existieren gute Möglichkeiten für eine Krankheitsprävention oder eine effektive Behandlung.

Schwangerschafts-Vorsorge: Vorsorgeuntersuchungen in der Schwangerschaft, die der Gesundheit von Mutter und Kind dienen – basierend auf den „Mutterschaftsrichtlinien“ –, sind für die präventive Medizin beispielhaft geworden. Dabei wird zwischen Screeninguntersuchungen durch Ultraschall und weiterführenden Untersuchungen unterschieden. Werden durch Screening z. B. „auffällige fetale Merkmale“ gefunden, dann können weiterführende Untersuchungen durch einen Spezialisten eingeleitet werden, um gegebenenfalls therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Die Konsequenz aus „auffälligen Merkmalen“ im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge kann jedoch auch ein Schwangerschaftsabbruch sein.

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/>.

Neugeborenencreening: Neugeborene werden in Form einer Reihenuntersuchung mit chemischen Analysemethoden auf 12 angeborene Stoffwechselkrankheiten untersucht. Hierzu wird dem Kind mit Einwilligung der Sorgeberechtigten eine geringe Menge Blut aus der Ferse entnommen. Jede einzelne der untersuchten Krankheiten ist selten. In der Summe findet man bei jedem tausendsten Neugeborenen eine Erkrankung, die unbehandelt zu einer schweren Entwicklungsstörung führen würde. Mit einer geeigneten, krankheitsspezifischen Therapie, sei es diätetisch oder medikamentös (z. B. bei Fehlen des Schilddrüsenhormons), entwickeln sich die Kinder normal. Außerdem wird ein Screening auf angeborene Hörstörungen durchgeführt. Die frühzeitige Behandlung der Gehörlosigkeit, für die heute effektive Methoden zur Verfügung stehen, ist für den Spracherwerb und die geistige Entwicklung des Kindes von entscheidender Bedeutung. Im Verlauf von Kindheit und Jugend sind weitere Untersuchungen vorgesehen, die in einem Untersuchungsheft für Kinder dokumentiert werden.

Klinisch-chemische Früherkennungsuntersuchungen: Ab dem 36. Lebensjahr können sich die gesetzlich Versicherten alle zwei Jahre einer ärztlichen Untersuchung sowie einer Analyse von Laborparametern im Hinblick auf Krankheiten von Herz und Kreislauf, der Niere sowie von Diabetes mellitus unterziehen („Gesundheits-Check“). Dadurch können klinisch noch unauffällige Personen frühzeitig überwacht und gegebenenfalls behandelt werden.

Krebsfrüherkennungsuntersuchungen: Die Prognose einiger, leider noch immer nicht aller, Krebserkrankungen ist umso besser, je früher sie erkannt und therapiert werden. Sie treten gehäuft in bestimmten Altersgruppen auf. Für die verbreiteten Organkarzinome werden daher in bestimmten Altersgruppen und Intervallen Früherkennungsuntersu-

chungen² empfohlen. Für deren Durchführung und die Maßnahmen nach einem auffälligen Befund existieren Leitlinien³ der in der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zusammengeschlossenen Fachgesellschaften, die fortlaufend weiterentwickelt werden.

Individuelle Vorsorge im familiären Kontext

An der Entstehung der meisten Krankheiten sind genetische Faktoren mehr oder weniger stark beteiligt. Diese Faktoren sind bisher nur zum Teil bekannt. Bei einer großen Zahl von Krankheiten, die nach den Mendelschen Gesetzen vererbt werden (sogenannte monogen erbliche Krankheiten), werden zu ihrer Diagnose genetische Methoden herangezogen. Auch für die Prädiktion stellen genetische Methoden ein medizinisch etabliertes Verfahren dar. Dies gilt z. B. für erblichen Brust-/Eierstockkrebs und die verschiedenen Formen von erblichem Darmkrebs. Für Anlageträger kann eine prädiktive genetische Diagnostik eventuell in Form eines sogenannten Kaskadenscreening (siehe Kapitel 6) in Betracht kommen: Beginnend mit dem Indexpatienten kann jeder Genträger in einer Familie Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen bei dessen erstgradigen Verwandten sein. Das Gendiagnostikgesetz schreibt vor, mit der Rat suchenden Person die Vor- und Nachteile einer solchen Diagnostik im Rahmen einer genetischen Beratung zu besprechen, um mit ihr und der Familie eine adäquate Entscheidung zu ermöglichen.

2 Deutsche Krebsgesellschaft: Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen http://www.g-ba.de/downloads/62-492-410/RL_KFU_2009-10-15.pdf. Übersicht in: http://www.krebsgesellschaft.de/re_krebsfrueherkennungsuntersuchungen_mann,59012.html sowie http://www.krebsgesellschaft.de/re_krebsfrueherkennungsuntersuchungen_frau,59013.html

3 AWMF <http://leitlinien.net/>.

Nach der Geburt eines Kindes mit einer genetisch bedingten Krankheit oder nach einer anderweitigen Auffälligkeit in der Familie kann die genetische Beratung den Familienmitgliedern die medizinischen Informationen zu einer eigenen Entscheidung über die weitere Familienplanung liefern. Dazu kann auch die Untersuchung auf Anlageträgerschaft für eine rezessive Krankheit gehören, die bei dem Verwandten einer Rat suchenden Person aufgetreten ist.

Das Gendiagnostikgesetz vom 31. Juli 2009

Die zunehmenden Möglichkeiten der genetischen Diagnostik versprechen Erkenntnisgewinne, die manche Menschen faszinieren, andere aber auch beunruhigen. Nach Beratungen im Deutschen Bundestag, die sich über drei Legislaturperioden erstreckt haben, ist am 31. Juli 2009 das Gebiet der genetischen Diagnostik gesetzlich geregelt worden.⁴ Das Gendiagnostikgesetz ist am 1. Februar 2010 in Kraft getreten. Es hat auch für die prädiktive genetische Diagnostik Bedeutung (siehe Kapitel 9). Die hier vorgelegte Stellungnahme geht daher auch auf die einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen ein. Für einige von ihnen werden Novellierungsvorschläge unterbreitet.

Die Zukunft genetischer Untersuchungen – zwischen Hoffnungen und Sorgen

Die Methoden der genetischen Analyse haben sich in jüngster Zeit rasant fortentwickelt. Für die wissenschaftliche Bearbeitung der in der Bevölkerung häufigen Merkmale und Krankheiten (sogenannte Volkskrankheiten),

die nicht einem monogenen Vererbungsmodell folgen, werden moderne Methoden der genetischen Analyse seit einigen Jahren immer konsequenter eingesetzt. In naher Zukunft wird es sehr wahrscheinlich möglich sein, das gesamte Genom eines einzelnen Menschen technisch zuverlässig und zu vergleichsweise geringen Kosten zu sequenzieren („1000-Dollar-Genom“). Es besteht die Hoffnung, dass auch die genetischen Grundlagen der genetisch komplexen Krankheiten allmählich besser verstanden werden und sich eventuell dadurch neue Behandlungsmöglichkeiten ergeben.

Es bleibt jedoch zu klären, inwieweit es gelingt, konkrete Beziehungen zwischen genetischen Varianten und Krankheiten bzw. Krankheitsdispositionen aufzudecken und somit Zusammenhänge zwischen Genotyp und Phänotyp herzustellen. Wenn ein Zusammenhang hinreichend groß ist, dann kann man Krankheitsneigungen prädiktiv diagnostizieren und – sofern Therapien zur Verfügung stehen – rechtzeitig behandeln. Die Genetik könnte der sekundären Prävention neue Möglichkeiten eröffnen. Die Wirksamkeit der Verfahren muss jedoch empirisch validiert sein und auch die Kosten sind in den Blick zu nehmen.

Das Problem ist jedoch sehr komplex. Mit der Entschlüsselung bzw. Sequenzierung großer Anteile eines individuellen Genoms werden auch Informationen über die Disposition für solche Merkmale und Krankheiten aufgedeckt, nach denen die untersuchte Person nicht gefragt hat. Die Begründung zu § 9 des Gendiagnostikgesetzes verwendet dafür treffend den Begriff „Überschussinformation“. Darunter könnten sich Informationen zu Dispositionen für unheilbare Krankheiten befinden, und es werden sich Auffälligkeiten ergeben, die nicht interpretierbar sind. Dies alles könnte zu einer erheblichen Belastung für den Einzelnen führen.

Die Sorge ist verbreitet, insbesondere in den Selbsthilfegruppen für Patienten mit ge-

⁴ Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) 2009.

netischen Krankheiten, dass die kommenden Möglichkeiten genetischer Methoden einer „Genetisierung“ der Gesellschaft Tür und Tor öffnen. Bereits jetzt werden über das Internet genetische Untersuchungen von Speichelproben am Medizinsystem vorbei angeboten („Direct to Consumer Genetic-Testing“). Dies wirft Probleme der adäquaten Indikation zur Untersuchung, der Qualitätskontrolle und der Interpretation der erhaltenen Befunde auf.

Genetische Untersuchungen sind mit Wertfragen verbunden. Es fällt der Allgemeinheit und vielfach auch der Politik schwer, sich angesichts des raschen Fortgangs der Entwicklung ein vernünftiges Urteil zu bilden, zumal Wissenschaftler, Ärzte und Medien Ergebnisse und Methoden in der Öffentlichkeit unterschiedlich interpretieren, falsche Hoffnungen wecken oder Ängste schüren. Es ist jedoch wichtig, dass die Bevölkerung und die politisch Verantwortlichen adäquat informiert werden. Das nachfolgende Dokument soll dazu als kritische Stellungnahme zum gesamten Problemkreis der prädiktiven genetischen Diagnostik einen Beitrag leisten.

2 Genetische und epigenetische Grundlagen von Gesundheit und Krankheit

Ziel dieses Kapitels ist es, den wissenschaftlichen Denkrahmen vorzustellen, der nach heutigem Wissensstand als Grundlage von Entscheidungen für eine prädiktive genetische Diagnostik dienen kann.⁵ Während nahezu jeder Erwachsene eine gewisse Vorstellung mit dem Wissenschaftsgebiet Genetik verbindet, hat das Gebiet der Epigenetik kaum Eingang in den Biologieunterricht an Schulen gefunden. Sowohl genetische als auch epigenetische Konzepte und Befunde sind jedoch für ein angemessenes Verständnis einer prädiktiven genetischen Diagnostik, ihrer möglichen Erfolge und ihrer Grenzen bei der Gesunderhaltung von Menschen unverzichtbar.

Einführung

Das Ziel einer prädiktiven genetischen Diagnostik und einer darauf aufbauenden individualisierten Medizin (engl.: „personalised medicine“) besteht darin, Menschen zu helfen, gesund zu bleiben, die Gesundheit zurückzuerlangen oder wenigstens die Krankheitsfolgen zu mildern. Sie unterliegt den weithin akzeptierten und vielfach festgeschriebenen ethischen Prinzipien der Medizin. Die spezifische Geschichte der Humangenetik in Deutschland zur Zeit des Nationalsozialismus hat gezeigt, wohin die Verletzung dieser Prinzipien führen kann. Die heutige eindeutige Ablehnung jedweder eugenischer Zielsetzungen kommt unter anderem in dem Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik

zum Ausdruck.⁶

Die Vorstellung der Eugeniker im frühen 20. Jahrhundert beruhte nicht zuletzt auf der Unkenntnis der Komplexität genetischer Mechanismen. In der Sichtweise des Mendelistischen Denkrahmens vieler damaliger Genetiker wurden Gene als jeweils für sich wirksame Einheiten angesehen, die bestimmte phänotypische Merkmale steuern. Die Tatsache, dass individuelle Gene vielfältige (pleiotrope) Wirkungen auf den Bau und die Funktion eines Organismus (Phänotyp) haben können, wurde zwar schon früh erkannt, doch wurde die Bedeutung pleiotroper Genwirkungen und das Ausmaß der in genetischen Netzwerken vorhandenen, funktionellen Redundanz lange unterschätzt. Durch die jüngsten Entdeckungen epigenetischer Einflüsse hat sich das Wissen um die Komplexität der Beziehungen zwischen Genotyp und Phänotyp nochmals in ungeahnter Weise verstärkt.⁷

„Die Genetik wird einen realen Einfluss auf unser aller Leben haben – und noch stärker auf das Leben unserer Kinder. Sie wird die Diagnose, Prävention und Behandlung der meisten, wenn nicht aller menschlichen Krankheiten revolutionieren“, meinte US-Präsident Bill Clinton im Juni 2000 anlässlich des vorläufigen Abschlusses des internationalen Humangenomprojekts,⁸ des größten biologisch-medizinischen Forschungsvorhabens überhaupt. Tatsächlich gewinnt die genetische

5 Müller-Röber B et al. (2009).

6 Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (2007) Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. http://www.medgenetik.de/sonderdruck/2007_gfh_positionspapier.pdf.

7 Cremer T (2010).

8 Humangenomprojekt: www.genome.gov/10001356.

Diagnostik eine immer größere Bedeutung.

Während die erstmalige Bestimmung der Basensequenz des menschlichen Erbguts mit seinen 3,2 Milliarden Bausteinen etwa 3 Milliarden US \$ kostete, lassen sich durch die neuen Sequenziersysteme die Analysezeiten und die Kosten drastisch verringern, so dass es bereits in wenigen Jahren möglich sein sollte, das Genom eines Individuums für 1000 US \$ oder sogar weniger zu sequenzieren. Nimmt man hinzu, dass es kaum eine Krankheit gibt, an der Erbanlagen nicht beteiligt sind, wird die Diagnostik auf DNA-Ebene zukünftig ein wichtiger Baustein einer individualisierten Medizin sein. Die Entstehung von Krankheiten (Pathogenese) kann dabei nicht auf die Veränderung von Genen allein reduziert werden. Ebenso wichtig sind die zunehmenden Möglichkeiten einer molekularen Diagnostik auf der Ebene der Proteine und der Moleküle des Stoffwechsels sowie die Erfassung der Umweltfaktoren, die für die Auslösung und den Verlauf einer bestimmten multifaktoriellen Erkrankung relevant sind.

Genetische Information

Die Desoxyribonukleinsäure (DNS oder im englischen Sprachraum DNA) als Träger der über die Generationen vererbaren genetischen Information befindet sich mit Ausnahme der mitochondrialen DNA in den Chromosomen des Zellkerns. Der Mensch besitzt in den Zellkernen aller normalen Körperzellen 2 mal 23 Chromosomen, davon zwei Geschlechtschromosomen. Das männliche Geschlecht hat die Geschlechtschromosomen X und Y, das weibliche zwei X-Chromosomen. Die übrigen Chromosomen werden unter dem Begriff Autosomen zusammengefasst. Jedes Chromosom enthält eine fadenförmige DNA, die aus zwei wie eine Doppelhelix umeinander gewundenen Ketten aufgebaut ist. Die gesamte DNA, die ein Mensch von beiden Eltern erhal-

ten hat, enthält etwa 3,2 Milliarden Bausteine. Jeder Baustein besteht aus einem Zuckermolekül, einem Phosphatmolekül und einer der vier DNA-Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin. Jedes Adenin in einer der beiden Ketten ist chemisch mit einem gegenüberliegenden Thymin in der anderen Kette gepaart, jedes Guanin mit einem Cytosin. Mit Ausnahme von Erbanlagen auf den Geschlechtschromosomen des Mannes sind alle in der DNA kodierten, genetischen Informationen bei jedem Menschen doppelt vorhanden. Die DNA liegt jedoch nicht nackt vor, sondern bildet mit vielen Proteinen eine äußerst komplexe Struktur, das Chromatin. Untersuchungen der letzten Jahre haben deutlich gemacht, dass nicht allein die DNA sondern das Chromatin insgesamt Träger vererbbarer Informationen ist.

Im Genom einer menschlichen Zelle sind etwa 25.000 Gene vorhanden, deren DNA-Basensequenz für die Bildung spezifischer Proteine benötigt wird. Diese Gene können mit einem riesigen Orchester verglichen werden, das in jeder Zelle vorhanden ist. Dieses „Gen-Orchester“ scheint ohne einen Dirigenten seine zelltypspezifische Musik zu spielen. Darüber hinaus gibt es viele DNA-Abschnitte, die nicht für Proteine kodieren und regulatorische Funktionen haben. Auch Moleküle, die von Nachbarzellen oder sogar weit entfernten Zellgruppen des Körpers produziert werden, und nicht zuletzt auch viele Umwelteinflüsse, spielen eine wesentliche regulatorische Rolle. In der Summe resultiert ein auf die Notwendigkeiten der einzelnen Gewebe und des gesamten Organismus abgestimmtes Genexpressionsmuster der Billionen Zellen eines menschlichen Körpers. Im Bild des Orchesters ist es die aufeinander abgestimmte „Gen-Musik“ dieser Zellen.

Die Veränderung eines Gens ist nur eine Komponente in diesem komplexen System, wobei die Stoffwechsellage als Reaktion auf genetische Veränderungen von Individuum zu Individuum sehr variabel sein kann. Am

Beispiel der Erforschung des menschlichen Genoms lässt sich gut zeigen, wie einerseits durch reduktionistische Vorgehensweise ein Einblick in die Komplexität der Beziehungen zwischen Genen und normalen oder pathologischen körperlichen Merkmalen gelingt, wie eng andererseits aber damit Begriffs- und Theoriebildung verwoben sind. Nachdem man Anfang des 20. Jahrhunderts entdeckt hatte, dass es auch beim Menschen Merkmale bzw. Krankheiten gibt, die nach Mendelschen Gesetzmäßigkeiten vererbt werden, hat man diese Erkenntnis sehr bald auf die Vererbung aller möglicher Merkmale verallgemeinert und dabei ein Gen mit einem Phän gleich gesetzt. Selbst dann, wenn die empirischen Befunde nicht mit einem einfachen Erbgang vereinbar waren, hat man vielfach mit Hypothesen versucht, die Gültigkeit eines monogenen Erbgangs zu retten. Tatsächlich lässt sich die Bedeutung eines einzelnen Gens am einfachsten dann erschließen, wenn es durch eine Mutation spontan abgewandelt ist und zu einer veränderten Merkmalsbildung führt. Auf diese Weise lässt sich die Wirkung des veränderten Gens vor dem Hintergrund aller übrigen Gene analysieren.

Schon bei Gregor Mendels bahnbrechenden Kreuzungsexperimenten mit Erbsenpflanzen in der Mitte des 19. Jahrhunderts erwies sich beispielsweise die gelbe oder grüne Farbe einer Erbse als genetisch eindeutig festgelegt. Ein für diese Farbgebung in zwei Kopien – wie alle menschlichen Gene auch – vorhandenes Gen kommt in zwei Modifikationen (Allelen) vor. Damit eine gelbe Erbse entsteht, genügt ein Allel für diese Farbe, auch dann, wenn das zweite Allel die grüne Farbe bewirkt. Mendel nannte diesen Erbgang dominant. Um eine grüne Erbse hervorzubringen, ist es erforderlich, dass beide Allele die grüne Farbe bewirken. Der Genotyp für die beiden hier betrachteten Genkopien ist homozygot, wenn beide Kopien identisch sind und heterozygot, wenn sich die beiden Kopien unterscheiden. Um-

welteinflüsse, etwa das Düngen und Gießen, spielen keine Rolle. Auch beim Menschen gibt es eine große Zahl Mendelscher Krankheiten, deren Vererbung sich ebenso als rein genetisch determiniert herausgestellt hat wie die Farbgebung der Erbsen. Dieser an einzelnen Beispielen darstellbare kausale Zusammenhang zwischen dem Genotyp und dem Phänotyp, also der Auswirkung auf bestimmte sichtbare oder messbare Merkmale, verleitet jedoch dazu, dass man mehr zu wissen glaubt, als man tatsächlich weiß. Die bisherigen Diskussionen über die Auswirkungen des Genomprojektes auf die Diagnostik (Schlagwort: „der gläserne Mensch“) zeigen, dass diese Vorstellungen immer noch existieren.

Die Bedeutung monogener Merkmale

Seit die zuerst von Gregor Mendel⁹ formulierten Vererbungsregeln am Beginn des 20. Jahrhunderts wiederentdeckt worden sind, haben monogen bedingte Merkmale für die Genomforschung im Allgemeinen und für die Human-genetik im Besonderen eine bedeutende Rolle gespielt. Der einfache, d. h. dominant oder rezessiv erbliche, Vererbungsmodus eines Merkmals weist nachdrücklich auf eine spezifische genetische Ursache hin. Liegt die relevante Erbanlage auf einem der 22 menschlichen Autosomen, dann wird der Erbgang als autosomal bezeichnet. Ein Merkmal ist dann autosomal dominant erblich, wenn ein Allel bzw. eine Mutation in einem der beiden homologen Gene, die am jeweils gleichen Ort eines paarig vorhandenen, homologen Autosoms lokalisiert sind, zur phänotypischen Manifestation ausreicht (Mendels Beispiel der gelben Erbsen). Es ist autosomal rezessiv erblich, wenn beide homologen Gene verändert (mutiert) sein müssen, damit es zur phänotypischen Mani-

⁹ Mendel GJ (1866).

festation kommt (Mendels Beispiel der grünen Erbsen). Wie bereits erwähnt, bezeichnet man den genetischen Status (homo- oder heterozygot) an einem bestimmten Genort als Genotyp. Eine dominante Genmodifikation wird von ihren Trägern unabhängig vom Geschlecht durchschnittlich an die Hälfte ihrer Kinder weitergegeben. Sie lässt sich in betroffenen Familien typischerweise anhand des deutlich abweichenden Phänotyps der Träger über die Generationen verfolgen. Ein rezessiv erbliches Merkmal zeigt sich in einer Familie typischerweise bei Geschwistern, die homozygot im Hinblick auf die für die Merkmalsentstehung erforderlichen beiden homologen Gene sind. Heterozygote Eltern, die Träger eines normalen und eines veränderten Gens sind, sind dagegen phänotypisch meist unauffällig, jedoch bei genauer Untersuchung eventuell erkennbar. Der Begriff der mendelnd erblichen Krankheit für monogen bedingte Erkrankungen, bei denen die zugrunde liegenden Gene nach Mendelschen Regeln vererbt werden, ist fest etabliert. Bei aller sprachlichen Verkürzung darf jedoch nicht vergessen werden, dass nicht phänotypische Merkmale sondern Gene vererbt werden und dass der Genotyp den krankhaften Phänotyp bei vielen monogen bedingten Krankheiten nicht notwendig determiniert. Aus Familienbeobachtungen ist lange bekannt, dass nicht jeder veränderte Genotyp sich entsprechend dem Mendelschen Vererbungsmodell auch phänotypisch ausprägen muss. Dies gilt besonders beim dominanten Erbgang. Man spricht dann von herabgesetzter Penetranz. Auch die Expressivität, darunter versteht man die phänotypische Ausprägung und den Schweregrad einer monogen erblichen Krankheit, kann bei betroffenen Individuen sehr unterschiedlich sein, selbst wenn die gleiche Mutation verantwortlich ist. Dies kann darauf beruhen, dass verschiedene Allele anderer Gene und/oder Umweltfaktoren die Wirkung des mutierten, für die Krankheitsentstehung entscheidenden Hauptgens in unter-

schiedlicher Weise beeinflussen.

Dringend zu warnen ist vor einem leichtfertigen Gebrauch von unwissenschaftlichen Ausdrücken wie „gesunde“ oder „kranke“, „gute“ oder „schlechte“ Gene. An einem bestimmten Genort vorkommende Allele können in Abhängigkeit von den Umwelteinflüssen vorteilhafte oder nachteilige phänotypische Wirkungen haben. So stellte z. B. die Fähigkeit, Milch und den darin befindlichen Milchzucker als Kind und Erwachsener zu sich zu nehmen (Laktosetoleranz), einen evolutiven Vorteil bei der Besiedlung sonnenärmerer Regionen dar (infolge erhöhter Kalziumaufnahme und besseren Knochenaufbaus). Überall auf der Welt können Säuglinge die in der Muttermilch vorhandene Laktose verdauen. Nach dem Abstillen entwickeln die Kinder jedoch in vielen Gebieten der Erde eine Laktose-Intoleranz. Die Ursache dafür besteht in der Inaktivierung eines Gens, das für ein Enzym kodiert, welches für den Laktoseabbau erforderlich ist. Nehmen diese Personen weiter Milch zu sich, kommt es u. a. zu schweren Koliken, da jetzt die Bakterien des Dickdarms den Milchzucker vergären. Das heißt, Träger des normalen Gens haben unter diesen Umweltbedingungen einen gesundheitlichen Nachteil. Wie ein bestimmtes Allel sich auf die Gesundheit auswirkt, kann aber auch vom Vorhandensein des zweiten Allels am gleichen Genort und vom Vorhandensein weiterer Allele an anderen Genorten abhängig sein. Die Nutzen-Risiko-Einschätzung eines Allels darf daher nicht isoliert erfolgen, sondern nur im Kontext der einmaligen Kombination aller Erbanlagen eines Individuums und seiner besonderen Umwelt. Die Vielfalt menschlicher Genotypen ist ein hoher Wert, denn sie ermöglicht die Anpassung an unterschiedliche Umweltbedingungen.

In der Geschichte der Humangenetik spielte der einfache Erbgang während der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts, als die Bedeutung der DNA als chemisch-physikalische Grundlage der Vererbung noch nicht erkannt

war, eine besondere Rolle. Die Veränderung körperlicher (phänotypischer) Merkmale gestattete einen ersten Einblick in die „black box“ der Vererbung. Tausende monogen bedingte Krankheiten wurden auf Grund ihres besonderen Phänotyps und Erbgangs abgegrenzt und seit 1966 von dem Humangenetiker Victor McKusick enzyklopädisch gesammelt.¹⁰ Die meisten dieser Krankheiten sind auf Mutationen in Genen zurückzuführen, die für bestimmte Proteine kodieren. Beispiele sind Zystische Fibrose (Mukoviszidose) und spinale Muskelatrophie (beide autosomal rezessiv erblich), Huntingtonsche Krankheit und Marfan-Syndrom (beide autosomal dominant erblich), Hämophilie A sowie Muskeldystrophie Duchenne (beide X-chromosomal rezessiv erblich). Die mutationsbedingte Veränderung der DNA-Basensequenz eines solchen Gens bedingt eine Veränderung der Aminosäuresequenz des von diesem Gen kodierten Proteins. Es gibt aber auch andere Mutationsmechanismen, die dazu führen, dass Gene in manchen Geweben oder Entwicklungsstadien in RNA-Moleküle umgeschrieben werden, die selber funktionelle Relevanz besitzen, also nicht in Proteine übersetzt werden (z.B. die Gruppe der microRNA). Außerdem kann durch unterschiedliche Weiterverarbeitung auf RNA-Niveau (alternatives Spleißen) aus einem Gen eine Vielzahl von Proteinen mit unterschiedlicher Funktion entstehen. Störungen in diesem System können ebenso an der Entstehung von Krankheiten beteiligt sein.

Im Rahmen des Humangenomprojekts wurde die DNA-Basenabfolge des menschlichen Genoms nahezu vollständig entschlüsselt. Dabei wurden bislang mehr als 2.000 Gene identifiziert, deren Mutationen zu insgesamt etwa 3.500 monogen bedingten Krankheiten führen, von denen die meisten selten sind (Häufigkeit weniger als 1:2.000). In diesen Fällen sind die Voraussetzungen

für eine Diagnostik der die Krankheiten verursachenden Mutationen gegeben. Insgesamt sind 3-4 % der Geborenen von einer monogen bedingten Krankheit betroffen.¹¹ Die große Mehrzahl dieser Krankheiten manifestiert sich im Kindesalter. Die übrigen manifestieren sich erst im späteren Leben, manchmal erst mehrere Jahrzehnte nach der Geburt.

Multifaktorielle (genetisch komplexe) Krankheiten

In der Bevölkerung häufige Krankheiten (sogenannte Volkskrankheiten, wie z. B. Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf Erkrankungen, Allergien, seelische Krankheiten) unterscheiden sich von den monogen bedingten Krankheiten dadurch, dass sie zwar eine gewisse familiäre Häufung aufweisen, aber keinem klaren Erbgang folgen. Die Krankheitsausprägung wie Manifestationsalter und Krankheitsschwere sind sehr variabel. Sie beruhen auf dem Zusammenwirken erblicher und umweltbedingter Faktoren. Die meisten dieser Krankheiten kommen vermutlich durch unterschiedliche genetische Mechanismen zustande.

Das auf Archibald Garrod¹² zurückgehende Konzept der „biochemischen (heute würden wir sagen ‚genetischen‘) Individualität“ begreift Krankheit nicht einfach als Gegensatz zu Gesundheit, sondern als Störung eines homöostatischen, d. h. eines sich selbst regulierenden Netzwerkes, welches das Ergebnis eines langen evolutionären Prozesses ist. Dieses Netzwerk stellt ein stark gepuffertes System dar, das nachteilige Auswirkungen kompensieren kann. Veränderungen einzelner Gene betreffen nur einzelne Komponenten des Systems. Entsprechend variabel ist die individuelle Re-

¹⁰ McKusick VA (1966-1998).

¹¹ EURORDIS (2005) Rare diseases: understanding this public health priority. http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf.

¹² Garrod AE (1908).

aktion auf derartige Veränderungen.¹³

Bei vielen multifaktoriellen Krankheiten sind jedoch monogen bedingte Subtypen bekannt. Am einzelnen Erkrankten ist der besondere genetische Sachverhalt meist nicht erkennbar. Nur auf Grund der Familienkonstellation kann für den Arzt der Verdacht aufkommen. Beispiele sind die dominant erblichen Formen von Brust- und Darmkrebs, die dominant erbliche Form der Alzheimerschen Krankheit und die dominant erbliche Form der Hypercholesterinämie. In diesen Fällen repräsentieren die monogen bedingten Formen einen kleinen Teil der überwiegend multifaktoriell bedingten Krankheiten; diese sind genetisch komplex.

Die genetische Individualität eines Menschen ist z. B. eine mögliche Erklärung für die unterschiedliche Anfälligkeit gegenüber Infektionserregern oder Zivilisationskrankheiten und für die individuell unterschiedliche Reaktion auf die Einnahme bestimmter Medikamente. In Kenntnis einer genetischen Disposition kann eine Krankheitsmanifestation oftmals durch geeignete präventive Maßnahmen abgemildert, zeitlich verschoben oder ganz vermieden werden. Man kann davon ausgehen, dass jeder Mensch unterschiedlich starke genetische Dispositionen für mehrere multifaktoriell bedingte Krankheiten in seinem Erbgut aufweist.

In den letzten Jahren hat die Zahl der identifizierten genetischen Varianten, die zu verschiedenen multifaktoriellen Krankheiten disponieren, deutlich zugenommen. Es wird aber noch beträchtliche Zeit dauern, bis ihr genetisches Bedingungsgefüge und ihre klinische Relevanz aufgeklärt sind. Die genetische Komplexität der multifaktoriellen Krankheiten stellt im Vergleich zu monogen bedingten Krankheiten wesentlich höhere Anforderungen an die genetische Analyse.

Berücksichtigt man die außerordentlichen

technischen Fortschritte bei der DNA-Sequenzierung, dann ist es absehbar, dass durch Sequenzierung vollständiger Genome von Kollektiven mit genetisch komplexen Krankheiten und durch den Vergleich mit geeigneten Kontrollgruppen die Möglichkeit eröffnet wird, alle krankheitsrelevanten Unterschiede in der DNA-Sequenz zu identifizieren. Diese Forschungsstrategie kann die genetischen Beiträge zu multifaktoriellen Krankheiten aufdecken helfen. Die Schwierigkeit bei der Interpretation solcher, außerordentlich umfangreicher Datensätze besteht darin, krankheitsrelevante Unterschiede von irrelevanten Unterschieden abzugrenzen.

Mit der neuen Sequenzertechnologie sind die Genome einiger gesunder Personen komplett sequenziert worden, wobei jede Person anscheinend eine größere Anzahl krankheitsrelevanter Mutationen („deleterious mutations“), meist in heterozygoter Form, trägt.¹⁴ Die Verortung der Varianten bzw. Mutationen im Genom, ihre funktionellen Auswirkungen und ihre Häufigkeit in der Bevölkerung machen das Gesamtbild immer komplizierter.¹⁵ Gegenwärtig werden unter Führung des englischen Sanger-Wellcome-Zentrums die Genome von 1.000 gesunden Personen aus verschiedenen ethnischen Gruppen der Welt komplett sequenziert („1000 Genom-Projekt“), um die Genomvariabilität unter Gesunden zu erfassen.

Eine der größten Aufgaben wird es sein, die pathogenetisch wichtigen Sequenzveränderungen von den vielen funktionell unbedeutenden Varianten zu unterscheiden. Im Hinblick auf die Krankheitsforschung kommt der Verfügbarkeit großer Kohorten klinisch gut charakterisierter Patienten (und Kontrollpersonen) große Bedeutung zu.

¹³ Cremer T (2010).

¹⁴ Chun S, Fay JC (2009).

¹⁵ Cooper DN et al. (2010).

Zur Rolle von Genom, Epigenom und Umwelt bei der individuellen Entwicklung von Menschen, der Erhaltung ihrer Gesundheit und der Entstehung von Krankheiten^{16, 17}

Die Entwicklung eines jeden Menschen, seine Gesundheit und die Entstehung von Krankheiten sind phänotypischer Ausdruck von Wechselwirkungen zwischen allen seinen Erbanlagen (Genom), der Verpackung und Anordnung der Erbanlagen im Chromatin des Zellkerns (Epigenom) und von Umweltbedingungen. Als Zeitpunkt für den Beginn der Entwicklung eines Menschen gilt allgemein der Abschluss der Befruchtung der Eizelle mit der Vereinigung der beiden elterlichen Genome. Da alle Körperzellen letztlich durch wiederholte Zellteilung (Mitose) aus der befruchteten Eizelle (Zygote) hervorgehen, enthalten sie (mit wenigen Ausnahmen) auch alle das gleiche Genom, d. h. die gesamte DNA hat in jeder Zelle dieselbe Basensequenz. Daraus ergibt sich, dass eine molekulargenetische Diagnostik im Prinzip an jeder Körperzelle und zu jedem Zeitpunkt der Entwicklung vorgenommen werden kann, also auch lange vor der Geburt (pränatale Diagnostik) oder im Laufe des Lebens Jahrzehnte vor der Manifestation einer Krankheit (prädiktive Diagnostik).

Der britische Biologe Conrad Hal Waddington hat Mitte des letzten Jahrhunderts die Genetik in die Embryologie eingeführt und das Gebiet der Epigenetik begründet.¹⁸ Der von ihm geprägte Begriff „epigenetics“ ist eine Fusion der Wörter „epigenesis“ und „genetics“. Waddington definierte die Epigenetik als das Studium der Wechselwirkungen zwischen den Genen, ihren Produkten und äußeren Faktoren, die den Phänotyp erzeugen. Er

verstand den sich entwickelnden Organismus als ein sich selbst organisierendes System, das sich durch Robustheit (Waddington sprach von Kanalisation) und Plastizität auszeichnet. Robustheit und Plastizität bedeuten, dass sich die Entwicklungsbahn einer Zelle oder eines Organismus bei kleineren Störungen nicht ändert, wohl aber durch die Einwirkung bestimmter Einflüsse während empfindlicher Entwicklungsstadien.

Obwohl das Gebiet der Epigenetik schon 70 Jahre alt ist, hat es erst in den letzten 20 bis 30 Jahren einen Durchbruch erlebt. Dies ist hauptsächlich durch die Fortschritte in der Molekularbiologie und –genetik möglich geworden. Heute wissen wir, dass sich Zellen verschiedener Gewebe und Entwicklungsstadien unter anderem in der quantitativen und qualitativen Expression zahlreicher Gene unterscheiden. Während in einer bestimmten Zelle zu einem bestimmten Zeitpunkt bestimmte Gene aktiv sind, sind andere Gene stillgelegt. Der Aktivitätszustand von Genen wird durch Methylierung von Cytosin in der DNA und enzymatische Modifikation (Acetylierung, Methylierung, Phosphorylierung) von Histonproteinen, um die die DNA gewickelt ist, bestimmt. Diese Muster können über mehrere Zellteilungen hinweg stabil sein (Kanalisation), sind aber auch im Prinzip veränderbar (Plastizität). Die Veränderbarkeit dieser Muster zeigt sich eindrucksvoll bei der Reprogrammierung des Genoms einer differenzierten Zelle durch Zellkerntransfer in eine entkernte Eizelle (Klonschaf Dolly) oder durch Transfektion mit Pluripotenzfaktoren („induced pluripotent stem cells, iPS). Durch die Reprogrammierung lassen sich totipotente bzw. pluripotente Zellen herstellen.

Die Chromatinmarkierung durch Methyltransferasen und andere Enzyme ist ein Beispiel für die von Waddington postulierten Wechselwirkungen zwischen Genen und Genprodukten, stellt aber nur eines von vier epigenetischen Systemen dar. Weitere Systeme

¹⁶ Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (2009).

¹⁷ Sperling K (1999).

¹⁸ Waddington CH (1966).

sind regulatorische RNAs, autoregulatorische Rückkopplungsschleifen („feedback loops“) und sich selbst aufrechterhaltende Strukturen. Allen vier Systemen ist gemeinsam, dass sie in verschiedenen, metastabilen Zuständen existieren können.

Welche Bedeutung hat die Epigenetik für die menschliche Entwicklung und ihrer Störungen? Es gibt zahlreiche epidemiologische Studien, die die Bedeutung prä- und postnataler Ereignisse für das spätere Leben belegen. Barker hat als erster gefunden, dass niedriges Geburtsgewicht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Störungen im Alter korreliert ist.¹⁹ Diese und ähnliche Beobachtungen werden unter dem Stichwort „fetal origin of adult disease“ zusammengefasst. Die Hypothese besagt, dass ungünstige Einflüsse während der vorgeburtlichen Entwicklung und der frühen Kindheit zu dauerhaften Veränderungen in der Genexpression, der Zellzahl eines Gewebes, der Rezeptordichte auf einer Zelle, der Physiologie und des Metabolismus eines Menschen führen können, so dass ein erhöhtes Risiko für Alterskrankheiten besteht. Zu den ungünstigen Einflüssen zählen ein Unter- und ein Überangebot an Nährstoffen sowie Stresshormone während der Schwangerschaft. In der frühen Kindheit sind es eine falsche Ernährung sowie Vernachlässigung durch die Eltern. Diese Zusammenhänge sind nicht neu; neu ist aber, dass die molekulare Epigenetik nun in der Lage ist, die genetischen und zellulären Mechanismen dieser Prägung zu verstehen. Umstritten ist, ob sich beim Menschen solche Prägungen auch von einer Generation auf die nächste Generation vererben können.

Die Bedeutung genetischer und epigenetischer Einflüsse für die Krankheitsentstehung ist an einer monogen verursachten Krankheit, dem Angelman-Syndrom, eindrucksvoll gezeigt worden. Diese schwerwiegende Entwicklungsstörung beruht auf einer epigenetisch

und/oder genetisch bedingten Funktionsstörung von Keimzellen. Das verantwortliche Gen ist in den relevanten Geweben nur aktiv, wenn es von der Mutter auf das Kind vererbt worden ist, während das vom Vater vererbte Gen inaktiv bleibt. Den epigenetischen Prozess, der zu diesem Unterschied führt, nennt man „Imprinting“ (Prägung). Ein weiteres klinisch relevantes Beispiel ist die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen durch epigenetische Mechanismen in somatischen Zellen. Der Ausfall solcher Gene spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Tumorerkrankungen, z. B. wenn ein Tumorsuppressorgen als Folge einer fehlerhaften Chromatinmarkierung nicht mehr transkribiert werden kann. Inzwischen gibt es erste Ansätze, eine erneute Aktivierung solcher Gene durch eine pharmakologisch induzierte Veränderung der Chromatinmarkierung zu erreichen.

Die Ergebnisse der Epigenetik sind noch zu neu, um ihre Bedeutung für die prädiktive Diagnostik abschätzen zu können. Die hier nur angedeuteten Zusammenhänge sollen deutlich machen, dass und warum einfache mendelistische Konzepte der Vererbung längst nicht mehr genügen. So kann z. B. auf Grund der Plastizität der Entwicklung der prädiktive Wert von DNA-Varianten stark eingeschränkt oder sogar gleich null sein.

Chromosomenstörungen

In teilungsfähigen, menschlichen Zellen können Zahl und Struktur der individuellen Chromosomen während der Mitose bei etwa 1000-facher Vergrößerung unter dem Mikroskop untersucht werden. Inzwischen ist es möglich, alle Chromosomen und sogar einzelne Gene auch während der Interphase, dem Lebensabschnitt einer Zelle zwischen zwei Mitosen, direkt im Zellkern sichtbar zu machen. Mit diesen Untersuchungsmethoden wurde eine Fülle angeborener Chromosomenstörun-

¹⁹ Barker DJ, Osmond C (1986).

gen entdeckt, die die Zahl der Chromosomen oder ihre Struktur betreffen. Derartige Chromosomenstörungen sind meist mit schweren gesundheitlichen Auswirkungen verbunden, besonders angeborenen Fehlbildungen und geistiger Behinderung, da oftmals eine große Anzahl von Genen entweder verloren gegangen oder verdoppelt ist. Besonders bekannt ist das Down-Syndrom, bei der das Chromosom 21 in allen Zellkernen eines Betroffenen in drei anstatt zwei Kopien vorkommt (Trisomie 21).

Derartige Fehler, die im Prinzip jedes der 23 Chromosomen betreffen können, kommen bei der Keimzellbildung, speziell der Eizellbildung, häufig vor. Sie führen in ihrer Mehrzahl zum frühen Absterben des Embryos und stellen die häufigste Ursache von Fehlgeburten dar.

Wenn es zwischen verschiedenen Chromosomen zu einem Austausch chromosomaler Abschnitte kommt, spricht man von einer Translokation. Wenn dabei kein genetisches Material verloren geht und keines hinzugewonnen wird, dann ist die Chromosomenstörung balanciert und ihr Träger in der Regel gesund. Bei Verlust oder Zugewinn an genetischem Material resultiert ein unbalancierter Zustand. Der Träger einer balancierten Translokation hat jedoch ein erhöhtes Risiko, dass seine Kinder eine unbalancierte Translokation aufweisen. Die Untersuchung weiterer Familienangehöriger deckt dann auf Grund der Erblichkeit der Chromosomenstörung oftmals auch weitere Träger der balancierten Translokation auf.

Wenn die Geschwister eines Patienten, der eine unbalancierte Chromosomenstörung aufweist, untersucht werden, dann wird eine Aussage darüber gemacht, ob deren Kinder ein erhöhtes Risiko für einen unbalancierten chromosomalen Status haben. Es handelt sich um eine Form der prädiktiven genetischen Diagnostik. Sie wird in der skizzierten Konstellation im Rahmen einer genetischen Beratung besprochen, da eine chromosomale Imbalance

meist mit einer schweren gesundheitlichen Beeinträchtigung verbunden ist.

Heute ist die Analyse der Chromosomen nicht mehr auf teilungsfähige Zellen beschränkt, sondern kann an jedweden Zellen vorgenommen werden. Hierzu wird die DNA extrahiert und auf DNA-Chips hybridisiert, die mehr als 500.000 verschiedene Sequenzen des menschlichen Genoms aufweisen können. Damit lassen sich in einem einzigen Test Mikrodeletionen oder Mikroduplikationen nachweisen, die weniger als 1000 DNA-Basenpaare umfassen können und in unterschiedlicher Kopienzahl vorliegen, sogenannte „gene copy number variants“ (CNVs). Im Vergleich zum Umfang des diploiden Genoms eines Menschen mit etwa 6 Milliarden Basenpaaren handelt es hier also um weniger als den Millionsten Teil des gesamten Genoms. Noch vor wenigen Jahren waren CNVs unbekannt. Zwei Menschen weisen im Durchschnitt etwa 80 Gene auf, die sich in der Zahl der Kopien unterscheiden.²⁰ Die möglichen Konsequenzen reichen von neutralen Polymorphismen bis zu pathogenen oder sogar protektiven Wirkungen.²¹

Mitochondriopathien

Die Mitochondrien, die „Kraftwerke“ der Zelle, verfügen über ein eigenes ringförmiges Genom, das für 37 Gene kodiert und praktisch ausschließlich über die Eizelle von der Mutter auf die Nachkommen vererbt wird. Die Zahl der Mitochondrien pro Zelle kann, insbesondere bei Zellen mit hohem Energiebedarf, weit über tausend liegen. Beim Nachweis von Mutationen im mitochondrialen Genom ergibt sich nicht selten das Problem, dass die betroffene Person neben Mitochondrien mit Mutationen auch funktionell intakte Mitochondrien aufweist (Heteroplasmie), deren relativer

²⁰ Alkan C et al. (2009).

²¹ Beckmann JS et al. (2008).

Anteil zwischen verschiedenen Geweben noch zusätzlich variieren kann. Entsprechend schwierig sind alle prognostischen Aussagen. Ein Defekt dieser Gene wirkt sich nachteilig auf den Energiehaushalt der Zelle aus, wobei regelmäßig mehrere Organe betroffen sind.²² Somatische Mutationen des mitochondrialen Genoms spielen beim Alterungsprozess eine wichtige Rolle.

²² Finsterer J (2004).

3 Medizinischer Kontext genetischer Diagnostik

Die Aufklärung der genetischen Grundlage monogener Krankheiten eröffnet die Möglichkeit der molekularen Absicherung des klinischen Verdachts auf eine monogene Krankheit, der Präzisierung der Prognose, der prädiktiven Diagnostik spät manifester monogen bedingter Krankheiten, der vorgeburtlichen Diagnostik und von genetischen Reihenuntersuchungen.

Bei ca. 3.500 monogen bedingten Erkrankungen können ursächliche Genmutationen identifiziert werden. Die Zahl der bislang unbekannt monogen bedingten Krankheiten liegt sicherlich um ein Vielfaches höher.²³ Mit den modernen Verfahren der Genomsequenzierung wird sich, entsprechende Förderung vorausgesetzt, diese Situation grundlegend ändern. Allerdings kann es wegen der großen Zahl möglicher Mutationen (sogenannte allelische Heterogenität) und vor dem Hintergrund funktionell irrelevanter genetischer Varianten im Einzelfall schwierig bleiben, die für ein monogenes Merkmal verantwortliche Mutation zu erkennen.

Die Diagnose eines Krankheitsbildes geht primär von der klinischen Symptomatik aus. Dies galt traditionell auch für monogene Krankheiten. Die Zuordnung klinischer Krankheitsbilder zu Mutationen in der Erbsubstanz DNA hat eine grundlegend neue Ausrichtung auch der klinischen Medizin ausgelöst. Auf Grund der klaren molekulargenetischen Zuordnung vieler Krankheitsbilder ist die Diagnostik präziser möglich, die Therapie besser planbar und die Prognose sicherer geworden. Die Lebenserwartung eines Patienten

mit Zystischer Fibrose lag vor 30 Jahren bei 10 Jahren, heute ist sie in Zentren, die für diese Erkrankung spezialisiert sind, mit 30 bis 50 Jahren anzusetzen, wobei besondere Genotypen einen vorhersehbar leichteren Verlauf nehmen.

Die molekulare Absicherung des klinischen Verdachts auf eine monogen bedingte Erkrankung

Klinisch gestellte Diagnosen sind häufig unsicher. Das gilt vor allem für das Anfangsstadium einer Krankheit, einem Zeitpunkt also, zu dem sekundär präventiv wirkende Maßnahmen in Gang gesetzt werden müssen. Die klinische Diagnostik wird daher traditionell durch labormedizinische und bildgebende Verfahren (Röntgen, Ultraschall u. a.) ergänzt. Genetische Tests komplementieren diese Untersuchungen. Da sie nicht am Symptom, sondern an der Ursache ansetzen, erzeugen Gentests jedoch eine ungleich größere Erkenntnistiefe. Bei einer monogenen Krankheit kann die gleiche klinische Symptomatik durch Mutationen in verschiedenen Genen zustande kommen. Auch das Umgekehrte ist möglich: Verschiedene Krankheiten sind Folge verschiedener Mutationen im gleichen Gen.

Es gibt immer mehr Beispiele, bei denen die Resultate von Gentests zu wichtigen therapeutischen bzw. präventiven Entscheidungen führen. Beim Long-QT-Syndrom, einer genetisch sehr heterogenen Krankheitsgruppe mit häufig fatalen Herzrhythmusstörungen, orientiert sich die Behandlung zunehmend an

²³ Ropers HH (2007).

dem jeweils zu Grunde liegenden Genotyp.²⁴ Bei den erblichen Bindegewebserkrankungen, die mit einem hohen Risiko für eine lebensgefährliche Dissektion (Aufspaltung) der Aorta einhergehen (Marfan-Syndrom und verwandte Syndrome), richtet sich der Zeitpunkt eines prophylaktischen Aortenersatzes nach dem Gen,²⁵ das bei dem Patienten eine die Krankheit verursachende Mutation aufweist. Ein drittes Beispiel sind die verschiedenen Formen der Zystennieren (autosomal rezessiv erbliche Zystennieren, ARPKD; autosomal dominant erbliche Zystennieren, ADPKD). Die Kinder mit ARPKD können schon als Neugeborene mit schwerst veränderten Nieren auf die Welt kommen und unter konventioneller Therapie begrenzt lebensfähig sein. Andererseits kann durch eine frühzeitige bilaterale Nephrektomie und anschließende Nierentransplantation solchen Kindern eine Lebenschance gegeben werden, sofern ein Spenderorgan zur Verfügung steht. Bei der ADPKD beginnt die Symptomatik meist bei Erwachsenen, eine Dialyse-Therapie oder Transplantation kann bei vielen Patienten eine fast normale Lebenserwartung ermöglichen. Eine pränatale Diagnostik kann in Betracht kommen, ist aber nicht unumstritten, wenn ein Schwangerschaftsabbruch erwogen wird.

In diesem Kontext soll auch die Pharmakogenetik als eine besondere Dimension der genetischen Diagnostik erwähnt werden. Die Wirkung eines Medikaments kann von genetischen Faktoren beeinflusst werden, sowohl im Hinblick auf die (erwünschte) Wirkung eines Medikaments als auch auf (natürlich unerwünschte) Nebenwirkungen. Die Anzahl bekannter, klinisch wichtiger pharmakogenetischer Phänomene ist bisher begrenzt. Die Möglichkeiten der molekulargenetischen Analyse dürften die Aufdeckung neuer, auch klinisch relevanter pharmakogenetischer Me-

chanismen erleichtern.

Zu den klassischen Beispielen pharmakogenetisch relevanter Störungen zählen die Porphyrie, ein komplexes Krankheitsbild mit Bauchkoliken und zuweilen psychiatrischen Symptomen, welches durch Alkohol und eine Vielzahl von Medikamenten ausgelöst werden kann, und die maligne Hyperthermie, eine lebensbedrohliche Entgleisung der Körpertemperaturregulation als Reaktion auf Narkosemittel.

Ein pharmakogenetisches Phänomen, das für 10 % der Menschen in Mitteleuropa relevant ist, betrifft das Medikament Tamoxifen. Es wird z. B. Frauen verabreicht, die wegen Brustkrebs operiert worden sind. Wenn das postoperativ untersuchte Tumorgewebe sich als Östrogenrezeptor-positiv herausstellt, dann ist die Verabreichung von Tamoxifen über mehrere Jahre sinnvoll. Die Substanz wirkt der Entwicklung eines Brustkrebs-Rezidivs entgegen. Tamoxifen ist jedoch nicht selber wirksam, es muss durch ein körpereigenes Enzym in eine aktive Form umgewandelt werden. Bei etwa 10 % der Europäer bleibt die notwendige Aktivierung des Medikaments aus genetischen Gründen aus.²⁶ Diese Frauen sollten anders behandelt werden. Vor Beginn der Therapie ist also eine entsprechende genetische Untersuchung dieser Patientinnen sinnvoll.

Die Fortschritte der Genetik und Genomik haben in ihrer Anwendung auf medizinische Problemstellungen das Konzept der „individualisierten Medizin“ hervorgebracht. Durch eine verfeinerte Differenzialdiagnose und die personengerechte Auswahl und/oder Dosierung therapeutischer Substanzen, die bei der zu behandelnden Person die relativ beste Wirksamkeit bei möglichst geringen Nebenwirkungen hat, soll die für das Individuum bestmögliche Therapie gefunden werden. Es ist davon auszugehen, dass in naher Zukunft zahlreiche weitere Genvarianten identifiziert werden,

²⁴ Lu JT, Kass RS (2010).

²⁵ von Kodolitsch Y et al. (2010).

²⁶ Schroth W et al. (2009).

welche die Medikamentenantwort individuell steuern. Denkbar sind auch Polymorphismen anonymer DNA-Marker (SNP-Profile), die auch ohne Kenntnis der zugrundeliegenden Gene Vorhersagen über genetisch beeinflusste Reaktionsweisen auf Medikamente zulassen.

Präzisierung der Prognose

In gewissen Grenzen eignen sich die Ergebnisse von Gentests auch für die Präzisierung der Prognose im Einzelfall, nämlich immer dann, wenn eine gesicherte Korrelation zwischen einem bestimmten Genotyp und einem bestimmten Phänotyp existiert. Dazu einige Beispiele:

1. Zahlreiche Mutationen im CFTR-Gen können zum Vollbild einer autosomal rezessiv erblichen Mukoviszidose (Zystische Fibrose) führen. Einige Mutationen gehen jedoch mit einer Teilsymptomatik (z. B. Infertilität als alleinige Krankheitsmanifestation) einher, oder sie sind Anhaltspunkte für einen überdurchschnittlich günstigen Verlauf.
2. Mutationen in Genen, die für Enzyme mit enzymatischen Restaktivitäten kodieren, zeigen einen milderen Krankheitsverlauf als Mutationen, die zu einem vollständigen Verlust der enzymatischen Aktivität führen.
3. Je größer die Expansion des Trinukleotids CAG im Huntington-Gen ist, desto früher leiden die Betroffenen an den Symptomen der Huntingtonschen Krankheit.
4. Im Falle der autosomal dominant erblichen Familiären adenomatösen Polyposis hängt das Manifestationsalter der Krankheit von der Position der Mutation im Gen ab.
5. Die autosomal rezessiv erbliche spinale Muskelatrophie entsteht infolge einer Homozygotie für eine krankheitsrelevante Mutation im SMN1-Gen. Der Grad der Muskelatrophie kann jedoch in Abhängig-

keit von der Anzahl von SMN2-Genen, die eine Person besitzt, kompensiert werden.

Prädiktive Diagnostik monogener bedingter Krankheiten, die sich spät manifestieren

Die Möglichkeit, Krankheitsanlagen zu einem Zeitpunkt zu erkennen, der eventuell Jahrzehnte vor dem eigentlichen Ausbruch der Erkrankung liegt, stellt die eigentlich neuartige Dimension dar, welche die Genetik in den Mittelpunkt der aktuellen Diskussion stellt. Um sie in ihren medizinischen, psychologischen und gesellschaftlichen Auswirkungen besser zu verstehen, müssen prädiktive genetische Tests kontextbezogen betrachtet werden.

Die Inanspruchnahme eines prädiktiven Tests wird heute vorrangig dann diskutiert, wenn ein Mensch auf Grund der familiären Vorgeschichte ein erhöhtes Risiko für eine monogener bedingte Krankheit hat. Beispiele sind die familiären Krebserkrankungen (Brust-, Darm-, Schilddrüsenkrebs), neurodegenerative Erkrankungen, Huntingtonsche Krankheit, spinocerebelläre Ataxien, spinale Muskelatrophien, verschiedene Stoffwechselerkrankungen, Immundefizienzkrankungen, Hämochromatose, dominante Form der Hypercholesterinämie, genetisch bedingte Neigung zur Thrombose (Thrombophilie).

Eine prädiktive genetische Diagnostik kann für gesunde Personen, die auf Grund eines Familienbefundes ein hohes Erkrankungsrisiko für eine spät auftretende erbliche Krankheit haben, eine große Hilfe darstellen. Auf der einen Seite kann die untersuchte Person durch Ausschluss des Risikos in vielen Fällen entlastet werden. Auf der anderen Seite kann auch der Nachweis der krankheitsbedingenden Mutation eine Hilfe sein, weil die betreffende Krankheit durch Prävention verhinderbar oder durch frühzeitige Therapie effektiver behandelbar ist. Beim erblichen

Darmkrebs (Lynch-Syndrom, Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer, HNPCC) konnte in jüngster Zeit z. B. gezeigt werden, dass es bei Hochrisikopersonen gelingt, die entstandenen Karzinome durch systematisch durchgeführte Darmspiegelungen in einem frühen Stadium zu diagnostizieren.^{27,28,29} Frühstadien von Darmkrebs können durch eine Operation zu einem hohen Prozentsatz geheilt werden. Alles spricht dafür, dass dies zu einer deutlich verbesserten Lebenserwartung führt.

Im Hinblick auf spät manifeste Krankheiten, die sich medizinisch kaum bzw. gar nicht beeinflussen lassen, z. B. neurodegenerative Krankheiten, bitten Hochrisikopersonen sehr viel seltener als bei gut behandelbaren Krankheiten um eine prädiktive genetische Diagnostik. Die Erfahrung zeigt jedoch, dass manche Menschen das prädiktive Wissen für ihre Lebensplanung haben wollen und sich selbst mit der ungünstigen Nachricht arrangieren können.

Die prädiktive Diagnostik einer erblich bedingten Krankheit kann für die untersuchte Person allerdings mit psychischen, sozialen oder finanziellen Problemen verbunden sein. Auch die prädiktive Diagnose einer prinzipiell behandelbaren Krankheit, z. B. erblicher Brust- oder Darmkrebs, kann Probleme mit sich bringen. Daher ist es schon lange Praxis, dass einer prädiktiven genetischen Diagnostik eine genetische Beratung vorausgeht.³⁰ In der genetischen Beratung wird der Ratsuchende über die Krankheit, ihren Verlauf und ihre Behandelbarkeit, die Art ihrer Vererbung, die Möglichkeiten der genetischen Diagnostik und die möglichen psychosozialen Konsequenzen informiert. Die prädiktive genetische Diagnostik betrifft meist eine ganze Familie. Die

Angehörigen einer Familie müssen über die Krankheit und ihre Vererbung miteinander sprechen. Zunächst muss bei einem erkrankten Familienmitglied die ursächliche Mutation identifiziert werden. Daraufhin können die Angehörigen nach einem kaskadenartig aufgebauten Schema darauf untersucht werden, ob sie die betreffende Mutation tragen. Wenn die Mutation bei einer Person ausgeschlossen worden ist, dann ist das Risiko für die in Frage stehende Krankheit nicht erhöht. Die untersuchte Person und ihre Nachkommen können entlastet werden. Wird die Mutation bei einem Familienangehörigen jedoch nachgewiesen, dann besteht ein altersabhängiges, meist hohes Erkrankungsrisiko (siehe Kapitel 4), über das eine untersuchte Person in adäquater Weise informiert werden muss. Die genetische Beratung erfolgt im Kontext eines interdisziplinären Beratungs- und Betreuungskonzeptes durch die Humangenetiker im Zusammenwirken mit den jeweiligen Organ- bzw. Krankheitsexperten und gegebenenfalls auch Psychotherapeuten.

Bei unbehandelbaren Krankheiten sollte der Wunsch nach prädiktiver genetischer Diagnostik mit besonderer Umsicht behandelt werden. Paradigmatisch ist dafür die Huntingtonsche Krankheit geworden. Bereits sehr bald nach der Zuordnung des verantwortlichen Genortes – also noch vor der Identifikation des Gens – sind durch Genetiker, Neurologen und Selbsthilfegruppe Empfehlungen zum Umgang mit der prädiktiven genetischen Diagnostik bei dieser Krankheit vorgelegt worden.³¹ Dazu gehören neben einer genetischen Beratung ein psychotherapeutisches Gespräch sowie ein zeitlicher Mindestabstand zwischen der Entscheidung zur prädiktiven Diagnostik und ihrer Durchführung. Die Empfehlungen werden seit langem auch im Kontext anderer spät manifester neurodegenerativer Krankheiten angewandt.

27 Engel C et al. (2010).

28 Järvinen HJ et al. (2009).

29 Vasen HFA et al. (2010).

30 Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (2007) Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. http://www.medgenetik.de/sonderdruck/2007_gfh_positionspapier.pdf.

31 Went L (1990).

Abhängig davon, ob eine Krankheit behandelbar ist oder nicht, wird nach adäquater Beratung von der Möglichkeit einer prädiktiven Diagnostik unterschiedlich häufig Gebrauch gemacht.

Vorgeburtliche Diagnostik

Manche Krankheiten und Entwicklungsstörungen konnten auch schon vor der Genom-Ära vorgeburtlich erkannt werden, entweder unter Verwendung von Methoden zur Chromosomenanalyse (Zytogenetik), mit biochemischen Methoden oder auf der Ebene des Phänotyps mit bildgebenden Verfahren. Ein schwerwiegender Nachteil phänotypischer Untersuchungsmethoden wie Ultraschall ist der oftmals sehr späte Zeitpunkt, zu dem eine Fehlbildung eindeutig diagnostiziert bzw. beurteilt werden kann. Die meisten Frauen empfinden eine Entscheidung über einen Schwangerschaftsabbruch im zweiten oder gar dritten Schwangerschaftsdrittel als hoch problematisch oder halten einen derartig späten Abbruch für vollkommen unzumutbar. Gentests sind jedoch immer dann schon durchführbar, wenn überhaupt embryonale bzw. fetale DNA gewonnen werden kann, also technisch ab Mitte des ersten Schwangerschaftsdrittels. Allerdings wird die Chorionzottenbiopsie zur Vermeidung einer eingriffsbedingten Schädigung des Embryos erst ab der 11. Schwangerschaftswoche vorgenommen. Damit sind heute alle Erkrankungen und Entwicklungsstörungen, für die ein direkter oder indirekter Gentest zur Verfügung steht, grundsätzlich auch vorgeburtlich diagnostizierbar.

Unter diesen Erkrankungen sind auch solche, die in der Regel erst in einem sehr viel späteren Entwicklungsstadium des Individuums (Erwachsenenalter, Senium)³² manifest werden wie familiäre Krebserkrankungen und

neurodegenerative Krankheiten. Es ist ferner technisch möglich, genetische Störungen mit geringem Krankheitswert und genetisch bedingte oder beeinflusste Normalmerkmale vorgeburtlich zu erfassen. Diese Potenziale erwecken vielfach die Befürchtung, dass die Pränataldiagnostik in rechtlich und ethisch unvertretbarer Weise ausgeweitet wird. Nach 35-jähriger Erfahrung mit diesem invasiven Verfahren gibt es in Deutschland jedoch keinerlei empirische Belege für eine durch die Genomforschung induzierte ausufernde Anwendung der Pränataldiagnostik. Die Belastung durch einen Schwangerschaftsabbruch hat zur Folge, dass Schwangere eine Pränataldiagnostik nur bei Risikoerhöhungen für schwere gesundheitliche Störungen des Kindes nachfragen.

Eine invasive Pränataldiagnostik (Fruchtwasserpunktion, Chorionzottenbiopsie, Fetalblutpunktion) wird in Deutschland bei etwa 10 % der Schwangerschaften durchgeführt, und zwar im Wesentlichen auf Grund von vier Indikationen:

1. Der weitaus größte Anteil der Untersuchungen dient dem Ausschluss einer zahlenmäßigen Chromosomenstörung auf Grund des erhöhten Alters der Schwangeren.
2. Wenn ein Ultraschallbefund eine Chromosomenstörung möglich erscheinen lässt, wird dem Verdacht durch eine vorgeburtliche Chromosomenuntersuchung nachgegangen.
3. Ein vorhergehendes Kind des Elternpaars ist von einer schweren genetischen Krankheit betroffen. Die Eltern wünschen in einer weiteren Schwangerschaft eine gezielte vorgeburtliche Untersuchung auf die genetische Störung.
4. In der Verwandtschaft, z. B. dem Geschwister eines Elternteils, ist eine autosomal oder X-chromosomal rezessiv erbliche Krankheit aufgetreten. Zur Einschätzung eines Erkrankungsrisikos ihres potenti-

³² Zu beachten sind hier aber die Regelungen von §15 Abs. 2 GenDG (siehe Kapitel 9).

ellen Kindes wünschen die prospektiven Eltern eine gezielte Untersuchung auf Heterozygotie für die betreffende Krankheit. Sollte sich bei dem Paar eine Risikokonstellation ergeben, würden sie entweder auf eigene Kinder verzichten oder eine Pränataldiagnostik anstreben.

Die Untersuchungen im Rahmen der genannten Indikationen erfolgen nach umfassender Aufklärung und sollten in eine genetische Beratung eingebettet sein.

Unter Verwendung von Gentests lassen sich Krankheiten und Entwicklungsstörungen auch schon diagnostizieren, bevor eine Schwangerschaft eingetreten ist, d. h. präkonzeptionell (Polkörper-Diagnostik) oder präimplantativ an Blastomeren. Diese Verfahren sind nur im Zusammenhang mit einer extrakorporalen Befruchtung (in-vitro-Fertilisation) anwendbar. Die Präimplantationsdiagnostik (PID, engl.: „prenatal genetic diagnostics“, PGD) wird in zahlreichen Ländern angewandt, auch in Nachbarländern Deutschlands. Die Zulässigkeit des Verfahrens war in Deutschland auf Grund des Embryonenschutzgesetzes umstritten; nach verbreiteter Auffassung galt die PID als vom Embryonenschutzgesetz verboten. Viele Paare, die ein erhöhtes Risiko für die Geburt eines Kindes mit einer schweren erblichen Krankheit haben und es sich leisten können, lassen die Untersuchungen auf eigene Kosten außerhalb Deutschlands durchführen. Der Bundesgerichtshof hat am 6. Juli 2010 in einem Grundsatzurteil entschieden, dass die PID durch Untersuchung einer nicht totipotenten Zelle zur Ermittlung einer schwerwiegenden genetischen Schädigung nicht gegen das Embryonenschutzgesetz verstößt.³³ Das Gericht hat betont, dass damit nicht der Weg zu einer unbegrenzten Selektion von Embryonen anhand genetischer Merkmale, etwa die Auswahl von Embryonen, um die Geburt einer

„Wunschtöchter“ oder eines „Wunschsohnes“ herbeizuführen, geöffnet sei. Wo die Grenzen der Zulässigkeit einer PID konkret liegen, bleibt allerdings weiterhin offen.

Auf Grund ihrer hohen Empfindlichkeit sind genetische Testverfahren prinzipiell auch geeignet, Untersuchungen an den aus dem mütterlichen Blutkreislauf in geringen Mengen isolierbaren fetalen Zellen durchzuführen. Der Vorteil dieses bislang noch in der Entwicklung befindlichen Vorgehens wäre die Umgehung des risikobehafteten invasiven Eingriffs. Eine der vielen ungelösten Schwierigkeiten besteht darin, dass im mütterlichen Kreislauf zirkulierende fetale Zellen möglicherweise von einer früheren Schwangerschaft stammen.

Eltern kennen auf Grund der Geburt eines Kindes, das von einer schweren und unbehandelbaren genetischen Krankheit betroffen ist, das Wiederholungsrisiko bei ihren weiteren Kindern. Sie sind geradezu zu einer Entscheidung verurteilt: Hinnahme des Risikos, Verzicht auf weitere Kinder, Adoption eines fremden Kindes, Insemination durch Spendersamen bei einer autosomal rezessiven Krankheit. Eine Möglichkeit, die Geburt eines weiteren betroffenen Kindes zu verhindern, ist die pränatale Diagnostik. In ihrer Not entscheidet sich ein Teil der Eltern für diesen Weg.

Es muss hier darauf hingewiesen werden, dass die Anwendung des Präventionsbegriffs im Zusammenhang mit pränataler Diagnostik missverständlich sein kann. Bevölkerungsmedizinisch wirken zwar alle Maßnahmen primär präventiv, die die Prävalenz einer Krankheit verringern. Wenn eine pränatale Diagnostik jedoch zu einem Schwangerschaftsabbruch führt, dann wird nicht eine Erkrankung verhindert, sondern die Geburt eines Menschen mit der Krankheit. Der Präventionsbegriff hat hier völlig andere medizinische, ethische und psychosoziale Implikationen als in anderen medizinischen Zusammenhängen.

³³ Bundesgerichtshof, Pressestelle: http://juris.bundesgerichtshof.de/cgi-bin/rechtsprechung/document.py?Gericht=bgh&Art=pm&pm_nummer=0137/10

Genetische Reihenuntersuchungen

Reihenuntersuchungen auf genetisch bedingte Krankheiten erfolgen weltweit im Rahmen des Neugeborenen Screenings. In Deutschland erstreckt sich das Neugeborenen Screening gegenwärtig auf 12 überwiegend genetisch bedingte Stoffwechselstörungen, die unbehandelt zu schweren Krankheiten führen. Hierzu zählen die Phenylketonurie und die angeborene Unterfunktion der Schilddrüse (Hypothyreose). Das in Deutschland praktizierte Neugeborenen Screening dient hingegen ausschließlich der Krankheitsvermeidung. Bei rechtzeitiger Erkennung und sofortiger Behandlung entwickeln sich die Kinder normal, sie haben auch eine normale Lebenserwartung. Wäre sie eine Erkrankung des Kindesalters, so würde sicher auch die Hämochromatose dazugehören. Da sich diese Störung des Eisenstoffwechsels (es kommt zu einer krankhaften Einlagerung von Eisen in zahlreichen Organen mit der Folge schwerwiegender Funktionsausfälle) jedoch erst im Erwachsenenalter manifestiert, existiert kein etablierter Rahmen für ein entsprechendes Screening. In mehreren Ländern (darunter USA, Australien und Deutschland) kommt es jetzt zu Pilotprojekten, in denen die geeigneten Bedingungen für solche Programme erforscht werden.

Eine besondere Form der prädiktiven Diagnostik stellt das Heterozygotenscreening dar. Hier geht es nicht um das Erkrankungsrisiko der getesteten Person, sondern um das Risiko für Erkrankungen, die erst bei ihren Nachkommen entstehen können. Dies lässt sich bei einigen Krankheiten bereits seit Jahrzehnten nachweisen. Diese Form prädiktiver genetischer Tests wird in zahlreichen Ländern der Welt im Rahmen bevölkerungsweiter „Vorsorgeprogramme“ praktiziert, so in den Mittelmeerländern zur Suche nach der Anlage für die Beta-Thalassämie (eine Form der erblichen Blutarmut) oder in der Ashkenasim-

jüdischen Bevölkerung zur Identifizierung von Anlageträgern für einige hier häufige Stoffwechselerkrankungen, u. a. die Tay-Sachs-Krankheit. Erst durch die Genomforschung wurde ein Anlageträgerscreening für die Zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) möglich. Angesichts einer Lebenserwartung von bis zu 50 Jahren ist das nicht unproblematisch, weil dadurch Patienten stigmatisiert und diskriminiert werden können und ihnen der Eindruck vermittelt wird, dass sie nicht erwünscht sind (siehe Kapitel 6). Seit 2001 ist jeder amerikanische Frauenarzt auf Grund der Empfehlung seines Berufsverbandes daran gebunden, jeder Frau bei einer geplanten oder eingetretenen Schwangerschaft einen CF-Anlageträgertest anzubieten.³⁴ Die dem Arzt entstehenden schadensrechtlichen Folgen, die eine Nichtbefolgung dieser Empfehlung auslösen können, und die Tatsache, dass während der Schwangerschaft ergehende Testangebote regelmäßig mit hohen Raten der Inanspruchnahme einhergehen, dürften dazu führen, dass die Zystische Fibrose in den USA als Krankheit deutlich seltener wird – ähnlich wie die Beta-Thalassämie in Sardinien, wo das Anlageträgerscreening besonders konsequent erfolgt.

Hinter manchen im Ausland praktizierten Screeningprogrammen sind auch eugenische Motive zu erkennen, wenn man darunter alle diejenigen Maßnahmen versteht, mit denen zur Erreichung des Ziels einer gesünderen Bevölkerung Einfluss auf die reproduktiven Entscheidungen Einzelner genommen werden soll.³⁵ In Deutschland, wo die Sensibilität gegenüber eugenischen Tendenzen besonders groß ist, sind derartige Programme nach dem Zweiten Weltkrieg immer abgelehnt worden (siehe Memorandum „Genetisches Screening“ der Bundesärztekammer, 1992).³⁶

Trotz aller Regelungen besteht die Gefahr,

34 Grody WW et al. (2001).

35 Holtzman NA (1989).

36 Bundesärztekammer (1992) Memorandum zum genetischen Screening (1992).

dass sich eine Screeningsituation mit eugenischen Motiven auch ohne ein organisiertes Programm schleichend einstellt, weil sich über eine soziale, individuell motivierte Praxis Normen etablieren könnten, die Eltern unter Druck setzen. Das deutsche Gendiagnostikgesetz schließt ein formales Anlageträgerscreening auf breiter Basis aus, individuell nachgefragte Untersuchungen dieser Art jedoch nicht (siehe Kapitel 9).

Informationsquellen

Zur raschen Orientierung über genetisch (mit-)bedingte Krankheiten und deren Management steht eine Reihe internetbasierter Informationsquellen zur Verfügung, die dank rigider Qualitätssicherungen den aktuellen Stand der Wissenschaft präzise wiedergeben. Zu nennen sind hier insbesondere OMIM³⁷ (Online Mendelian Inheritance in Man), ein Katalog von Krankheiten, die durch Mutationen einzelner Gene hervorgerufen werden, einschließlich einer Kurzbeschreibung der klinischen Bilder. Orphanet³⁸ ist die weltweit größte und am häufigsten nachgefragte Datenplattform für seltene (weit überwiegend genetisch bedingte) Krankheiten, mit Angaben zu Forschungsprojekten, Behandlungseinrichtungen, diagnostischen Labors und Patientenorganisationen. Die Datenbank GeneTests³⁹ ist eine lehrbuchartige Datenbank der US-amerikanischen National Institutes of Health mit umfassenden Informationen zur Klinik, Genetik, Diagnostik und Therapie monogener erblicher Krankheiten.

Das Problem der prädiktiven genetischen Diagnostik bei multifaktoriellen Krankheiten

In letzter Zeit werden von Patienten und ihren Angehörigen häufiger genetische Tests auch im Hinblick auf genetisch komplexe (multifaktoriell erbliche) Krankheiten nachgefragt, Störungen also, bei denen mehrere genetische Faktoren gleichzeitig und insbesondere auch Umweltbedingungen eine wichtige Rolle spielen (siehe Kapitel 2). Hierzu gehören z. B. der Diabetes mellitus, die koronare Herzerkrankung, Allergien, rheumatische Erkrankungen, Krebserkrankungen und Psychosen. Genetisch komplexe Erkrankungen lassen sich von den monogenen Krankheiten nur unscharf abtrennen, da auch letztere nur selten wirklich den klassischen deterministischen Mendelschen Regeln folgen. Die genetischen Faktoren, die zur Manifestation komplexer Erkrankungen beitragen, lassen sich als Suszeptibilitätsgene auffassen. Bisher sind bereits viele hundert derartiger Gene identifiziert worden.^{40,41} Bei gegebenem Genotyp lässt sich die Erkrankungswahrscheinlichkeit z. B. in Form eines positiv prädiktiven Wertes angeben (siehe Kapitel 4). Meistens ist der Beitrag eines einzelnen Genotyps zur Krankheitsentstehung nur gering, so dass er für eine Risikoabschätzung bei einer einzelnen Person nicht geeignet ist. Es ist auch nicht verwunderlich, dass ein Teil der publizierten genetischen Assoziationsbefunde von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden konnten. Dies kann z. B. darauf beruhen, dass die Untersuchungen an zu kleinen und/oder nicht wirklich vergleichbaren Bevölkerungsstichproben durchgeführt worden sind. Auch wenn Assoziationsbefunde unabhängig bestätigt werden konnten, erwies sich der Beitrag, den in der Bevölkerung

37 OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim&TabCmd=Limits>.

38 Orphanet. <http://www.orpha.net>.

39 GeneTest: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/?db=GeneTests>.

40 ESHG Background Document: <https://www.eshg.org/fileadmin/eshg/documents/20090519DraftBackgroundDocumentGeneticTestingandCommonDisor.df.pdf>.

41 Ku CS et al. (2010).

häufige genetische Varianten zur Erklärung eines Phänotyps bzw. einer Krankheit liefern können, nahezu immer als gering („missing heritability“)⁴². Die wissenschaftliche Arbeit dazu ist noch ganz im Fluss (siehe Kapitel 5).

Heute noch schwer abschätzbar ist die Bedeutung, die von der Untersuchungsmöglichkeit auf protektive Anlagen ausgehen könnte. Bestimmte Genvarianten schützen ihren Träger vor dem Ausbruch bestimmter Krankheiten oder zögern ihn hinaus. Ein „Null-Allel“ des CCR5-Gens (welches für ein Zelloberflächenprotein kodiert) verleiht Resistenz gegenüber AIDS, und das APOE2-Allel schützt in gewissem Umfang vor der Alzheimerschen Krankheit. Einige Genvarianten sind mit besonderer körperlicher Fitness oder mit Langlebigkeit assoziiert. Derartige Zusammenhänge sind bislang kaum ins öffentliche Bewusstsein gelangt. Allerdings ist der Beitrag eines einzelnen Genotyps zur Manifestation des Merkmals wie bei den Suszeptibilitätsgenen begrenzt.

Die Besonderheiten genetischer Information im medizinischen Kontext

Neben der molekulargenetischen Analyse der Erbsubstanz existieren zahlreiche andere Zugangswege zur Erfassung der genetischen Konstitution einer Person (siehe Kapitel 2). Die Ermittlung der Beschaffenheit der Chromosomen nach Zahl und Struktur (Karyotyp) erfolgt mit zytogenetischen und molekularzytogenetischen Methoden. Rückschlüsse auf die genetische Konstitution lassen sich auch über die Erfassung des Phänotyps treffen, also über klinische Untersuchungen des äußeren Erscheinungsbildes, sowie bildgebende und biochemische (Proteine, Stoffwechselprodukte) Verfahren, und allein die Betrachtung der Familienvorgeschichte kann zu einer präzisen

genetischen Diagnose führen. Ein Beispiel hierfür: Wer erfährt, dass sein eigenes Kind ebenso wie ein gemeinsamer Vorfahre an einer autosomal dominanten Störung erkrankt ist (z. B. Huntingtonsche Krankheit), weiß mit Gewissheit, dass auch er die Anlage hierfür in sich trägt.

Das vorgenannte Beispiel zeigt, dass genetische Information über das Individuum hinaus immer auch für verwandte Personen Bedeutung haben kann. Die genetischen Verknüpfungen zwischen den Mitgliedern einer Familie sind oft auch Verknüpfungen eines Krankheitsschicksals. Konflikte können u. a. entstehen, wenn die Inanspruchnahme eines prädiktiven Gentests das Recht anderer auf Nicht-Wissen verletzt. Über die Familie hinaus birgt das gemeinsame genetische Erbe z. B. ethnischer Minderheiten die Gefahr kollektiver Diskriminierung.

Genetische Information hat Konsequenzen über lange Zeiträume hinweg. Bei den sich spät manifestierenden Krankheiten können Jahrzehnte zwischen der Durchführung eines Gentests, also der Kenntnis des Genotyps, und dessen phänotypischer Manifestation liegen. Manche Merkmale manifestieren sich nicht bei dem Getesteten selbst, sondern erst bei dessen Nachkommen – in Abhängigkeit von der Penetranz eines Genotyps, eventuell auch vom Genotyp des Partners und von sich ändernden Umweltbedingungen.

Genetische Tests können höchst unterschiedliche Folgen haben. Im Falle eines „negativen“ (also günstigen) Ergebnisses können ansonsten indizierte weitere Maßnahmen eingestellt werden – was insbesondere dann eine große Entlastung bedeutet, wenn diese Maßnahmen ihrerseits belastend oder gar risikobehaftet wären (z. B. häufige Untersuchungen in Vollnarkose bei genetisch bedingtem Risiko für ein Retinoblastom, einem bösartigen Tumor des Kindesalters, der sich in der Netzhaut des Auges entwickelt). Im Falle eines positiven Testergebnisses kann eine

⁴² Maher B (2008).

Indikation für weitergehende diagnostische Maßnahmen gestellt werden, um den richtigen Zeitpunkt für präventive oder therapeutische Maßnahmen bestimmen zu können. Auch auf zunächst paradox erscheinende Reaktionen ist in diesem Zusammenhang hinzuweisen. So kann etwa ein Ratsuchender nach dem zuverlässigen Ausschluss des genetischen Risikos für eine schwere Krankheit Depressionen entwickeln, etwa weil er Schuldgefühle gegenüber betroffenen Familienangehörigen empfindet. Umgekehrt kann der Nachweis einer zur Krankheit führenden Mutation auch erleichtert aufgenommen werden, weil der betroffene Mensch jetzt Gewissheit hat, mit der er besser zurechtkommt als mit dem Damoklesschwert eines unbekanntes Risikos. Aber nicht immer sind die Testfolgen nur medizinischer Art. Die Ergebnisse von Gentests können weitreichende Folgen für die gesamte Lebens- und Familienplanung einer untersuchten Person haben.

Interdisziplinäre und überregionale Kompetenzzentren für behandelbare genetische Krankheiten

Viele monogene Krankheiten betreffen mehrere Organe (sogenannte syndromale Krankheiten). Beispiele sind die Zystische Fibrose, erbliche Erkrankungen des Bindegewebes, ektodermale Dysplasien, erbliche Muskelkrankheiten. Die isolierte fachärztliche Behandlung einzelner Organmanifestationen ist nicht sinnvoll. Vielmehr sollte gerade bei chronisch verlaufenden Krankheiten die Betreuung der Patienten koordiniert erfolgen. Nur dann ist eine adäquate Betreuung der Patienten gewährleistet. Hierfür sollten interdisziplinäre und überregionale Kompetenzzentren für spezielle Krankheitsgruppen eingerichtet werden.

Behandelbare monogene Krankheiten, die sich erst im Laufe des Lebens manifestieren, werden in Deutschland nur unsystematisch

und unvollständig erfasst. Dazu gehören z. B. erbliche Formen von Darmkrebs, Brustkrebs, Eierstockkrebs und Schilddrüsenkrebs, die dominant erbliche Hypercholesterinämie und die rezessiv erbliche Hämochromatose. Wenn die genetische Diagnose nicht gestellt ist, können die Patienten nicht die angemessene Betreuung erhalten. Die Versorgung der Patienten muss interdisziplinär und insbesondere sektoriübergreifend sein. Auf Grund der begrenzten genetischen Kenntnisse vieler Ärzte werden die Risikopersonen unter den Verwandten einer betroffenen Person nur unvollständig erkannt. Es ist notwendig, dass mehr Fachärzte für Humangenetik weitergebildet, die genetische Kompetenz von Fachärzten der relevanten klinischen Gebiete verbessert und für die beispielhaft genannten und ähnliche Krankheiten eine adäquate Anzahl interdisziplinärer und überregionaler Kompetenzzentren eingerichtet werden.

Die Entwicklung der genetischen Methoden rückt für einige behandelbare genetische Krankheiten auch Reihenuntersuchungen in den Bereich des Möglichen. Entsprechende Erfahrungen liegen zum Teil aus dem Ausland vor, z. B. für Hypercholesterinämie in den Niederlanden. Mithilfe von Forschungsprojekten sollten die fachlichen Voraussetzungen und Kriterien erarbeitet werden, um in Deutschland Reihenuntersuchungen auf derartige Krankheiten anzubieten.

Notwendigkeit der ärztlichen Fortbildung

Das wachsende Wissen über die Rolle der genetischen Variabilität an der Krankheitsentstehung bekommt auch in der praktischen Medizin immer mehr Bedeutung. Die Ärzte in Deutschland sind mit der Bedeutung der Genetik in der Medizin größtenteils nicht vertraut. Humangenetik hat erst vor wenigen Jahren in der Studierendenausbildung eine

Akzentuierung erfahren. Auf seinem Fachgebiet sollte jeder Arzt bei seinen Patienten familiäre Erkrankungsrisiken erkennen können, insbesondere Hochrisikopersonen für behandelbare erbliche Krankheiten. Der Arzt sollte wissen, wann er einen Patienten an einen Spezialisten zur genetischen Beratung und Diagnostik sowie zur Betreuung überweisen muss. Jeder Arzt sollte auch eine Vorstellung davon haben, was eine prädiktive genetische Diagnostik bedeutet und wann sie in Betracht kommen kann. Mit diesem Ziel sollten spezielle Fortbildungsmaßnahmen für Ärzte entwickelt werden.

4 Quantifizierung von Risiken

Die prädiktive genetische Diagnostik soll einer Rat suchenden Person Informationen über genetische Risikofaktoren liefern, die in der Zukunft zu Krankheiten führen können. Eine Reihe genetisch bedingter und grundsätzlich behandelbarer Krankheiten wie die erblichen Krebserkrankungen oder die familiäre Hypercholesterinämie zeichnen sich durch eine hohe Penetranz aus: Bei vollständiger, d.h. 100 %iger Penetranz erkranken im Laufe ihres Lebens alle Mutationsträger. In einem solchen Fall kann für die untersuchte Person beim Nachweis des genetischen Risikofaktors die definitive Aussage gemacht werden, dass die Krankheit im Laufe des Lebens auftreten wird, allerdings keine Aussage über den genauen Zeitpunkt des Krankheitsausbruchs. Sowohl für den Fall der vollständigen als auch der unvollständigen Penetranz ist es wichtig, die altersabhängige Erkrankungswahrscheinlichkeit zu berechnen. Für derartige Berechnungen sind Daten aus prospektiven Untersuchungen an großen Personengruppen erforderlich, um die modulierenden Einflussfaktoren zu ermitteln, welche die altersabhängigen Erkrankungswahrscheinlichkeiten reduzieren oder steigern können. Derartige Einflussfaktoren können z. B. aus Umweltbedingungen, Lebensstilen, Präventionsmaßnahmen oder unabhängigen genetischen Modulationsbedingungen bestehen. Ferner sollte man in der Risikobewertung den Vergleich mit den Erkrankungsrisiken in der Allgemeinbevölkerung im Auge haben. Der Risikobewertung prädiktiver genetischer Untersuchungen liegen statistische Betrachtungen zu Grunde, die im Folgenden dargestellt werden.

Risikobewertung anhand des Beispiels Erblicher Darmkrebs

Anhand einer erblichen Form des Darmkrebs (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer, HNPCC, Lynch-Syndrom) wird im Folgenden beispielhaft gezeigt, wie eine prädiktive Aussage schrittweise verbessert werden kann. Diese Erkrankung ist autosomal dominant erblich und in Europa für 2-3 % aller Darmkrebserkrankungen verantwortlich. Außerdem ist das Risiko für verschiedene andere Krebsformen erhöht. Die Krankheit wird durch eine Keimbahn-Mutation in einem von vier DNA-Reparaturgenen („DNA-Mismatch-Repair“-Gene, MMR-Gene) verursacht. Unter allen Darmkrebspatienten ist der Anteil von Patienten mit Mutationen in den DNA-Reparaturgenen jedoch gering. Der überwiegende Teil der Darmkrebserkrankungen wird als sporadisch bezeichnet, weil in der Familie eines Patienten keine Belastung durch eine Mutation in einem MMR-Gen vorliegt. Es ist von großer Bedeutung, Träger von Genmutationen unter den Darmkrebspatienten zu erkennen, denn diese Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an weiteren Karzinomen (nicht nur im Darm) zu erkranken. Darüber hinaus haben Verwandte des Patienten eine hohe Wahrscheinlichkeit, die verantwortliche Mutation geerbt zu haben. Wenn man die Verwandten, gestuft nach dem Grad der Verwandtschaft (Kaskadenuntersuchung, siehe Kapitel 3) einer prädiktiven genetischen Untersuchung unterzieht, sind zwei Ergebnisse möglich. Wenn ein Verwandter die familiäre Mutation nicht geerbt hat, dann hat er kein Risiko für erblichen Darmkrebs.

Hat der Verwandte die familiäre Mutation jedoch geerbt, dann hat er ein hohes Risiko, im Laufe seines Lebens an Darmkrebs und/oder anderen Tumoren zu erkranken. Das Erkrankungsrisiko ist altersabhängig. Bis zum 20. Lebensjahr ist es sehr gering und steigt mit dem Alter deutlich an, so dass ca. 50 % der Anlageträger ein Karzinom entwickeln. Um diese Karzinome frühzeitig zu erkennen, sollte ein Anlageträger sich in ein spezielles Früherkennungsprogramm aufnehmen lassen.

Ein wesentliches Problem besteht darin, unter allen Patienten mit Darmkrebs diejenigen herauszufinden, die von der erblichen Form der Erkrankung betroffen sind. Die Ursache der erblichen Form des Darmkrebses ist der Ausfall eines der MMR-Genprodukte in der Darmschleimhautzelle. Dieser Ausfall führt in der betroffenen Zelle dazu, dass bei der Verdopplung der DNA während der Zellteilung in den Darmzellen genetische Veränderungen (sogenannte somatische Mutationen) entstehen, die im Tumorgewebe molekularpathologisch nachgewiesen werden können. Dieses Phänomen wird als MikrosatellitenInstabilität (MSI) bezeichnet. Alle Tochterzellen einer derartigen Tumorzelle zeigen die Mikrosatelliteninstabilität. Der Nachweis von MSI in einer Tumorgewebsprobe wird als Hinweis genutzt, um den Träger einer erblichen Mutation in einem MMR-Gen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu identifizieren. Bei nahezu allen Patienten mit einer Mutation in einem MMR-Gen kann MSI nachgewiesen werden. Aber auch unter den Patienten, die sporadischen Darmkrebs haben, gibt es solche, die in ihren Tumorzellen das MSI-Phänomen zeigen.

Die Wahrscheinlichkeit für die Auffindung einer erblichen Form des Darmkrebses wird nicht nur durch einen MSI-Nachweis im Tumorgewebe erhöht, sondern auch durch Erkrankung in jüngerem Lebensalter und durch die Familiarität des Auftretens.

Für die Quantifizierung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer genetischen

Anlage als eine Form der absoluten Risikoangabe sind einerseits Gütekriterien des diagnostischen Testverfahrens und andererseits Angaben zur Häufigkeit (Prävalenz) in der zu betrachtenden Bezugspopulation relevant.

Sensitivität und Spezifität als Maße der Testgüte

Sensitivität gibt an, welcher Anteil (in Prozent) der Merkmalsträger durch einen Test erkannt wird. In unserem Beispiel ist die Sensitivität die Fähigkeit des diagnostischen Tests (hier des MSI-Tests), die Träger einer Keimbahnmutation (Mutationsträger) richtig zu identifizieren, (siehe Tabelle 4.1 im Anhang): Die Krebszellen eines Patienten mit einer MMR-Genmutation zeigen fast immer eine Mikrosatelliteninstabilität. Die Sensitivität ist über 99 %.

Spezifität gibt an, welcher Anteil (in Prozent) der Nicht-Merkmalsträger durch einen Test nicht erkannt wird. Hier ist die Spezifität des diagnostischen Tests (hier des MSI-Tests) die Fähigkeit, unter den Darmkrebspatienten diejenigen richtig zu identifizieren, die nicht Mutationsträger sind, d. h. in keinem der MMR-Gene eine Keimbahnmutation tragen und deren Tumor damit als sporadisch aufzufassen ist (siehe Tabelle 4.1 im Anhang). Bei dem MSI-Test beträgt die Spezifität etwa 86 %, d.h. eine Mikrosatelliteninstabilität ist auch bei einem Teil der Patienten (14 %) nachzuweisen, die keine Keimbahnmutation in einem der MMR-Gene aufweisen (falsch positiv).

Man kann schließen: In dem Patientenkollektiv mit Mikrosatelliteninstabilität sind tatsächlich nahezu alle Mutationsträger der MMR-Gene enthalten, die es zu erkennen gilt, aber auch ein großer Anteil von Patienten, die keine Keimbahnmutationen tragen.

Sensitivität und Spezifität charakterisieren alleine die Güte diagnostischer Testverfahren. Diese Werte sind unabhängig von der Häufigkeit der Erkrankung. Sie geben auch keine

direkte Auskunft über die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens oder den Ausschluss einer Mutation. Hierfür werden die folgenden statistischen Größen herangezogen.

Positiv und negativ prädiktiver Wert

Der positiv prädiktive Wert eines Tests (engl.: „positive predictive value“, PPV) ist ein Maß für seine diagnostische Kraft. Er sagt aus, bei welchem Anteil (in Prozent) unter den Personen mit einem positiven Testergebnis das gesuchte Merkmal tatsächlich vorhanden ist. Idealerweise beträgt dieser Wert 100 %, was aber in der Realität nur in Ausnahmefällen zutrifft. In den Tabellen 4.2 und 4.3 im Anhang wird am Beispiel „Erblicher Darmkrebs“ erläutert, dass der positiv prädiktive Wert in Abhängigkeit von der Häufigkeit der Erkrankung im untersuchten Kollektiv (Prävalenz) stark variiert, obwohl Sensitivität und Spezifität konstant bleiben.⁴³ In dem Beispiel wurden bei einer Gruppe von Darmkrebspatienten Tumorgewebsproben auf das Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität und Mutationen in den MMR-Genen untersucht.

In der Gesamtgruppe von nicht selektierten Darmkrebspatienten haben 1,7 % eine Keimbahnmutation in einem der MMR-Gene (siehe Tabelle 4.1 im Anhang). Es liegt also eine geringe Prävalenz vor. Von allen Darmkrebspatienten zeigen etwa 15 % eine Mikrosatelliteninstabilität in ihrem Tumorgewebe (positives MSI-Phänomen). Für den PPV wird der Quotient gebildet aus der Anzahl der Mutationsträger mit MSI und der Summe aller MSI-positiven Patienten (siehe Tabelle 4.2 im Anhang). Somit beträgt der positiv prädiktive Wert 11 % ($=170/(1330+170) \times 100$). Folglich ist nur ein Teil dieser MSI-positiven Darmkrebserkrankungen wirklich auf eine Mutation

in einem der MMR-Gene zurückzuführen und es ist erforderlich, ca. 10 Patienten genetisch zu testen, um einen Anlageträger zu identifizieren.

Der negativ prädiktive Wert eines Tests (engl.: „negative predictive value“, NPV) ist ein Maß der Ausschlussicherheit. Er gibt an, bei welchem Anteil (in Prozent) unter den Personen mit einem negativen Testergebnis das gesuchte Merkmal tatsächlich nicht vorhanden ist. In unserem Beispiel gibt der NPV die Wahrscheinlichkeit an, mit der eine untersuchte Person kein Mutationsträger ist, wenn keine MSI vorliegt im Anhang. Der NPV ist bei dem Beispiel fast 100 % ($=8499/(8499+1) \times 100$).

Durch die MSI-Analyse kann der Anteil an Patienten mit Keimbahnmutation von 1,7 % (das ist die Prävalenz der Mutationsträger bei unselektionierten Darmkrebspatienten) also auf 11 % erhöht werden. Dieser Wert kann als die Prävalenz der Mutationsträger bei MSI-positiven Darmkrebspatienten angesehen werden. Angesichts der hohen Sensitivität – nahezu alle Träger von Keimbahnmutationen werden durch den MSI-Test herausgefiltert – ist die Wahrscheinlichkeit gering, dass echte Mutationsträger durch dieses Vorgehen „verlorengehen“.

Unter Einbezug weiterer Risikofaktoren für das Vorhandensein einer Keimbahnmutation kann der PPV weiter gesteigert werden. Man kann z. B. die Analyse auf solche Darmkrebspatienten beschränken, die vor dem 50. Lebensjahr erkrankt sind oder in deren Familie weitere Patienten mit dieser Krankheit vorkommen. Dafür werden entweder die sogenannten Bethesda-Kriterien⁴⁴ oder die noch stringenteren sogenannten Amsterdam-Kriterien⁴⁵ herangezogen (siehe Tabellen 4.2 und 4.3 im Anhang). Bei Anwendung der Bethesda-Kriterien steigt die Prävalenz auf 13 % und der PPV auf 52 %. Bei Vorselektion

43 Zahlenangaben des Deutschen HNPCC-Konsortiums: <http://www.hnpcc.de>

44 Rodriguez-Bigas MA et al. (1997).

45 Vasen HF et al. (1991).

mit den Amsterdam-Kriterien wird sogar eine Prävalenz von 50,5 % und ein PPV von 88 % erreicht. In diesen Fällen ist also durch die Einbeziehung von weiteren Informationen die Wahrscheinlichkeit für einen krankheitsrelevanten Genotyp stark angestiegen.

Altersabhängige Erkrankungswahrscheinlichkeit

Nicht alle Patienten mit einer Anlage für erblichen Darmkrebs erkranken tatsächlich. Nach aktuellen Daten beträgt das Lebenszeitrisiko etwa 50 %. Das Erkrankungsrisiko ist unter einem Alter von 20 Jahren sehr gering. Es steigt altersabhängig an. Die altersabhängige Erkrankungswahrscheinlichkeit kann von verschiedenen modulierenden Faktoren abhängen. So unterscheiden sie sich zwischen den verschiedenen MMR-Genen. Ferner sind unabhängige modulierende Gene und Lebensstilfaktoren relevant. Die Berechnung der altersabhängigen Erkrankungswahrscheinlichkeiten für Anlageträger erfordert eine genaue Kenntnis dieser Einflussfaktoren, adäquat definierte und validierte Berechnungsmodelle.

Diese Folgerung gilt für jede Form der prädiktiven genetischen Diagnostik. Der positiv prädiktive Wert sowie die altersabhängige Erkrankungswahrscheinlichkeit sind die Parameter, die nach einer positiven prädiktiven genetischen Diagnostik in der genetischen Beratung verwendet werden. Man kann der Rat suchenden Person also die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der betreffenden Krankheit in einem gegebenen Alter nennen. Die anknüpfende Strategie der Krebsfrüherkennung muss der Höhe des Erkrankungsrisikos Rechnung tragen.

Relative Risikomaße

Bisher sind mit PPV, NPV und altersabhängiger Erkrankungswahrscheinlichkeit absolute Risikomaße genannt worden. In einer Vielzahl von Situationen sind auch relative Risikomaße von Bedeutung. Sie geben eine Vergleichsinformation darüber, wie stark sich absolute Risiken zwischen verschiedenen Vergleichsgruppen unterscheiden. Oftmals werden dabei Quotienten von Risiken oder daraus abgeleitete Größen betrachtet (Relative Risiken, Odds Ratios). Diese Maße sind sinnvoll, um den Beitrag einzelner Risikofaktoren am Zustandekommen einer Krankheit zu beschreiben.

Relative Risikomaße spielen auch eine Rolle bei der Ermittlung von genetischen Beiträgen bei komplexen Erkrankungen. Bei vielen Erkrankungen wird angenommen, dass nicht die Veränderung eines einzelnen Gens krankheitsverursachend ist, sondern dass mehrere genetische Sequenzveränderungen und Umweltfaktoren gemeinsam zum Ausbruch der Krankheit führen (siehe Kapitel 3). Diese am Ausbruch der Erkrankung beteiligten Genvarianten werden Suszeptibilitäts-Gene genannt.

In wissenschaftlichen Untersuchungen wird als Maß für die Beteiligung von Genvarianten an multifaktoriellen Krankheiten das sogenannte Odds Ratio verwendet. Es handelt sich um eine Messgröße, mit der die Wirkungsstärke eines sogenannten Suszeptibilitätsgens auf die Krankheitsmanifestation beschrieben wird (siehe Kapitel 3).

Die relativen Risikomaße liefern für sich alleine genommen keine Einschätzung der absoluten Risiken einer Rat suchenden Person. Sie können allerdings in der Berechnungsmodellen für absolute Risiken einen Beitrag liefern.

5 Die Zukunft der Humangenomforschung: Bedeutung für die prädiktive Diagnostik

Zwei technische Entwicklungen, mit deren Hilfe der Zusammenhang zwischen der Variabilität im menschlichen Genom und Krankheiten immer effizienter untersucht werden kann, haben zu einem neuen Schub in der Humangenomforschung geführt: Die Einführung hochauflösender DNA-Chips (DNA-Arrays), welche die gleichzeitige Typisierung von bis zu einer Million verschiedener „Single Nucleotide Polymorphisms“ (SNPs) erlauben, und die derzeitige Entwicklung hocheffizienter Methoden zur DNA-Sequenzierung („next generation sequencing“).

Genomweite Assoziationsuntersuchungen (GWAS)

Hochauflösende DNA-Chips finden eine Anwendung an DNA-Proben großer Kollektive von Patienten mit multifaktoriellen Krankheiten, die mit gesunden Personen verglichen werden. Dadurch können auf systematische Weise (engl.: „genome-wide association studies“, GWAS) chromosomale Regionen oder sogar spezifische Genvarianten benannt werden, die zur Entstehung einer multifaktoriellen Krankheit beitragen. In den letzten Jahren sind in mehr als 450 GWAS über 2.000 genetische Varianten identifiziert worden, die mit Krankheiten oder anderen Merkmalen assoziiert sind. Allerdings konnten nicht alle dieser Befunde bisher repliziert werden (siehe Kapitel 3).⁴⁶ Die Beiträge der einzelnen genetischen

Varianten bzw. Genotypen an der Manifestation der jeweiligen Krankheiten oder anderen Merkmalen waren unterschiedlich, aber abgesehen von wenigen Ausnahmen (z. B. altersabhängige Makuladegeneration, Krankheiten des atopischen Formenkreises, einige Mikrodeletionen bei Autismus und anderen Krankheiten des Gehirns) meistens sehr gering (siehe Kapitel 3).

Wenn Varianten in verschiedenen Genen zu der Entwicklung einer multifaktoriell bedingten Krankheit beitragen, hat man die Vorstellung, dass in diesem Patienten mehrere gleichsinnig wirkende Faktoren zu einer erhöhten „Dispositions-Dosis“ zusammengekommen sind. Das GWAS-Konzept basiert auf der Hypothese, dass der genetische Beitrag zu einer multifaktoriellen Krankheit durch DNA-Varianten zustande kommt, die in der Bevölkerung häufig sind („common disease-common variant“-Hypothese). Die bisher verwendeten DNA-Chips weisen daher nur Varianten nach, die in der Bevölkerung eine gewisse Mindesthäufigkeit haben. Die vorliegenden Befunde machen es wahrscheinlich, dass der Beitrag einer einzelnen, in der Bevölkerung häufigen Variante an der Entstehung einer multifaktoriellen Krankheit meist gering ist. Dies ist unter evolutionären Aspekten auch verständlich. Wenn eine Variante ein Genprodukt kodiert, das krankheitsbedingt zu einer geringeren Reproduktionsrate führt, dann können sich nur solche Varianten in der Population halten, die sehr kleine Effekte haben. Umgekehrt würde eine Variante, die auf Grund eines Vorteils zu einer erhöhten Kinderzahl führt, sich durchsetzen. Die gleichzeitige Betrachtung

⁴⁶ Ku CS et al. (2010).

zahlreicher Varianten, von denen jede einzelne nur einen kleinen Beitrag zum Phänotyp liefert, ermöglicht es jedoch, große Anteile an der Variabilität des Phänotyps zu erklären. Dies ist kürzlich für die Körpergröße⁴⁷ gezeigt worden („hidden heritability“)⁴⁸. Ob dies für multifaktorielle Krankheiten allgemein gilt und ob sich dies in verbesserten Möglichkeiten der Krankheitsprädiktion niederschlägt, lässt sich momentan noch nicht sagen.

Außerdem muss es wohl eine große Zahl seltener Varianten geben, die in Kombination die Erkrankungswahrscheinlichkeit für multifaktorielle Krankheiten erhöhen („common disease-rare variant“-Hypothese). Die seltenen Varianten werden vielfach Folge von Neumutationen oder von Mutationen vor wenigen Generationen sein. In jedem Fall muss man mit einer Wechselwirkung zwischen verschiedenen disponierenden Genotypen (sogenannte Epistase) und mit einer Wechselwirkung mit Umweltfaktoren rechnen. Dazu kommt die Möglichkeit epigenetischer Modifikationen (siehe Kapitel 2). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für alle multifaktoriellen Krankheiten bisher nur jeweils ein kleiner Teil der Heritabilität erklärt werden kann.

Das wissenschaftliche Interesse auf diesem Gebiet ist jedenfalls enorm, weil die Zusammenschau vieler Suszeptibilitätsgene neue Einblicke in das Ursachengefüge (Pathophysiologie) multifaktorieller Krankheiten ermöglichen dürfte. Es ist wahrscheinlich, dass die wissenschaftliche Forschung entsprechende Kombinationen von Parametern herausarbeiten wird. Dabei handelt es sich um ungewöhnlich aufwändige Untersuchungen, in die genetische und klinische Befunde, weitere Parameter diverser Herkunft sowie Verlaufcharakteristika eingehen. Mithilfe biomathematischer Methoden sind spezielle Algorithmen zu erarbeiten, deren Ergebnisse Aussagen

über Krankheitsdispositionen erlauben. Die Entwicklung einer derartigen Diagnostik, die auf große Patientenkohorten angewiesen ist, wird noch für lange Zeit Gegenstand der Forschung sein. Es ist damit zu rechnen, dass in Forschungsprogrammen selbst hochauflösende DNA-Chips in absehbarer Zukunft durch die Möglichkeiten einer preiswerten Genomsequenzierung abgelöst werden.

Hochdurchsatzsequenzierung („next generation sequencing“)

In den letzten Jahren sind neue Sequenziersysteme entwickelt worden, die wesentlich leistungsfähiger sind und geringere Verbrauchsmittelkosten verursachen. Mit der raschen Weiterentwicklung existierender Sequenziersysteme der zweiten Generation (z. B. HiSeq, Illumina), der anstehenden Markteinführung von Sequenziersystemen der dritten Generation (SMRTR, Pacific Biosciences; Ion Torrent; Starlights, Life Technologies) sowie den immer günstigeren Sequenzierstarifen kommerzieller Anbieter (z. B. Complete Genomics, USA) dürften die Kosten für die Genomsequenzierung weiter sinken, wenn auch nicht ganz so schnell wie früher angenommen. Nach Einschätzung von Experten wird es in drei bis fünf Jahren möglich sein, die Sequenzierung ganzer menschlicher Genome einschließlich Probenvorbereitung für weniger als 1000 US \$ anzubieten, und es wird damit gerechnet, dass die Kosten kontinuierlich weiter sinken werden, u. a. durch die Entwicklung noch leistungsfähigerer Sequenzier-techniken. Was die Interpretation der Sequenz anbelangt, ist zwischen den exprimierten Sequenzen (Transkriptom, Exom) und der Gesamtsequenz zu unterscheiden. Es wird sehr viel länger dauern, bis die Bedeutung der gesamten Variabilität des menschlichen Genoms im Hinblick auf die phänotypischen Auswirkungen, unter Berücksichtigung von Epistase,

47 Yang J et al. (2010).

48 Gibson G (2010).

Genotyp-Umwelt-Wechselwirkung und Epigenetik (siehe Kapitel 2), interpretiert werden kann, insbesondere wenn es um die Sequenz des gesamten Genoms geht, auch wenn die Industrie hier optimistischer ist.⁴⁹

Für die Diagnostik monogener Krankheiten könnte die Genomsequenzierung schon bald eine einfachere und kostengünstige Alternative zu der Vielzahl spezifischer Tests darstellen, die heute zur Diagnostik herangezogen werden. Wenn die Hochdurchsatzsequenzierung in der Diagnostik eingesetzt wird, ist zunächst eine Kontrolle der Sequenzierqualität unverzichtbar. Sehr viel problematischer ist die Interpretation der Sequenzierdaten. Im Hinblick auf den Zusammenhang mit Krankheiten müssen bioinformatische Instrumente als Filter entwickelt werden. Dabei wird es z. B. darum gehen, die Sequenzinformation für bestimmte Fragen, z. B. definierte Krankheiten, zu interpretieren und Hypothesen für die Interpretation abzuwägen. Da das Wissen über Genotyp-Phänotyp-Beziehungen ständig wächst bzw. sich verändert, werden die bioinformatischen Filtersysteme fortlaufend weiterentwickelt werden müssen.

Das Exom umfasst alle DNA-Segmente, die die genetische Information für Proteine in sich tragen. Mithilfe der Exomsequenzierung kann z. B. eine große Anzahl von funktionellen Varianten untersucht werden, die zur genetischen Disposition für multifaktorielle Krankheiten beitragen, darunter Krebserkrankungen und die Alzheimersche Krankheit. Das Exom umfasst weniger als 2% des Genoms. Veränderungen in vielen regulierenden DNA-Sequenzen, die in den übrigen 98% des Genoms vorkommen, werden durch die Sequenzierung des Exoms nicht erfasst. Für bestimmte Gruppen definierter Krankheiten hat die Exomsequenzierung bereits Eingang in die diagnostische

Praxis gefunden.⁵⁰ Mittlerweile gibt es Angebote aus dem Ausland für die Sequenzierung des gesamten Genoms oder seiner kodierenden Abschnitte.⁵¹⁻⁵² In Deutschland wird die komplette Sequenzierung des Transkriptom und des Exoms eines Individuums angeboten.⁵³ Im Hinblick auf das nach wie vor geringe Wissen um die komplexen Bedingungen der Genregulation, die die zelltypspezifischen Muster der Genexpression bewirken, ist davon auszugehen, dass die Sequenzierung des gesamten Genoms eines Individuum zu einer wesentlichen Ausweitung an (noch) nicht interpretierbarer genetischer Überschussinformation führt.

Die Regelungen des Gendiagnostikgesetzes gehen von der Vorstellung der gezielten Untersuchung definierter Gene aus. Für den Fall, dass genetische Überschussinformation generiert wird, ist in der Begründung zu § 9 ausgeführt, dass die untersuchte Person darüber vollständig aufgeklärt werden und entscheiden muss, ob die Überschussinformation vernichtet oder in die Interpretation einbezogen werden soll. Das Gendiagnostikgesetz regelt nicht speziell, wie verfahren werden soll, wenn das Genom eines Menschen systematisch untersucht bzw. komplett sequenziert werden soll (siehe Kapitel 9).

49 siehe Interview mit Jay Flatley, Illumina, <http://www.xconomy.com/san-diego/2010/04/06/>.

50 Center for Genomics and Transcriptomics, CeGaT: <http://www.cegat.de/>.

51 Die Firma Knome (<http://www.knome.com/>) bietet die Genomsequenzierung zu Preisen von ca. 70.000 bzw. 25.000 US \$ an (Stand: Dezember 2009).

52 Die Firma Complete Genomics: (<http://www.completegenomics.com/>) bietet die Genomsequenzierung seit Januar 2010 für 20.000 US \$ an, allerdings ohne Analyse und klinische Interpretation der erhobenen Sequenzdaten.

53 Neben der Analyse sogenannter diagnostischer Panels bietet die Firma CeGaT die Sequenzierung des Exoms an. In Abhängigkeit von der Anzahl gleichzeitig bearbeiteter Proben betragen die Kosten 5.600 bis 8.900 Euro, jedoch ohne Interpretation der Daten (<http://www.cegat.de/>).

Bedeutung der modernen genetischen Analysemethoden für die Krankheitsforschung

Krankheitsforschung mithilfe von Sequenziermethoden und DNA-Chip-Technologie ist nur erfolgversprechend, wenn sie an gut charakterisierten Patienten bzw. Familien angewandt wird. Bisher sind mehr als 2.000 Gene bekannt, deren Mutationen beim Menschen 3.500 verschiedene monogen bedingte Krankheiten verursachen. Dies ist aber nur die Spitze des Eisbergs (siehe Kapitel 3). Die neuen Methoden der DNA-Sequenzierung werden in den nächsten Jahren gerade auf diesem Gebiet sehr wahrscheinlich einen wesentlichen Erkenntnisgewinn liefern.⁵⁴ In der westlichen Welt sind die Familien häufig klein. Vielfach wird der von einer monogenen Krankheit Betroffene der einzige in der Familie sein. In dieser Situation ist es allerdings nicht einfach, bei einem Einzelfall überhaupt eine genetische Krankheit in Betracht zu ziehen. Eine wesentliche zusätzliche Hilfe könnte sich aus den neuen DNA-Technologien ergeben.

Ogleich die Herausforderung sehr viel größer ist als bei den monogen erblichen Merkmalen, dürfte die Analyse multifaktorieller Krankheiten durch die neuen Methoden voraussichtlich ebenfalls einen qualitativen Schub erfahren. Die nächste Aufgabe wird darin bestehen, die betreffenden Gene in funktionelle Zusammenhänge einzuordnen. Diese Kenntnisse werden der Forschung neue Einblicke in die pathophysiologischen Zusammenhänge ermöglichen. Parallel wird die Wechselwirkung zwischen Genotyp und Umwelt bei der Auslösung multifaktorieller Krankheiten sowie die Rolle der Epigenetik in der Genfunktion gezielter analysiert werden können. Genetische und funktionelle Methoden, d. h. ätiologische und pathophysiologische Forschung werden zusammenfließen. Die Analyse wird sich so-

wohl auf der Ebene der Zelle bzw. des Gewebes als auch auf der Ebene des Gesamtorganismus abspielen. Da multifaktorielle Erkrankungen nicht nur auf genetischen Faktoren beruhen, kann eine Erklärung ihrer Entstehung und ihres Verlaufs von der genetischen Forschung allein nicht erwartet werden. Dazu ist die Erforschung der wechselseitigen Beziehungen genetischer, epigenetischer und biochemischer Netzwerke und ihrer Interaktionen mit Umwelteinflüssen notwendig.

In dem Maße, in dem die skizzierte Entwicklung vorankommt, könnten sich verbesserte Möglichkeiten der Erkennung von Krankheitsdispositionen ergeben. Wenn eine Reihe von genetischen Varianten identifiziert ist, die zur Manifestation einer multifaktoriellen Krankheit beitragen, wäre es denkbar, diese Varianten gemeinsam mit epigenetischen Informationen, biochemischen Parametern und exogenen Faktoren zu Risikoprofilen zusammenfassen, um für eine gegebene Person gewisse prädiktive Aussagen zu machen. In welchem Umfang für einzelne multifaktorielle Erkrankungen eine prädiktive genetische Diagnostik zu Aussagen führen kann, die für die Krankheitsprävention bei einzelnen, getesteten Person wirklich relevant sind und gegebenenfalls wann dies der Fall sein wird, kann momentan nicht vorhergesagt werden. Bevor man derartige Informationen jedoch im klinischen Alltag prädiktiv verwenden darf, müssen zur Validierung umfangreiche empirische Untersuchungen durchgeführt werden.

Die vergleichende Sequenzierung des ganzen menschlichen Genoms bei Risiko- und Kontrollkollektiven bietet das Maximum an möglicher genetischer Information. Es ist zu hoffen, dass Forschungsprogramme bald Realität werden, mit denen die vermutlich zahlreichen, an der Risikodisposition für bestimmte multifaktorielle Erkrankungen beteiligten Allele an verschiedenen Genorten erfasst werden können. Die Frage der angemessenen Interpretation von technisch einwandfreien,

⁵⁴ Check Hayden E. (2009).

genomweiten Sequenzbefunden ist ein gewaltiges Problem. Denn bei derartigen genomweiten Vergleichen fallen Datenmengen an, die noch nicht gelöste Anforderungen an die bioinformatische Analyse stellen. Da die einzelnen Allele für sich genommen zumeist nur einen kleinen Beitrag zu dem Phänotyp leisten dürften, sind verfrühte Angebote einer prädiktiven genetischen Diagnostik problematisch, solange diese nur einen kleinen Teil aller zu einer bestimmten multifaktoriellen Krankheit disponierenden Allele erfassen. Sobald genomweite Sequenzanalysen für bestimmte multifaktorielle Krankheiten einen für die Einzelperson aussagekräftigen Teil dieser Allele erfasst haben, kann die Sequenzierung auf diesen Teil des Genoms beschränkt werden. Auch bei monogenen Krankheiten können genomweite Untersuchungen wichtig werden. Denn bei nicht wenigen monogenen Krankheiten können die Symptome selbst bei Verwandten, die eine identische Mutation in dem für die betreffende Krankheit verantwortlichen Hauptgen haben, extrem schwanken. Bei solchen Erkrankungen ist es für die Prognose und neue Therapieansätze wichtig, zusätzlich zu dem Hauptgen weitere genetische Faktoren zu erfassen, die das klinische Bild und den Verlauf der Erkrankung beeinflussen.

Translation genetischer Tests in eine bessere Patientenversorgung

Die klinische Umsetzung von Erkenntnissen aus der Forschung in die medizinische Versorgung wird als Translation bezeichnet. Im Kontext genetisch komplexer Krankheiten gibt es erheblichen Handlungsbedarf, insbesondere in folgender Hinsicht:⁵⁵

1. Entwicklung automatisierter Verfahren zur Charakterisierung von Mutationen;

2. Identifikation genetischer Befunde, die für die klinische Arbeit relevant und geeignet sind;
3. Entwicklung der personellen Kapazität zur Einbindung der genetischen Information in die Versorgungspraxis;
4. Nachweis des klinischen Nutzens der genetischen Information;
5. Nachweis der Wirtschaftlichkeit der Versorgung unter Einbezug der genetischen Information.

Den Schritten 2 bis 4 entspricht auch das Modell der „Genomischen Translation“ („Analytic validity; Clinical validity; Clinical utility; and Ethical, legal, and social implications“, ACCE), das die Abteilung Public Health Genomics der amerikanischen Centers of Disease Control entwickelt hat.⁵⁶ Diese Schritte der Translation zeigen, welcher Bedarf an patientenbezogener Forschung notwendig ist, um die Versorgung der Patienten zu verbessern.

Einen Blick auf die Herausforderungen in der klinischen Praxis bietet das Beispiel einer kompletten Genomsequenzierung eines Patienten.⁵⁷ Kommentatoren weisen darauf hin, dass im Zuge einer vollständigen Sequenzierung insbesondere ein sehr hoher Informationsbedarfs entsteht:

1. beim Patienten vor der Testung;
2. bei der Interpretation der Testergebnisse bezüglich der Testmethoden und der Korrelation mit einer Krankheit;
3. bezüglich der Unsicherheit bei Varianten unbekannter Bedeutung;
4. bezüglich der Aktualität der Interpretation⁵⁸.

Für eine Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung durch prädiktive genetische Diagnostik müssen somit Erkenntnisse der Grundlagenforschung, der Translation und die in dieser Stellungnahme angesprochenen,

⁵⁶ Centers of Disease Control: <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/index.htm>.

⁵⁷ Ashley EA et al. (2010).

⁵⁸ Ormond KE et al. (2010).

⁵⁵ Samani NJ et al. (2010).

nichtmedizinischen Aspekte wie rechtliche und ethische Rahmenbedingungen in die Praxis eingebracht werden. Dazu kommt, dass das sektorale Gesundheitssystem Deutschlands die Umsetzung in die Versorgung und die dazu gehörige Forschung erschwert.

Internet-basierte „Direct-to-Consumer“ (DTC)-Angebote zur genetischen Diagnostik

Die verfügbaren Hochdurchsatz-Technologien haben durch Diagnostikangebote sehr rasch eine kommerzielle Verwertung nach sich gezogen. Seit dem Jahre 2006 wurden insbesondere in den USA in schneller Folge sogenannte „Direct-to-Consumer“ (DTC)-Firmen gegründet, die über das Internet eine Typisierung selektierter DNA-Marker anbieten, um Aussagen zum persönlichen genetischen Profil und insbesondere zu Krankheitsrisiken zu machen. Die Gesamtzahl der weltweit auf diesem Markt operierenden Firmen beläuft sich zurzeit auf mindestens 40.⁵⁹ Die an einem Test interessierte Person schließt mit dem Anbieter per Internet einen Vertrag, wählt die Merkmale bzw. Krankheiten aus, auf die sie sich untersuchen lassen will und schickt an die Firma eine Speichelprobe. Wenn die Laboruntersuchung fertig ist, erhält der Kunde elektronisch ein Passwort, mit dem er die Testergebnisse online abrufen kann.

Einige der DTC-Firmen beschränken sich auf die Erstellung des Risikoprofils für eine oder wenige, meist genetisch komplexe Krankheiten, während die bekannteren Anbieter wie Navigenics, DeCode und 23andme Aussagen zum Risiko für bis zu 50 verschiedene Merkmale bzw. Krankheiten versprechen. Die Untersuchungsangebote beziehen sich größtenteils auf Dispositionen zu multifaktoriellen Krankheiten, aber auch auf monogen bedingte

Tumorkrankheiten, Anlageträgerschaft für autosomal rezessive Krankheiten, genetisch vermittelte Medikamentenreaktionen und Merkmale ohne medizinische Relevanz. Ein guter Teil der angebotenen Untersuchungen hat eine ungesicherte wissenschaftliche Grundlage.⁶⁰ In Deutschland sind DTC-Angebote auf Grund des Arzt- bzw. Facharztvorbehaltes durch § 7 des Gendiagnostikgesetzes untersagt.

Zur Aussagekraft und Bewertung der genetischen DTC-Angebote gibt es inzwischen eine Vielzahl von ganz überwiegend kritischen Stellungnahmen, u. a. von der American Society of Human Genetics⁶¹, vom American College of Medical Genetics⁶² und der European Society of Human Genetics⁶³. Außerdem liegt eine Stellungnahme durch die Bioethikkommission beim österreichischen Bundeskanzleramt vor.⁶⁴ In den USA ist die Food and Drug Administration (FDA) aufgefordert worden, genetische Tests nur durch Spezialisten durchführen zu lassen.^{65,66}

In den Stellungnahmen wird eine Reihe von Kritikpunkten aufgeführt:

1. Die Risikoangaben für die allermeisten häufigen Krankheiten sind unsicher, weil sie auf schwachen oder unbestätigten Befunden beruhen;
2. es fehlen Angaben zur Sensitivität, Spezifität und zum prädiktiven Wert der eingesetzten Tests;

60 Zu den Testangeboten gehören z. B. die folgenden Phänotypen: Diabetes mellitus Typ 1+2, altersabhängige Makuladegeneration, Parkinson-Krankheit, Schlaganfall, rheumatoide Arthritis, erblicher Brustkrebs (nur einzelne Mutationen), Lungenkrebs, Lebenserwartung, Augenfarbe, Heroinabhängigkeit, Nikotinabhängigkeit, Ohrschmalz-Typ.

61 American Society of Human Genetics: *Am J Hum Genet* 81: 635-637, 2007. Hudson K et al. (2007). Hudson K et al. (2007).

62 American College of Medical Genetics: http://www.acmg.net/StaticContent/StaticPages/DTC_Statement.pdf, 7. April 2008.

63 European Society of Human Genetics: <https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/documents/PPPC-ESHG-DTC-06122009.pdf>.

64 Bioethikkommission Österreich: <http://www.bundeskanzleramt.at/DocView.axd?CobId=39456>.

65 Beudet AL (2010).

66 Javitt G (2010).

59 siehe Auflistung des Genetics and Public Policy Centers, Johns Hopkins University, <http://www.dnapolicy.org> vom 28.05.2010.

3. in dem interessierenden Gen wird oft nur ein begrenztes Mutationsspektrum untersucht;
4. es gibt keine unabhängigen Kontrollen der technischen Qualität und der Interpretation der Befunde;
5. die Resultate der Tests sind nur im Kontext einer medizinischen Evaluation sinnvoll interpretierbar;
6. die Testresultate müssten der untersuchten Person von einem Humangenetiker bzw. genetischen Berater vermittelt werden, auch im Hinblick auf die Bedeutung derartiger Informationen für die eigene Privatsphäre und für Familienangehörige⁶⁷;
7. das Labor kann nicht kontrollieren, ob die eingesandte Probe tatsächlich von der Person stammt, die mit der Firma den Vertrag geschlossen hat, und nicht etwa die Probe eines Kindes, des Ehepartners oder einer anderen Person eingesandt wurde.

Die Medien haben die Schwächen und Unzulänglichkeiten von DTC-Labors vorgeführt: Bei konkurrierenden Unternehmen in Auftrag gegebene Risikoabschätzungen haben wiederholt zu ganz unterschiedlichen Ergebnissen geführt, offenbar weil zur Bestimmung spezifischer genetischer Krankheitsrisiken verschiedene Marker herangezogen werden.⁶⁸ Auch die vorsätzliche Einsendung der Probe einer anderen Person konnte das Labor erwartungsgemäß nicht aufdecken.

Es ist offensichtlich, dass ein Großteil der gegenwärtigen DTC-Angebote über das Internet eine ungesicherte wissenschaftliche Grundlage hat und die Interpretation eines Testergebnisses unter Ausschluss einer fachgerechten genetischen Beratung zu Fehlern führen kann.

⁶⁷ Insbesondere das Fehlen derartiger, für den Laien verständlicher Informationen zur Bedeutung individueller Testergebnisse waren ausschlaggebend für die Entscheidung einer ganzen Reihe amerikanischer Bundesstaaten, genetische DTC-Tests nur unter bestimmten Auflagen zu erlauben oder ganz zu verbieten.

⁶⁸ siehe Aldhouse P, Reilly M (2009); Ng PC et al. (2009); Pinker S (2009).

DTC-Firmen werben zum Teil um Konsumenten auch in der Weise, dass sie diese auffordern, für die gewünschte Untersuchung selbst einen Arzt einzuschalten. Der betreffende Arzt muss jedoch nicht über die Fachkunde verfügen, die für die Indikation zu einer genetischen Untersuchung und die Interpretation genetischer Daten erforderlich ist. Dadurch könnten der untersuchten Person gesundheitliche Nachteile erwachsen. In Analogie zum Werbeverbot für verschreibungspflichtige Medikamente sollte Werbung für prädiktive genetische Untersuchungen gesetzlich untersagt werden.

In den USA werden genetische Tests neuerdings sogar über „Drug Stores“ angeboten („over the counter genetic tests“). Die American Society of Human Genetics hat daran heftige Kritik geübt.⁶⁹

Heterozygotentestung

Eine baldige diagnostische Anwendung könnten die Hochdurchsatztechnologien für die Erkennung von Heterozygotien für autosomal rezessive Krankheiten bekommen, insbesondere solcher, die sich im frühen Kindesalter manifestieren. Unter der Annahme, dass rezessive Krankheiten in unserer Bevölkerung bei 0,25-0,5% aller Neugeborenen vorkommen, muss man davon ausgehen, dass bei 1-2% aller Ehepaare beide Partner heterozygot für Mutationen im gleichen Gen sind. Jedes Kind eines solchen Paares hat dann nach den Mendelschen Regeln ein Erkrankungsrisiko von 25%.

Eine Firma⁷⁰ bietet seit Februar 2010 in den USA einen DTC-Heterozygotentest auf 458 spezifische Mutationen in 105 Krankheitsgenen an. Damit wird zwar nur ein kleiner Teil

⁶⁹ ASHG »Policy and Advocacy« Response to Recently Announced Availability of Over-the-Counter (OTC) Genetic Tests: http://www.ashg.org/pages/statement_5_13_10.shtml

⁷⁰ Counsyl, Redwood City, CA: <https://www.counsyl.com/>; siehe auch Levenson D (2010).

der klinisch relevanten Mutationen erfasst⁷¹, jedoch sind bereits Methoden in der Entwicklung, die die Untersuchung auf nahezu alle bekannten relevanten Mutationen möglich machen sollen. Das amerikanische „National Center for Genome Resources“ (NCGR, Santa Fe) hat einen universellen Heterozygotentest entwickelt, der auf die Option zur Verhinderung von ernsten genetischen Erkrankungen des Kindesalters durch Sequenzierung kodierender Abschnitte von 448 bekannten Genen zielt.⁷² Seit März 2010 wird in den USA auch ein ähnlicher DTC-Test zum Ausschluss von Mutationen in den meisten bekannten Genen für X-chromosomal vererbte geistige Behinderung angeboten.⁷³ Mithilfe des universellen Tests zur Erkennung von Überträgern für rezessive Krankheiten könnte man vor der ersten Konzeption praktisch alle elterlichen Risikokonstellationen erkennen und den betroffenen Paaren damit die Möglichkeit einer auf diesem Wissen basierenden, reproduktiven Entscheidung an die Hand geben. Ohne die präkonzeptionelle Untersuchung weiß ein Elternpaar erst nach der Geburt eines betroffenen Kindes um seine Risikokonstellation.

Das Gendiagnostikgesetz schließt ein vom Einzelnen nachgefragtes Anlageträgerscreening nicht aus. Die systematische präkonzeptionelle Heterozygotenuntersuchung stellt für unsere Gesellschaft jedoch eine neue Situation mit weitreichenden ethischen und sozialen Implikationen dar. Derartige Untersuchungen sollten vorerst nur im Rahmen von Forschungsprojekten durchgeführt werden. Sie sollten eingebettet sein in eine medizinische, ethische und soziale Begleitforschung, um Er-

fahrungen über die persönlichen und gesellschaftlichen Auswirkungen zu gewinnen.

Der Ansatz entspricht dem seit vielen Jahren praktizierten präkonzeptionellen Heterozygotenscreening auf Beta-Thalassämie auf Sardinien und Zypern und auf die Tay-Sachs-Krankheit in Israel bzw. bei Ashkenasim-Juden weltweit (siehe Kapitel 3). Die genannten Krankheiten sind in den entsprechenden Bevölkerungen gut bekannt. Im Unterschied dazu wird bei einem universellen Heterozygotentest auf das Risiko für Krankheiten untersucht, die in der Bevölkerung weitgehend unbekannt sind. Außerdem ist die „Indikation“ dadurch vorgegeben, dass ein bestimmtes Gen überhaupt in den universellen Test einbezogen ist.

Bedürfnisse in Forschung und allgemeiner Fortbildung

Die sich entwickelnden Möglichkeiten der genomischen Hochdurchsatztechnologien eröffnen weitreichende Möglichkeiten für die Erforschung monogener und multifaktorieller Krankheiten. Dies ist nicht nur in den klassischen Wissenschaftsländern erkannt, sondern z. B. auch in den aufstrebenden Staaten Asiens und Lateinamerikas. Das bessere Verstehen von Krankheitsursachen wird auch der Erforschung der normalen Funktionen und Funktionsstörungen (Pathophysiologie) neuen Raum geben. Dies alles wird auch die Optionen für Früherkennung und Prävention von Krankheiten erweitern.

Die Forschung in Deutschland auf dem gesamten Gebiet der genetischen Medizin sollte verstärkt werden. Dabei wird es insbesondere darauf ankommen, die Molekulargenetik mit der klinischen Medizin zu verbinden. Dafür sind große und systematisch gesammelte Untersuchungskollektive notwendig. Im Anschluss an die Grundlagenforschung sollten auch die Forschungsdimensionen von „Public Health“, Versorgungsforschung bis hin zur

71 Nur etwa jeder Dritte der mit diesem Test untersuchten gesunden Probanden ist für eine dieser Mutationen heterozygot (Srinivasan et al.). Das bedeutet, dass mit diesem Test nur 2 bis 2,5% aller klinisch relevanten rezessiven Mutationen ausgeschlossen werden können, da im Genom Gesunder ungefähr 10 bis 20 solcher rezessiven Mutationen gefunden werden (u.a. siehe Wheeler DA et al. 2008).

72 siehe National Center for Genome Research NCGR: <http://www.ncgr.org/>.

73 siehe Ambry Genetics: <http://www.ambrygen.com/>.

Gesundheitsökonomie berücksichtigt werden.

Die umfassenden Möglichkeiten einer systematischen prädiktiven genetischen Diagnostik müssen Anlass sein, sich mit den ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekten der Anwendung der genomischen Hochdurchsatztechnologien auseinanderzusetzen, bevor der technische Fortschritt Fakten geschaffen hat. Außerdem sollte der Wissensstand der Ärzte auf dem Gesamtgebiet der genetischen Medizin verbessert werden. Die Bevölkerung sollte über die Möglichkeiten und Grenzen der genetischen Medizin einschließlich der prädiktiven genetischen Diagnostik fortlaufend sachlich informiert werden. Insbesondere in der Schule sollten die neuen Erkenntnisse der Vererbungsforschung vermittelt werden.

6 Die EuroGentest-Erhebung genetischer Reihenuntersuchungen in Europa

Genetische Reihenuntersuchungen dienen der Erkennung bzw. dem Ausschluss einer genetisch bedingten Krankheit, Prädisposition oder Krankheitsresistenz, oder der Feststellung von genetischen Merkmalen, die bei den Nachkommen der untersuchten Person Krankheiten hervorrufen könnten. Genetische Reihenuntersuchungen sind im Zusammenhang mit einer Vielzahl von Störungen zunehmend möglich.⁷⁴

Der Begriff „genetische Reihenuntersuchungen“ sollte nur für die systematische Durchführung genetischer Untersuchungen verwendet werden, die entweder bei einer gesamten Population (sogenannte Reihenuntersuchung einer Bevölkerung) oder bei bestimmten Personengruppen innerhalb der Gesamtbevölkerung, wie zum Beispiel bei schwangeren Frauen (vorgeburtliche Untersuchungen) oder bei Neugeborenen (neonatale Untersuchungen), durchgeführt werden. Ein weiteres wichtiges Merkmal der genetischen Reihenuntersuchungen ist, dass sie üblicherweise von Vertretern des Gesundheitswesens an die Bevölkerung herangetragen werden.⁷⁵ Bei genetischen Reihenuntersuchungen muss der erwartete Nutzen gegenüber dem möglichen Schaden abgewogen werden – nämlich einerseits die Früherkennung und Prävention sowie reproduktive Entscheidungshilfen und andererseits die Erzeugung von Sorge, sozialer Stigmatisierung, Informationsmissbrauch und Diskriminierung.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat Richtlinien⁷⁶ erlassen, die vor der Durchführung einer Untersuchungsreihe bedacht werden sollten, wobei eine der grundlegenden Bedingungen lautet, dass der Verlauf der betreffenden Krankheit beeinflusst werden kann, und dass die Krankheit durch Früherkennung und frühes Eingreifen behandelbar sein muss. Daher stellt die Durchführung eines Untersuchungsprogramms auf der Ebene der gesamten Bevölkerung große Herausforderungen an Gesundheitswesen und Politik.

Die EuroGentest-Erhebung zeigt den gegenwärtigen Status (Stand: 2006–2008) von genetischen Reihenuntersuchungen in ausgewählten europäischen Ländern auf.⁷⁷ Sie erfasst Untersuchungsziele und Organisationsformen und dient als Grundlage für zukünftige Versuche, Standards und Vorgehensweisen europaweit zu harmonisieren.

In der EuroGentest-Erhebung wird der Begriff „Programm“ in einem weiten Sinn verstanden. Er beinhaltet alle Untersuchungsangebote, die darauf gerichtet sind, einem öffentlichen Bedarf nachzukommen, unabhängig davon, ob vom Gesundheitswesen her systematisch organisiert oder fallbezogen, aber auf breiter Basis angeboten.⁷⁸

Neugeborenencreening

Das Neugeborenencreening auf genetische Krankheiten wird mit chemischen

74 Godard B et al. (2003).

75 Stewart A et al. (2007).

76 Wilson JMG (1968).

77 Javaher P et al. (2010).

78 Rogowski W, Langer A (2007).

Nachweisverfahren durchgeführt, z. B. Tandem-Massenspektrometrie (siehe Tabelle 6.1 im Anhang). In fast allen Ländern existieren nationale Programme für PKU (Phenylketonurie) (in Finnland nur regionale Programme für Immigranten) und CH (kongenitaler Hypothyreoidismus). In Estland, Finnland, Lettland, Litauen, Norwegen und Slowenien ist das Neugeborenen-Screening auf PKU und CH beschränkt. In den übrigen Ländern wird auf weitere Krankheiten gescreent, jedoch besteht kein inhaltlicher Konsens darüber, um welche Krankheiten es sich hierbei sinnvollerweise handeln sollte.

Alle Länder betrachten das Neugeborenen-Screening als im Interesse des Neugeborenen selbst liegend. Screeningprogramme, die in erster Linie das Ziel haben, genetische Wiederholungsrisiken für weitere Geschwister zu erfassen, z. B. für Muskeldystrophie Typ Duchenne und Becker, wurden in keinem europäischen Land auf Dauer etabliert.

Das Neugeborenen-Screening wird europaweit als eine gesundheitlich wichtige und kosteneffektive Maßnahme betrachtet. Das Screening wird in allen 25 Ländern so organisiert, dass zumindest theoretisch eine vollständige Erfassung erreichbar wäre. Dieses Ziel wird in den meisten Ländern in der Tat vollständig oder nahezu vollständig erfüllt. Je nach Gesundheitssystem werden die Screeningprogramme entweder unter direkter staatlicher Aufsicht oder durch die jeweiligen Sozialversicherungssysteme ausgeführt und gesetzlich reguliert (siehe Tabellen 6.2 bis 6.9 im Anhang).

Vorgeburtliches Screening auf Chromosomenstörungen und Neuralrohrdefekte

Tabelle 6.10 im Anhang listet vorgeburtliche Untersuchungsprogramme auf: Ultraschalluntersuchungen auf fetale Entwicklungsstörungen, Messung der fetalen Nackentransparenz

und mütterliche Serummarker als Hinweise auf eine Chromosomenstörung des Feten, mütterliche Serummarker als Hinweise auf eine Neuralrohrverschlussstörung sowie fetale Chromosomenuntersuchung und biochemische Untersuchung auf Neuralrohrverschlussstörung aus Fruchtwasser, wenn die vorgeburtliche Diagnostik primär aus anderen Gründen erfolgte. Untersuchungsangebote, die sich an Frauen mit a priori erhöhten Risiken für fetale Chromosomenanomalien wenden (z. B. Altersrisiko), wurden nicht erfasst.

Eine Zusammenfassung aller vorgeburtlichen Screeningaktivitäten in Europa mit Stand 2004 gibt die EUROCAT-Studie.^{79,80} Nach dem Erscheinen dieser Studie gab es vergleichbare Berichte nur aus einzelnen Ländern, nämlich Dänemark⁸¹, Niederlande⁸² und Großbritannien⁸³: Ultraschalluntersuchungen, Messungen der fetalen Nackentransparenz und mütterlicher Serummarker werden nahezu überall angeboten. In geringerem Maße gilt dies für die fetale Chromosomenuntersuchung und die biochemische Untersuchung auf Neuralrohrverschlussstörung aus Fruchtwasser, wenn eine invasive Diagnostik aus einem anderen Grund erfolgte. In Großbritannien wird seit 2008 ein vorgeburtliches Screening auf Hämoglobinopathien angeboten.

Aus der EUROCAT-Studie und den genannten Berichten aus einzelnen Ländern ergibt sich ein sehr uneinheitliches Bild über die Organisation pränataler Screeningprogramme. Finnland⁸⁴ und Frankreich^{85,86} scheinen die einzigen Länder mit landesweit gültigen Empfehlungen über Inhalte und Abläufe zu sein.

79 EUROCAT: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=18410651>.

80 Boyd PA et al. (1998).

81 Ekelund CK et al. (2008).

82 Wortelboer EJ et al. (2008).

83 Loeber JG (2007).

84 Government Decree 1339 (2006).

85 Décrets, arrêtés, circulaires de Ministère de la sante et des sports (2009a).

86 Décrets, arrêtés, circulaires de Ministère de la sante et des sports (2009b).

In Tabelle 6.11 im Anhang werden die Krankheiten erfasst, die im Jahr 2006 in 23 europäischen Ländern Gegenstand von Überträger screenings waren. In etwa der Hälfte dieser Länder werden solche Programme angeboten, insbesondere in Bezug auf Hämoglobinopathien (9 Nennungen) und Zystische Fibrose (7 Nennungen).

Kaskadenscreening

Unter Kaskadenscreening versteht man die systematische Untersuchung der Verwandten eines Indexfalles auf die betreffende genetische Veränderung, wobei jeder identifizierte Merkmalsträger zum neuen Indexfall wird. Wie in Tabelle 6.12 im Anhang aufgeführt, sind in den 25 Ländern folgende Krankheiten am häufigsten Gegenstand von Kaskadenscreening gewesen: Zystische Fibrose, Muskeldystrophie Duchenne, Fragiles-X-Syndrom, Hereditäre Hämochromatose, Beta-Thalassämie, andere Hämoglobinopathien und Hypercholesterinämie.

Ein Kaskadenscreening unterscheidet sich von anderen Reihenuntersuchungen vor allem dadurch, dass Personen erfasst werden, die von vornherein ein erheblich erhöhtes genetisches Risiko haben. Andererseits wird es, wie andere Reihenuntersuchungen auch, systematisch durchgeführt und nicht vom Patienten selbst initiiert. In der Praxis greifen Patienten/Familien-Initiative und aktive Beratung ineinander. Kaskadenscreening für spät manifeste Krankheiten lässt sich auch als systematische prädiktive Untersuchung verstehen. Die EuroGentest-Erhebung hat das Kaskadenscreening auch deswegen miterfasst, weil noch nie der Versuch unternommen wurde, hierzu europaweit Daten zu sammeln.

7 Gesundheitsökonomische Aspekte

Durch wissenschaftlichen und technischen Fortschritt nehmen die Möglichkeiten der medizinischen Versorgung immer weiter zu. Gleichzeitig nimmt das Potenzial zur Finanzierung der Leistungen durch die Solidargemeinschaft unter anderem infolge der Alterung der Bevölkerung ab. Beide Entwicklungen führen dazu, dass sich die Möglichkeiten der medizinischen Versorgung und ihrer Finanzierung auseinander entwickeln. Es muss geprüft werden, welche Versorgungsleistungen im Rahmen der sozialen Sicherung angeboten werden können. Wichtigstes Entscheidungskriterium ist der Nutzen jeder Leistung für den Patienten, also die Effektivität der medizinischen Leistung. Darüber hinaus verlangt das deutsche Sozialgesetzbuch, auch die Wirtschaftlichkeit der Leistungen zu berücksichtigen. Die Bewertung aller gesellschaftlich relevanten Folgen einer medizinischen Technologie bezeichnet man als „Health Technology Assessment“ (HTA). HTA-Berichte fassen meist die Evidenz zur medizinischen Effektivität und zur Wirtschaftlichkeit aus allen verfügbaren Studien zusammen. Gerade bei der prädiktiven genetischen Diagnostik spielen neben der Effektivität und der Wirtschaftlichkeit noch rechtliche, ethische und psychologische Aspekte als Entscheidungskriterien eine Rolle.

Wann ist Diagnostik wirtschaftlich?

Wenn Versorgungsentscheidungen auf der Basis wissenschaftlicher Erkenntnisse (der sogenannten Evidenz) gefällt werden sollen, wer-

den Studien zum medizinischen Nutzen und zur Wirtschaftlichkeit benötigt. Dies gilt auch für die prädiktive genetische Diagnostik auf Krankheiten bzw. Krankheitsdispositionen.⁸⁷ Hier lautet die Kernfrage der Wirtschaftlichkeit: Wie viel gesundheitlichen Nutzen erzielt eine Diagnostik pro eingesetztem Euro im Vergleich zum Verzicht auf diese diagnostische Strategie? Führt eine Strategie dazu, dass mehr Gesundheit erreicht wird und die Kosten sogar sinken, ist sie auf jeden Fall wirtschaftlich. In vielen Fällen muss aber eine Verbesserung der Gesundheit mit einem Zuwachs an Kosten erkaufte werden. Dann kommt es auf die Zahlungsbereitschaft der Krankenversicherung (oder der Patienten) an, ob die Mehrkosten der Diagnostik als akzeptabel angesehen werden.⁸⁸

Komponenten der Wirtschaftlichkeit

Bei der Untersuchung der Wirtschaftlichkeit einer prädiktiven genetischen Diagnostik sind die Versorgungskosten und die gesundheitlichen Effekte zu beachten. Zu den Kosten gehören neben den Testkosten die Folgekosten der weiteren Abklärung und der Behandlung, wobei auch Einsparungen von Behandlungskosten durch eine frühzeitige wirksame Therapie zu berücksichtigen sind. Gesundheitliche Effekte umfassen in erster Linie Verbesserungen bei der Lebenserwartung und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

⁸⁷ Khoury MJ et al. (2009).

⁸⁸ Leidl R (2007).

Daneben kann eine prädiktive genetische Diagnostik – etwa im Fall einer nicht behandelbaren genetischen Krankheit – Wissen vermitteln, das für eine Reihe von Lebensentscheidungen von hoher Bedeutung ist, ohne dass unmittelbare Auswirkungen auf die Gesundheit erkennbar sind. Solche Nutzenaspekte können nicht im Rahmen von medizinischen Wirksamkeitsstudien untersucht werden, sondern müssen durch andere Ansätze – wie die Ermittlung der individuellen Zahlungsbereitschaft für dieses Wissen – eingeschätzt werden.⁸⁹

Wirtschaftlichkeit eines diagnostischen Tests

Bei einem diagnostischen Test fallen zunächst die Testkosten an. Dabei sind in Analogie zu den Maßen der medizinischen Testgüte (siehe Kapitel 4) vier Fälle zu unterscheiden:

1. Bei einer richtig zutreffenden Diagnostik kann eine frühzeitige oder besser gezielte Behandlung gesundheitliche Vorteile ermöglichen, wobei Therapiekosten anfallen;
2. Folgen aus einem unzutreffenden Testresultat für einen Patienten falsche Behandlungen (etwa ein unnötiger Eingriff), bleiben die gesundheitlichen Vorteile aus, während unnötige Kosten entstehen und weitere unnötige Folgekosten und gesundheitliche Verschlechterungen auftreten können;
3. Bei zutreffender Einordnung von Gesunden fallen keine weiteren Kosten an;
4. Bei Interventionsbedürftigen, die der Test nicht erkennt, fallen Kosten und Effekte der besseren Therapie weg.

Die Wirtschaftlichkeit eines Tests ergibt sich aus der Gesamtheit der Kosten und gesundheitlichen Effekte über alle vier Fälle, gewichtet mit der Häufigkeit ihres Auftretens.

Methodisch lässt sich dies besonders gut mit entscheidungstheoretischen Modellen untersuchen. So waren etwa alle Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen, die in einer aktuellen Übersicht zum Neugeborenen-Screening zusammengestellt sind, solche Modellierungsstudien⁹⁰. Mit einer mathematischen Modellierung kann auch die Wirtschaftlichkeit von Teststrategien verglichen werden (siehe Beispiel 7.1 im Anhang).

Wirtschaftlichkeit von Screeningprogrammen

Screeningprogramme (Reihenuntersuchungen) richten sich auf systematisch ausgewählte Zielgruppen, z. B. alle Personen eines bestimmten Alters und Geschlechts, die an einem Stichtag in einer definierten Region wohnen. Ihre Wirtschaftlichkeit hängt neben den erwähnten Testeigenschaften und Testkosten insbesondere von der Prävalenz (also der Auftretenshäufigkeit) der Krankheit und des anzuwendenden genetischen Markers in der Zielgruppe, dem Schweregrad und den Therapiemöglichkeiten der Erkrankung sowie vom Alter der Probanden ab. Bisherige Studien zum genetischen Screening auf DNA-Basis zeigten, dass sowohl wirtschaftliche als auch unwirtschaftliche Resultate möglich sind, und dass die Ergebnisse durch eine Verbesserung der Datenlage beeinflusst werden können⁹¹ (zu Kostenvergleichen von Screeningansätzen siehe Beispiel 7.2 im Anhang).

Besonders schwierig wird eine Beurteilung von Patientennutzen und Wirtschaftlichkeit, wenn simultan mehrere Krankheitsdispositionen diagnostiziert werden sollen. Eine Addition der Resultate einzelner Diagnostikstrategien ist nur dann möglich und sinnvoll, wenn Kosten und Gesundheitseffekte in methodisch

⁸⁹ Grosse SD et al. (2008).

⁹⁰ Langer A, John J (2009).

⁹¹ Rogowski W (2006).

vergleichbarer Weise erfasst werden und die Resultate statistisch voneinander unabhängig sind. Dies sind aber sehr restriktive Annahmen, da Krankheiten sich über unterschiedliche Zeiträume erstrecken, unterschiedliche Kenntnisse über den Verlauf und die Therapiefolgen bestehen, höchst unterschiedliche Daten zur Modellierung zur Verfügung stehen können und wichtige Krankheiten – z. B. Diabetes mellitus und koronare Herzerkrankung – nicht voneinander unabhängig sind. Bei der Bewertung umfassender Teststrategien ist mit hoher methodischer Heterogenität zu rechnen, was eine evidenzbasierte Gesamtbeurteilung von Nutzen und Wirtschaftlichkeit sehr erschwert.

Gute modelltheoretische Untersuchungen zur Effektivität und Wirtschaftlichkeit von Screeningstrategien verwenden die besten verfügbaren Daten zur epidemiologischen Situation, zu den Testeigenschaften sowie zu den Kosten und gesundheitlichen Ergebnissen. Für eine realitätsnahe Einschätzung der Situation in Deutschland sind hochwertige Versorgungsdaten für die Zielgruppen in Deutschland erforderlich. Um die reale Effektivität und Wirtschaftlichkeit der Screeningprogramme zu erfassen, sollten diese Daten mit den Daten anderer europäischer Länder verglichen werden. Ferner müssen die Modelluntersuchungen durch Evaluation der Programmpraxis ergänzt werden. Nehmen etwa in der Praxis Risikoträger von sich aus eher am Screening teil, verbessert dies die Wirtschaftlichkeit, während sie sich verringert, wenn Teilnehmer versehentlich mehrfach zum Testen gehen. Bei einer praxisrelevanten Evaluation von Screeningprogrammen müssen auch die Krankenkassen einbezogen und beteiligt werden (zur Bedeutung der praxisnahen Evaluation von Screeningansätzen siehe Beispiel 7.3).

Aufgaben der Forschungs- und Gesundheitspolitik

Die Beurteilung des Patientennutzens und der Wirtschaftlichkeit von multiplen prädiktiven diagnostischen Teststrategien stellt viel höhere Anforderungen an die wissenschaftliche Informationsbasis als dies einzelne Tests oder Screeningmaßnahmen bislang getan haben. Um mit prädiktiver genetischer Diagnostik Gesundheit auf effektive und wirtschaftliche Weise zu verbessern, müssen daher die Evidenzgrundlagen entscheidend verbessert werden. Dies bedeutet einen erheblichen Forschungsbedarf. Insbesondere sind die wissenschaftliche Beurteilung multipler präventiver Diagnostikstrategien hinsichtlich ihrer medizinischen Effektivität und Wirtschaftlichkeit weiterzuentwickeln und die Entscheidungsfindung über die Nutzung solcher Strategien im Rahmen der Krankenversicherung, aber auch im Rahmen der direkten Nutzung durch den Konsumenten auf ihre gesundheitlichen und finanziellen Auswirkungen hin zu untersuchen. Erste internationale Vergleiche zum evidenzbasierten Management von genetischen Screeningansätzen zeigen bislang eine beträchtliche Vielfalt an Evidenzgrundlagen und Entscheidungen⁹² (zu Unterschieden im Neugeborenencreening auf zwei genetisch bedingte Krankheiten in Nordamerika und Europa siehe Beispiel 7.4 im Anhang).

Ferner kann die Umsetzung prädiktiven Wissens in bessere Gesundheit eine Verhaltensänderung der Betroffenen erfordern, wenn prädiktive genetische Diagnostik verhaltensbezogenes Wissen ergänzt.⁹³ Wenn die Verbesserung des Wissens über genetische Risiken nicht ausreicht, das Verhalten zu modifizieren, müssen bessere Präventionsstrategien entwickelt werden, um das gesundheitliche Potenzial des besseren genetischen Wissens zu

92 Grosse SD et al. (2010).

93 Humphries SE et al. (2007).

realisieren⁹⁴ (zu Zusammenhängen zwischen genetischem Testen und Gesundheitsverhalten siehe Beispiel 7.5 im Anhang).

Bei Entscheidungen über die Bezahlung von Arzneimitteln durch die Krankenversicherung wird heute in vielen Ländern regelmäßig auch die ökonomische Evidenz herangezogen. Effiziente Versorgung erfordert aber die Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit in allen Bereichen, natürlich auch in der Prävention.⁹⁵ Um Effizienz schon in der Technologieentwicklung und später bei ihrem Einsatz zu fördern, muss in einem neuen, stark expansiven und von den Folgekosten her noch nicht gut absehbaren Bereich wie der prädiktiven genetischen Diagnostik daher die Wirtschaftlichkeit frühzeitig berücksichtigt werden. Dies gilt besonders dann, wenn Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung in Anspruch genommen werden. Aber auch „aus eigener Tasche“ bezahlte prädiktive genetische Diagnostik kann zu Versorgungsleistungen der Krankenversicherung führen – insbesondere durch die Folgen unzutreffend abgesicherter Testresultate.⁹⁶ Das evidenzbasierte Management der prädiktiven genetischen Diagnostik stellt insofern auch eine neue gesundheitspolitische Aufgabe dar.⁹⁷

94 Heshka JT et al. (2008).

95 Leidl R (2008).

96 McGuire AL, Burke W (2008).

97 Rogowski WH et al. (2009).

8 Medizinethische Aspekte

Bei jeder genetischen Diagnostik müssen die grundlegenden, weithin akzeptierten und vielfach festgeschriebenen ethischen Prinzipien der Medizin beachtet werden. Dies gilt auch für die Untersuchung von phänotypisch gesunden Menschen. Auch hier gilt, dass der zu Untersuchende der Maßnahme nach Aufklärung freiwillig zustimmen muss und dass medizinische Maßnahmen der Gesundheit des Betroffenen dienen müssen. Allerdings gelten bei der Anwendung dieser Prinzipien bei prädiktiven Untersuchungen Besonderheiten, die zu berücksichtigen sind.

Wahrung der Selbstbestimmung

Bei jeder Nutzung von prädiktiver Medizin muss grundsätzlich die Selbstbestimmung des zu Untersuchenden respektiert werden. Daraus folgen zahlreiche Konsequenzen. Jeder Mensch besitzt ein Recht, seine genetische Ausstattung zu ermitteln, wie auch ein Recht, auf entsprechende Untersuchungen zu verzichten. Mit dem Respekt der Selbstbestimmung ist aber nicht nur ein negatives Abwehrrecht, sondern auch ein positives Recht auf Unterstützung verbunden, um eine angemessene und fundierte Entscheidung treffen zu können. Die Selbstbestimmung des zu Untersuchenden muss durch eine den Stand des medizinischen Wissens angemessen reflektierende und verständliche Beratung gefördert werden. Gute Beratung muss nicht nur das vorhandene Wissen, sondern auch die Grenzen objektiven Wissens deutlich machen. Ein Angebot zur prädiktiven genetischen Untersuchung sollte

nur unterbreitet werden, wenn dies gewährleistet ist. Der zu Untersuchende muss sein freiwilliges und informiertes Einverständnis geben.

Grundsätzlich sollte prädiktive genetische Diagnostik nur mit entsprechender Beratung erfolgen. Da bei prädiktiver genetischer Diagnostik Wissen ermittelt werden kann, das schwer zu interpretieren ist und wichtige biographische Konsequenzen nach sich ziehen kann, müssen die Beratenden angemessen qualifiziert sein. Die Beratung sollte nicht-direktiv erfolgen, um dem zu Untersuchenden eine jeweils individuell tragfähige Entscheidung zu ermöglichen. Das Unterstützungsangebot darf nicht mit der Übermittlung der Ergebnisse enden. Auch für die weiteren Konsequenzen aus einer prädiktiven genetischen Untersuchung bedarf es des informierten Einverständnisses.

Genetisches Wissen und Familienangehörige

Da anhand genetischer Informationen eventuell auch relevante Aussagen über Angehörige gemacht werden können, ist die Selbstbestimmung mehrerer Personen betroffen. Die ungefragte Konfrontation mit genetischen Befunden kann für Verwandte bedeuten, dass ihr Recht auf Nichtwissen verletzt wird und sie unwiderruflich ihre „genetische Unschuld“ verlieren. Dies gilt z. B. dann, wenn sich eine Person, deren Großvater von einer Huntingtonschen Krankheit betroffen war, prädiktiv auf diese Krankheit untersuchen lassen möchte.

Wenn sich die zwischen dem Großvater und dem untersuchungswilligen Enkel stehende gesunde Tochter des Großvaters keiner prädiktiven genetischen Untersuchung unterziehen will, der Enkel sich aber als Träger einer Mutation erweist, die zur Huntington'schen Krankheit führt, dann ist seine Mutter mit Sicherheit auch Trägerin der Mutation. Die Untersuchung des Enkels liefert in diesem Fall auch Informationen zur Disposition seiner Mutter. Grundsätzlich ist zwar das informierte Einverständnis von jedem Betroffenen einzuholen, bevor genetische Informationen an eine Person herangetragen werden. Falls jedoch dieses Einverständnis von einer Person nicht gegeben wird, für den zu Untersuchenden aber möglicherweise ein Nutzen aus der Untersuchung erwachsen kann, liegt ein Konflikt zwischen der Autonomie verschiedener Personen vor. In einem solchen Fall hat letztlich die Autonomie der Person, die den Arzt konsultiert und ihre eigene genetische Disposition kennen möchte, Vorrang.⁹⁸

Schweigepflicht

Aus dem Respekt vor der Selbstbestimmung des Untersuchten folgt, dass der Betroffene selbst über die Verwendung der Ergebnisse entscheiden kann. Auch hieraus können sich Konsequenzen für die Familienangehörigen ergeben. Sämtliche Ergebnisse unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht, es sei denn der Untersuchte entbindet den Arzt von der Schweigepflicht. Darüber hinaus kann eine Durchbrechung der Schweigepflicht zu Gunsten eines höherrangigen Rechtsgutes erlaubt oder sogar geboten sein, wenn zum Beispiel nur dadurch einer anderen Person die Möglichkeit der Prävention oder der Behandlung gegeben werden kann. In diesem Punkt kann ein Konflikt mit § 11 des Gendiagnostikgesetzes aufkommen (siehe Kapitel 9.8).

⁹⁸ Chadwick R et al. (1998).

Nutzen und nicht schaden

Ärztliche Maßnahmen unterliegen der Anforderung, dass sie die Gesundheit des Betroffenen fördern, nicht schaden oder zumindest ein akzeptables Nutzen-Schaden-Verhältnis besitzen. Ob dies der Fall ist, lässt sich bei prädiktiver genetischer Diagnostik jedoch keineswegs stets auf triviale Weise beantworten. Geht es doch um Wissen, das auf Krankheiten verweist, die sich eventuell erst in ferner Zukunft manifestieren. Das prädiktive Wissen ist häufig probabilistisch, d. h. das Auftreten einer Krankheit kann nur als Wahrscheinlichkeitsangabe vorhergesagt werden. Es gibt aber unter den Menschen ganz unterschiedliche Einstellungen dazu, inwieweit sie die Ungewissheit ihrer Zukunft durch Untersuchungen verringern wollen.

Aus prädiktiven genetischen Untersuchungen resultieren möglicherweise Konsequenzen, deren wissenschaftliche Absicherung gering ist und über deren Nutzen man im Vergleich zum Aufwand geteilter Meinung sein kann. Nicht jede präventive Maßnahme gegen eine mögliche zukünftige Krankheit wird von einem Untersuchten als akzeptabel angesehen, insbesondere wenn anhand unklarer Gewissheiten über einschneidende präventive Maßnahmen entschieden werden muss. Eine Untersuchung kann hilfreich sein, indem sie eine Prävention oder bewusste biographische Entscheidungen ermöglicht; sie kann schaden, wenn sie Ängste weckt, das Selbstbild von Menschen in unerwünschter Weise verändert und den Weg bereitet für genetische Diskriminierung. Bei der Ermittlung des medizinischen Nutzens sind deshalb auch die Präferenzen und Lebenseinstellungen des zu Untersuchenden zu berücksichtigen, und zwar vor einer Testung. Welche Aussagen mit welchen Wahrscheinlichkeiten lassen sich ermitteln, welche Möglichkeiten einer Prävention und welche sonstigen Konsequenzen ergeben sich – und wie bewertet sie der zu Untersuchende? All das muss vor

einer Untersuchung besprochen werden, um bei Durchführung der Maßnahme mit einem Nutzen für den Betroffenen rechnen zu dürfen.

Unterschiedliche Ebenen der Verantwortung

Zu unterscheiden sind die Verantwortlichkeiten, die sich auf den unterschiedlichen Ebenen des Gesundheitssystems ergeben. Die Verantwortung für die Implementierung einer genetischen Reihenuntersuchung unterscheidet sich von der eines Arztes, der einen individuellen Patienten vor einer prädiktiven genetischen Untersuchung berät. Während sich der Arzt im Einzelfall am Willen und am Wohl des Patienten orientieren muss, haben die Verantwortlichen für die Implementierung eines Programms überdies möglichen gesellschaftlichen Nutzen und Schaden bei Durchführung wie auch bei Unterbleiben eines Screenings zu berücksichtigen.

Gerechtigkeitserwägungen

Alle Maßnahmen haben nach dem Gleichheitsgrundsatz zu erfolgen. Ein gleicher Zugang muss gewährleistet sein. Entscheidungen sowohl für eine individuelle prädiktive Untersuchung wie auch für eine Reihenuntersuchung sollten wissenschaftlich hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit fundiert sein und dürfen keine diskriminierenden Aspekte enthalten. Es muss mit nachvollziehbaren und ethisch akzeptablen Argumenten untermauert werden, warum eine Reihenuntersuchung auf eine bestimmte Erkrankung durchgeführt werden soll. Ein Krankheitsbezug und die Hoffnung auf hilfreiche Intervention müssen gegeben sein. Es obliegt den Verantwortlichen für die Konzeption von Reihenuntersuchungen, auch ungewollte Konsequenzen in Form von möglicher Diskriminierung vorab zu berücksichtigen.

9 Das deutsche Gendiagnostikgesetz

Am 01.02.2010 trat das Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG)⁹⁹ in Kraft, um „die staatliche Verpflichtung zur Achtung und zum Schutz der Würde des Menschen und des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung zu wahren“ (§ 1 GenDG¹⁰⁰). Das Gendiagnostikgesetz gliedert sich in acht Abschnitte, wobei das Hauptaugenmerk im Folgenden auf dem zweiten Abschnitt (Genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken) liegen soll.

Persönlicher und sachlicher Anwendungsbereich

Das Gendiagnostikgesetz regelt genetische Untersuchungen und im Rahmen genetischer Untersuchungen durchgeführte genetische Analysen beim Menschen.

In den persönlichen Schutzbereich einbezogen sind dabei nur lebende Menschen sowie lebende Embryonen und Feten während der Schwangerschaft (§ 2 Abs. 1). Genetische Untersuchungen bei Verstorbenen sowie bei toten Feten und Embryonen einschließlich des Umgangs mit entsprechenden genetischen Proben und genetischen Daten werden vom Gesetz nicht erfasst.¹⁰¹ Ebenso sind die Problembereiche der Präimplantationsdiagnostik (PID) sowie der (präkonzeptionellen) Polkörperdiagnostik vom Regelungsbereich ausgenommen; denn die PID findet nicht am Embryo

während der Schwangerschaft statt und die Polkörperdiagnostik wird bereits vor der Entstehung eines Embryos durchgeführt.¹⁰²

Sachlich beschränkt sich der Geltungsbereich des Gendiagnostikgesetzes auf die enumerativ und damit abschließend aufgezählten Bereiche genetischer Untersuchungen zu medizinischen Zwecken, zur Klärung der Abstammung sowie im Versicherungsbereich und im Arbeitsleben. Ausdrücklich werden (im Hinblick auf die ursprünglichen Gesetzesentwürfe und Diskussionen überraschend)¹⁰³ genetische Untersuchungen und Analysen und der Umgang mit genetischen Proben und Daten zu Forschungszwecken von den Regelungen des Gendiagnostikgesetzes nicht erfasst (§ 2 Abs. 2 Nr. 1). Sofern genetische Daten zu Forschungszwecken erhoben und verarbeitet werden, sind die forschenden Stellen nicht an die strengen Aufklärungserfordernisse nach den § 7 ff. gebunden. Ebenso ausgenommen sind gemäß § 2 Abs. 2 Nr. 2 Untersuchungen auf Grund der Vorschriften des Strafverfahrens und des Infektionsschutzgesetzes.

Die zahlreichen Legaldefinitionen in § 3 unterstreichen die vom Gesetzgeber angenommene Sonderstellung genetischer Information. Das Gesetz erfasst als genetische Untersuchungen alle Untersuchungen, die der sicheren Feststellung menschlicher genetischer Ei-

⁹⁹ Taupitz J, Pölzelbauer C (2010).

¹⁰⁰ §§ ohne Bezeichnung sind im Folgenden diejenigen des GenDG.

¹⁰¹ BT-Drs. 16/10532, S. 19 f.

¹⁰² Vgl. auch BT-Drs. 16/10532, S. 20.

¹⁰³ Der am 03.11.2006 von der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN vorgelegte Entwurf (BT-Drs. 16/3233) enthielt noch einen eigenen Abschnitt für „Genetische Untersuchungen zu Zwecken wissenschaftlicher Forschung“ (§§ 26-33 GenDG-E). In dem am 13.10.2008 von der Bundesregierung vorgelegten Entwurf (BT-Drs. 16/10532) des am 31.07.2009 verkündeten Gendiagnostikgesetzes wurde dieser Abschnitt gestrichen.

genschaften mittels genetischer Analyse (§ 3 Nr. 1 a)] oder einer vorgeburtlichen Risikoabklärung dienen (§ 3 Nr. 1 b)]¹⁰⁴. Bei nachgeburtlichen Untersuchungen sind allein verschiedene labortechnische Untersuchungsmethoden vom Schutzbereich umfasst (vgl. § 3 Nr. 2 a] bis c], nämlich zytogenetische Analysen, molekulargenetische Analysen und Genproduktanalysen), während bei der vorgeburtlichen Risikoabklärung auch (etwa mittels bildgebender Verfahren durchgeführte) Phänotypuntersuchungen dem Anwendungsbereich unterstellt sind.¹⁰⁵ Hervorzuheben ist, dass nach § 3 Nr. 2 c) auch die Analyse der Genprodukte von DNA und RNA, also beispielsweise auch die Tandem-Massenspektrometrie, vom Gendiagnostikgesetz erfasst ist, sofern durch die Genproduktanalyse unmittelbar eine Feststellung der genetischen Eigenschaften ermöglicht ist.¹⁰⁶ Vor dem Hintergrund des vom Gesetzgeber betonten genetischen Exzeptionalismus ist auch das in § 4 Abs. 1 GenDG statuierte Diskriminierungsverbot zu lesen, welches für den Arbeitsbereich nochmals in § 21 GenDG konkretisiert wird.¹⁰⁷ Im Unterschied zu den Regelungen des allgemeinen Gleichbehandlungsgesetzes ist jegliche Form der Benachteiligung auf Grund genetischer Merkmale als ungerechtfertigt anzusehen, so dass auch sachliche Gründe eine Einschränkung nicht rechtfertigen können.¹⁰⁸

Genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken (§§ 7 - 14)

Das Gesetz definiert als genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken sowohl die

diagnostische als auch die prädiktive Untersuchung (§ 3 Nr. 6). Einrichtungen und Personen, die genetische Analysen zu medizinischen Zwecken im Rahmen genetischer Untersuchungen vornehmen, müssen zwar bestimmte Qualitätsstandards und Qualitätssicherungsmaßnahmen einhalten, sind aber – anders als Einrichtungen, die genetische Analysen zur Klärung der Abstammung vornehmen – von einer allgemeinen Akkreditierungspflicht befreit (§ 5 Abs. 2 i.V.m. Abs. 1 S. 2 Nr. 1 bis 4)¹⁰⁹.

Kernelement des Gesetzes im Hinblick auf genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken ist die detaillierte Regelung der Anforderungen an eine Aufklärung der betroffenen Person sowie an die genetische Beratung. Für vorgeburtliche sowie prädiktive genetische Untersuchungen legt das Gendiagnostikgesetz besondere Voraussetzungen fest.

Das Gendiagnostikgesetz sieht in § 7 einen umfassenden Arztvorbehalt vor, der für alle genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gilt. Für prädiktive genetische Untersuchungen bedarf der verantwortliche Arzt zusätzlich einer besonderen Qualifikation. Neben Fachärzten für Humangenetik dürfen nach § 7 Abs. 1 allein Ärzte, zu deren Ausbildungsinhalten nach der jeweils für sie geltenden Weiterbildungsordnung Kenntnisse über erbliche Krankheiten gehören, prädiktive genetische Untersuchungen in ihrem jeweiligen Fachgebiet vornehmen.¹¹⁰ Neben Humangenetikern sind damit auch z. B. Pädiater, Gynäkologen, Internisten und Neurologen von dem Gesetz betroffen. Nach § 7 Abs. 2 kann die genetische Analyse allein von der verantwortlichen ärztlichen Person selbst oder durch von ihr beauftragte Personen oder Einrichtungen vorgenommen werden.

¹⁰⁴ BT-Drs. 16/10532, S. 17.

¹⁰⁵ BT-Drs. 16/10532, S. 17.

¹⁰⁶ BT-Drs. 16/10532, S. 21.

¹⁰⁷ Vgl. nur BT-Drs. 16/10532, S. 16: „Das Gesetz geht von der Besonderheit genetischer Daten aus.“

¹⁰⁸ kritisch hierzu: Kiehnkopf M, Pagel C (2008); Taupitz J (2007).

¹⁰⁹ Der Gesetzentwurf der Bundesregierung sah eine solche Akkreditierungspflicht noch für alle Einrichtungen, die genetische Untersuchungen vornehmen, vor (vgl. § 5 GenDG-E, BT-Drs. 16/10532, S. 9). Zum 01.01.2010 hat die Bundesrepublik Deutschland, vertreten durch das BMWi, in Umsetzung der EU-Verordnung Nr. 765/2008 2010 eine nationale Akkreditierungsstelle, die Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH (DAkkS), eingerichtet (www.dakks.de).

¹¹⁰ BT-Drs. 16/10532, S. 25.

Im Folgenden regelt das Gendiagnostikgesetz detailliert die Voraussetzungen an die informierte Einwilligung der betroffenen Person (§§ 8, 9). Gemäß § 9 ist allein der Arzt, der die genetische Untersuchung veranlasst (und nicht derjenige, der die genetische Analyse im Auftrag durchführt) verpflichtet, den Patienten aufzuklären und eine schriftliche Einverständniserklärung zur Untersuchung und Probengewinnung einzuholen. Gemäß § 8 Abs. 1 S. 2 umfasst die Einwilligung sowohl die Entscheidung über den Umfang der genetischen Untersuchung als auch die Entscheidung, ob und inwieweit das Untersuchungsergebnis bekannt zu geben oder zu vernichten ist. Hervorzuheben ist, dass also nur die Wahl zwischen der Kenntnisnahme der Ergebnisse oder der Vernichtung der Ergebnisse (bzw. von bestimmten Teilen) besteht. Es ist also für den Betroffenen nicht möglich, die Befunde erst zur Kenntnis zu nehmen und dann vernichten zu lassen mit der Folge, dass sie nicht Bestandteil der Behandlungsunterlagen wären.¹¹¹ Die einmal erteilte Einwilligung kann jederzeit schriftlich oder mündlich mit Wirkung für die Zukunft widerrufen werden, wobei ein mündlicher Widerruf unverzüglich zu dokumentieren ist (§ 8 Abs. 2). Falls die genetische Analyse an ein Labor delegiert wurde, ist diesem sowohl die Einwilligung als auch ein etwaiger Widerruf durch die verantwortliche ärztliche Person nachzuweisen (§ 8 Abs. 1 S. 3, Abs. 2 S. 3).

Voraussetzung für eine wirksame Einwilligung der betroffenen Person ist eine den detaillierten Anforderungen des § 9 genügende Aufklärung durch den verantwortlichen Arzt. Die Aufklärung, die nach § 9 Abs. 3 schriftlich zu dokumentieren ist, umfasst nach § 9 Abs. 2 Nr. 1 bis 6 insbesondere eine Information über Zweck, Art, Umfang, Aussagekraft und Konsequenzen der Untersuchung – auch bezüglich möglicher gesundheitlicher Risiken durch die Befundmitteilung. Gleichzeitig

muss eine Information über die Probenaufbewahrung und die Verwendung der Proben und der Untersuchungsergebnisse, über die Widerrufsmöglichkeit sowie über das Recht auf Nichtwissen einschließlich des Rechts, das Untersuchungsergebnis vernichten zu lassen, erfolgen. Darüber hinaus verlangt der Gesetzgeber ausweislich der Gesetzesbegründung, dass in bestimmten Situationen auch über die Möglichkeit eines unerwartbaren Untersuchungsergebnisses zu informieren ist, nämlich dann, wenn „es nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik möglich ist, dass bei der mit der vorgesehenen genetischen Untersuchung abzuklärenden genetischen Eigenschaften bestimmte unerwartete genetische Eigenschaften festgestellt werden, die nicht vom Untersuchungszweck umfasst sind“.¹¹² Nach erfolgter Aufklärung ist der betroffenen Person eine „angemessene Bedenkzeit“ einzuräumen (§ 9 Abs. 1 S. 2). Die Angemessenheit der Bedenkzeit hängt „von der Art und Bedeutung der unter Umständen zu erwartenden Diagnose und den Auswirkungen auf die von der Untersuchung betroffene Person und deren Familie ab“.¹¹³ Das Gendiagnostikgesetz enthält zwar keine ausdrückliche Regelung über die Möglichkeit eines Verzichts auf die Wartezeit oder die Einwilligung selbst. Der Gesetzgeber hält aber die Möglichkeit eines Verzichts auf die Aufklärung oder auf Teile davon entsprechend „dem allgemein anerkannten Recht auf Aufklärungsverzicht“ für möglich.¹¹⁴

§ 10 regelt die Anforderungen an die genetische Beratung, die ab dem 01.02.2012 nur noch von für genetische Beratungen qualifizierten Ärzten vorgenommen werden darf (§§ 7 Abs. 3, § 27 Abs. 4) und die gemäß § 10 Abs. 4 wiederum schriftlich zu dokumentieren ist. Die genetische Beratung muss nicht zwingend von

¹¹¹ BT-Drs. 16/10532, S. 26.

¹¹² BT-Drs. 16/10532, S. 27.

¹¹³ BT-Drs. 16/10532, S. 27.

¹¹⁴ BT-Drs. 16/10532, S. 27. Kritisch hierzu: Genenger A (2010).

der verantwortlichen ärztlichen Person selbst durchgeführt werden, sondern kann auch durch eine andere für eine genetische Beratung qualifizierte ärztliche Person erfolgen.¹¹⁵ Der Inhalt der genetischen Beratung geht dabei über die für die im Rahmen der Aufklärung mitgeteilten Informationen über die Untersuchungsmethode und Untersuchungsergebnisse und ihre medizinische und psychische Bedeutung hinaus.¹¹⁶ Hervorgehoben wird vom Gesetzgeber in § 10 Abs. 3 S. 1 zunächst neben der Allgemeinverständlichkeit und Wertneutralität der Beratung das Postulat einer nicht-direktiven Beratung.¹¹⁷ Mit der betroffenen Person sind ergebnisoffen insbesondere die psychischen und sozialen Folgen im Zusammenhang mit einer (Nicht-)Vornahme der genetischen Untersuchung und ihrer (möglichen) Ergebnisse sowie die Möglichkeiten der Unterstützung zur Bewältigung der körperlichen wie seelischen Belastungen zu erörtern (§ 10 Abs. 3 S. 2). Unter Umständen ist auch an die betroffene Person die Empfehlung zu richten, genetischen Verwandten eine genetische Untersuchung anzuraten (§ 10 Abs. 3 S. 4). § 10 sieht eine Abstufung der Beratungspflichten entsprechend den unterschiedlichen Beratungsanforderungen bei diagnostischen und prädiktiven genetischen Untersuchungen vor. Während gemäß § 10 Abs. 1 bei einer diagnostischen genetischen Untersuchung im Einzelfall (etwa wenn im Hinblick auf das Diagnoseergebnis keine weiteren Implikationen bei der betroffenen Person zu erwarten sind) auf eine Beratung nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses verzichtet werden kann¹¹⁸,

ist bei prädiktiven genetischen Untersuchungen (und vorgeburtlichen Untersuchungen, § 15 Abs. 3) das Angebot einer genetischen Beratung sowohl vor der Durchführung der jeweiligen Untersuchung als auch nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses gemäß § 10 Abs. 2 obligatorisch. Nach § 10 Abs. 2 steht dem Betroffenen (ebenso wie bei der Aufklärung) allerdings die Möglichkeit eines schriftlichen Verzichts auf die genetische Beratung offen.

Wichtige Regelungen zur Mitteilung der Ergebnisse sowie zur Aufbewahrung und Vernichtung der Ergebnisse und Proben enthalten die § 11 bis 13. Die Ergebnisse der genetischen Untersuchung dürfen nach § 11 allein durch den verantwortlichen Arzt nach ausdrücklicher, schriftlicher Einwilligung der betroffenen Person mitgeteilt werden. Dies gilt auch dann, wenn die genetische Analyse an eine beauftragte Person oder Einrichtung delegiert wurde.¹¹⁹ Im Falle eines Widerrufs oder einer Aufforderung zur Vernichtung der Ergebnisse hat eine Mitteilung der Ergebnisse zu unterbleiben, § 11 Abs. 4.

In Anlehnung an das ärztliche Berufsrecht (vgl. § 10 Abs. 3 MBO-Ä) bestimmt § 12 Abs. 1 S. 1 eine zehnjährige Aufbewahrungspflicht für die Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen in den die jeweilige Person betreffenden Behandlungsunterlagen. Nach Ablauf dieser Frist und dann, wenn sich der Einzelne anstelle einer Kenntnisnahme für die Vernichtung entschieden oder eine ursprünglich erteilte Einwilligung rechtzeitig widerrufen hat, sind die Ergebnisse von dem verantwortlichen Arzt bzw. der beauftragten Stelle unverzüglich zu löschen (§ 12 Abs. 1 S. 2, 4, Abs. 2). Sofern schutzwürdige Interessen des Patienten entgegenstehen oder dieser eine über diesen Zeitraum hinausgehende Speicherung schriftlich verlangt, sind die Daten weiterhin aufzubewahren und zu sperren.¹²⁰

¹¹⁵ BT-Drs. 16/10532, S. 26. Der Umfang und Inhalt der notwendigen Qualifikation der die genetische Beratung durchführenden ärztlichen Person ist gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2 a) von der beim Robert-Koch-Institut angesiedelten Gendiagnostik-Kommission näher zu bestimmen.

¹¹⁶ BT-Drs. 16/10532, S. 28.

¹¹⁷ BT-Drs. 16/10532, S. 28.

¹¹⁸ Bei einer diagnostischen Untersuchung auf eine genetische Eigenschaft, die das Bestehen oder Nichtbestehen einer nicht behandelbaren Krankheit abklären soll, ist eine genetische Beratung indes zwingend.

¹¹⁹ Nach § 11 Abs. 2 darf die beauftragte Person oder Einrichtung allein den verantwortlichen Arzt über die Ergebnisse unterrichten.

¹²⁰ Nach § 7 Abs. 2 ist die beauftragte Stelle (nicht aber der Patient) über die Sperrung der Daten zu unterrichten. Kritisch hierzu: Genenger A (2010).

In welchen Fällen eine solche Sperrung im Patienteninteresse angezeigt ist, wird in der Gesetzesbegründung nicht konkretisiert.¹²¹

Eine gesetzliche Aufbewahrungspflicht hinsichtlich der genetischen Probe enthält das Gendiagnostikgesetz nicht. Nach § 13 Abs. 1 ist diese vielmehr grundsätzlich, sofern sie innerhalb ihres Verwendungszwecks nicht mehr benötigt oder die betroffene Person ihre ursprüngliche Einwilligung widerrufen hat, unverzüglich zu vernichten. Eine Verwendung zu anderen als den ursprünglich beabsichtigten Zwecken ist nach § 13 Abs. 2 nur dann möglich, soweit dies nach anderen gesetzlichen Vorschriften (etwa zur Verfolgung einer Straftat oder Ordnungswidrigkeit nach §§ 25 und 26) zulässig ist oder die betroffene Person über die weitere Verwendung ausdrücklich aufgeklärt wurde und dieser schriftlich zugestimmt hat.¹²²

Eine genetische Untersuchung einer Person, der die Einsichts- und Einwilligungsfähigkeit in die konkret beabsichtigte genetische Untersuchung fehlt, ist nach § 14 Abs. 1 grundsätzlich nur dann zulässig, wenn die genetische Untersuchung der betroffenen Person einen unmittelbaren Nutzen bringt und die Untersuchung mit möglichst wenig Risiken und Belastungen verbunden ist. Neben dem gesetzlichen Vertreter ist auch die nicht einwilligungsfähige Person „soweit wie möglich“ aufzuklären. Die betroffene Person hat das Recht, die Untersuchung oder die Gewinnung der dafür erforderlichen genetischen Probe abzulehnen, wobei ihr natürlicher Wille maßgeblich ist.¹²³ Vom Erfordernis eines unmittelbaren Nutzens macht § 14 Abs. 2 dann eine Ausnahme, wenn eine genetische Erkrankung oder gesundheitliche Störung in der Familie nur durch die genetische Mituntersuchung der nicht einwilligungsfähigen Person diagnostiziert werden kann.

121 BT-Drs. 16/10532, S. 29.

122 BT-Drs. 16/10532, S. 30.

123 BT-Drs. 16/10532, S. 30.

Vorgeburtliche Untersuchungen und genetische Reihenuntersuchungen (§§ 15 - 16)

Für vorgeburtliche Risikoabklärungen gilt zunächst die Besonderheit, dass nicht allein Chromosomenanalysen oder molekulargenetischen Analysen, sondern auch nichtinvasive Suchtests, wie die Messung der Nackenfaltentransparenz mittels Ultraschall oder der Triple-Test sowie die vorgeburtliche phänotypische Merkmalsfindung eines genetisch (mit-)bedingten Syndroms dem Anwendungsbereich unterstellt ist (§ 2 Abs. 1, § 3 Nr. 1b, Nr. 3, Nr. 4).¹²⁴ Nach § 15 Abs. 1, Abs. 3 muss nicht nur eine den oben aufgezeigten Kriterien genügende Aufklärung, sondern auch eine genetische Beratung vor und nach der Untersuchung durch entsprechend qualifiziertes Personal erfolgen.¹²⁵ Ergänzend muss der verantwortliche Arzt auf den Anspruch der Schwangeren auf eine vertiefende psychosoziale Beratung nach § 2 Schwangerschaftskonfliktgesetz hinweisen.¹²⁶ Nach § 15 Abs. 1 S. 1 ist die vorgeburtliche Untersuchung auf medizinische Zwecke beschränkt. In letzter Minute eingefügt wurde § 15 Abs. 2, wonach die vorgeburtliche Diagnose sich spät manifestierender Erkrankungen, die erst im Erwachsenenalter auftreten, verboten ist.¹²⁷

Genetische Reihenuntersuchungen im Sinne des § 3 Nr. 9 sind nach § 16 Abs. 1 allein zulässig, wenn der Ausbruch der mit der Untersuchung zu diagnostizierenden Erkrankung bei den untersuchten Personen, falls sie die betreffenden genetischen Eigenschaften haben, vermeidbar oder die Erkrankung zu-

124 Krones T et al. (2009); BT-Drs. 16/10532, S. 17.

125 Zweifelnd, ob der dadurch entstehende Bedarf an genetischer Beratung innerhalb der zweijährigen Übergangszeit durch ausreichende Kapazitäten gedeckt werden kann: Krones T et al. (2009); Richter-Kuhlmann E (2010).

126 Zu möglichen Implikationen im Hinblick auf die unterschiedlichen Ziele der Beratung nach GenDG und SchKG: s. Krones T et al. (2009).

127 Kritisch hierzu: s. Krones T et al. (2009).

mindest behandelbar ist.¹²⁸ Ausgeschlossen sind damit Heterozygotenscreenings, also genetische Untersuchungen im Hinblick auf eine Anlageträgerschaft für rezessive Erkrankungen (z. B. Beta-Thalassämie, Zystische Fibrose), die allein als genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken, nicht aber im Rahmen eines Screeningprogramms zulässig sind.¹²⁹ Nach § 16 Abs. 2 bedürfen genetische Reihenuntersuchungen, die nach Inkrafttreten des Gesetzes eingeführt werden, darüber hinaus einer Bewertung durch die beim Robert Koch-Institut angesiedelte Gendiagnostik-Kommission, deren Votum allerdings rechtlich nicht bindend ist, sondern nur empfehlenden Charakter hat.¹³⁰

Genetische Untersuchungen im Arbeits- und Versicherungsbereich (§§ 18 - 22)

Die §§ 18-22 beschränken die Rechte von Versicherungsunternehmen und Arbeitgebern, die Ergebnisse genetischer Untersuchungen im Zusammenhang mit dem Abschluss des Versicherungsvertrags bzw. im Rahmen des Arbeitsverhältnisses zu ermitteln oder zu verwenden. § 18 Abs. 1 enthält das ausdrückliche Verbot an Versicherungsunternehmen, die Vornahme genetischer Untersuchungen oder Analysen vor oder nach Abschluss des Versicherungsvertrags zu verlangen (§ 18 Abs. 1 Nr. 1) oder die Ergebnisse aus bereits durchgeführten genetischen Untersuchungen zu verlangen oder entgegenzunehmen (§ 18 Abs. 1 Nr. 2). Ausnahmen sind nach § 18 Abs. 1 S. 2 in verschiedenen Versicherungszweigen vorgesehen, sofern die Leistung 300.000 Euro übersteigt oder mehr als 30.000 Euro Jahresrente vereinbart wurden. Nach § 18 Abs. 2 sind allerdings Vorerkrankungen, auch wenn diese mittels eines diagnostischen Gentests festge-

stellt wurden, entsprechend der allgemeinen Auskunftspflicht anzeigespflichtig.

Entsprechend den Regelungen im Versicherungsbereich gilt auch im Arbeitsbereich ein umfassendes Erhebungs- und Verwertungsverbot genetischer Informationen (§§ 19, 20). Nach § 20 Abs. 2 sind allein diagnostische genetische Untersuchungen auf Genproduktebene im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen unter bestimmten Voraussetzungen, allerdings nur nachrangig gegenüber anderen Maßnahmen des Arbeitsschutzes, zulässig. Diagnostische genetische Untersuchungen durch zytogenetische und molekulargenetische Analysen können bei gesundheitsgefährdenden Tätigkeiten unter engen Voraussetzungen nach § 20 Abs. 3 durch Rechtsverordnung der Bundesregierung zugelassen werden. Nach § 22 gelten die arbeitsrechtlichen Vorschriften entsprechend für öffentlich-rechtliche Dienstverhältnisse des Bundes.

Richtlinienkompetenz der Gendiagnostik-Kommission (§ 23)

In § 23 wird der beim Robert Koch-Institut angesiedelten Gendiagnostik-Kommission die Aufgabe übertragen, in Bezug auf den allgemeinen Stand der Wissenschaft und Technik, der in zahlreichen Vorschriften des Gendiagnostikgesetzes für maßgeblich erklärt wird, Richtlinien zu erstellen. Damit wird die Interpretation der gesetzlichen Bestimmung zum Großteil an ein unabhängiges Gremium ausgliedert. Die Gendiagnostik-Kommission hat Richtlinien unter anderem in Bezug auf die grundlegende Beurteilung der Bedeutung genetischer Eigenschaften für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen sowie für die Wirkung eines Arzneimittels (Nr. 1 a] und b]), für die Qualifikation zur Durchführung der genetischen Beratung sowie auf dem Gebiet der Abstammungsbegutachtungen (Nr. 2 a] und

¹²⁸ BT-Drs. 16/10532, S. 33.

¹²⁹ BT-Drs. 16/10532, S. 33.

¹³⁰ BT-Drs. 16/10532, S. 33.

b)), bezüglich der Inhalte der Aufklärung und der genetischen Beratung (Nr. 3), bezüglich der verschiedenen Analysemethoden einschließlich der Maßnahmen zur Qualitätssicherung (Nr. 4) sowie zu den Anforderungen an die Durchführung von vorgeburtlichen Untersuchungen und Reihenuntersuchungen (Nr. 5 und 6) zu beschließen und zu veröffentlichen. Die in § 23 Abs. 2 Nr. 1 bis 6 aufgeführten Bereiche sind nach der Gesetzesbegründung allerdings als nicht abschließend anzusehen.¹³¹

Rechtsfolgen (§§ 25, 26 GenDG)

Außerhalb des arbeitsrechtlichen Benachteiligungsgebot, welches in § 21 Abs. 2 GenDG unter Anderem der betroffenen Person die Schadensersatz- und Entschädigungsansprüche aus § 15 Abs. 1, Abs. 2 AGG (Allgemeines Gleichbehandlungsgesetz) zusichert, normiert das Gendiagnostikgesetz in den §§ 25, 26 zahlreiche Straf- und Bußgeldvorschriften bei Verstößen gegen bestimmte Vorschriften des Gesetzes. In § 25 sind für die dort genannten Verstöße Freiheitsstrafen von bis zu zwei Jahren vorgesehen; die maximale Geldbuße beträgt nach § 26 Abs. 2 300.000 Euro. Des Weiteren können Verstöße gegen die Vorschriften des Gendiagnostikgesetzes die Rechtsfolgen auf Grund allgemeiner Bestimmungen (z. B. § 134 BGB, Nichtigkeit wegen eines Verstoßes gegen ein Verbotsgesetz) nach sich ziehen.¹³²

Regelwerke berufsständischer Organisationen

Das vom parlamentarischen Gesetzgeber geschaffene Recht wird in vielfältiger Form durch Regelwerke ergänzt, die mit unterschiedlicher Verbindlichkeit von berufsständischen

Organisationen geschaffen werden. Zur prädiktiven genetischen Diagnostik hat der Vorstand der Bundesärztekammer verschiedene Richtlinien verabschiedet, die den Anspruch erheben, auf dem betreffenden Gebiet die Standesauffassung der Ärzteschaft wiederzugeben. Verwiesen sei auf die „Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen“ vom Mai 1998¹³³, die „Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen“ vom Dezember 1998¹³⁴ sowie die „Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik“ vom Februar 2003¹³⁵. In diesen Richtlinien werden Handlungsanleitungen für die humangenetische Diagnostik und die dazugehörige Beratung festgeschrieben. Soweit die Richtlinien von Ärztekammern in ihr eigenes (Satzungs-)Recht überführt worden sind, sind sie für die der jeweiligen Ärztekammer angehörenden Ärzte berufsrechtlich verbindlich.

Hinzu treten zahlreiche Leitlinien wissenschaftlicher Fachgesellschaften, insbesondere jener, die in der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. zusammengeschlossen sind.¹³⁶ Sie erheben den Anspruch, den jeweiligen Stand des medizinischen Wissens zum Ausdruck zu bringen.

Novellierungsbedarf des Gendiagnostikgesetzes

Das Gendiagnostikgesetz verfolgt Ziele, die einen breiten Konsens in unserer Gesellschaft finden und einer gesetzlichen Regelung

¹³¹ BT-Drs. 16/10532, S. 39.

¹³² Genenger A (2010).

¹³³ Bundesärztekammer, Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen (1998).

¹³⁴ Bundesärztekammer, Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen (1998).

¹³⁵ Bundesärztekammer, Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik (2003).

¹³⁶ Leitlinien zur Humangenetik sind abrufbar unter http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/II_078.htm.

bedürfen. Hierzu zählen der Schutz der Würde des Menschen, das Recht auf informationelle Selbstbestimmung, das Recht auf Nichtwissen im Zusammenhang mit genetischer Diagnostik, das Diskriminierungsverbot bei Gentests und der Arztvorbehalt für genetische Untersuchungen

Allerdings ergeben sich bei der Umsetzung des Gendiagnostikgesetzes zahlreiche Probleme und Widersprüchlichkeiten, die auch die prädiktive genetische Diagnostik betreffen. Wesentliche Teile des Gesetzes sind dringend novellierungsbedürftig (§§ 8, 9, 11, 12, 14, 15).

§ 9: Umgang mit genetischer Überschussinformation

Im Gendiagnostikgesetz ist nicht geregelt, wie umfangreich eine zu untersuchende Person aufgeklärt werden muss, wenn das Genom systematisch untersucht werden soll, z. B. durch die jetzt schon mögliche vollständige Exomsequenzierung (siehe Kapitel 5). In der Begründung zu § 9 Abs. 2 Nr. 1 ist lediglich der Umgang mit genetischer Überschussinformation angesprochen, die als Nebenbefund generiert wird. Insoweit wird verlangt, dass die untersuchte Person darüber vollständig aufgeklärt wird und entscheidet, ob die Überschussinformation vernichtet oder in die Interpretation einbezogen werden soll. Das Gendiagnostikgesetz regelt jedoch nicht, wie verfahren werden soll, wenn das Genom eines Menschen systematisch untersucht bzw. komplett sequenziert werden soll.

§ 11 Abs. 3: Mitteilung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen

Wenn bei einem Patienten mit einer behandelbaren genetischen Krankheit, die autosomal dominant vererbt wird, z. B. erblichem Brust-/Eierstockkrebs oder erblichem Darmkrebs, die ursächliche Mutation nachgewiesen ist, dann wird dem Patienten ein spezielles Früherkennungsprogramm empfohlen. Gesunde Verwandte des Patienten, z. B. Kinder und

Geschwister, haben ein hohes Risiko, die gleiche Mutation zu besitzen und infolgedessen die betreffende Krebskrankheit zu entwickeln. Dem Patienten wird aufgetragen, seine Verwandten auf das besondere Risiko hinzuweisen und an sie die Empfehlung zu einer genetischen Beratung weiterzugeben. Im Rahmen der genetischen Beratung werden alle Aspekte einer prädiktiven genetischen Untersuchung besprochen.

Die Ärzte, die den Patienten betreut und genetisch beraten haben, haben keine Möglichkeit zu überprüfen, ob der Patient die Information an seine Verwandten weitergegeben hat. Es kommt auch vor, dass ein Patient die Information bewusst nicht innerhalb der Familie weitergibt. Nach § 11 Abs. 3 darf die verantwortliche ärztliche Person das Ergebnis einer genetischen Untersuchung oder Analyse anderen nur mit ausdrücklicher und schriftlicher Einwilligung der betroffenen Person mitteilen. Das Gesetz stuft die Schweigepflicht gegenüber dem Patienten ohne Ausnahme höher ein als die ärztliche Fürsorgepflicht gegenüber den Verwandten, die ein hohes Risiko für eine bei frühzeitiger Diagnose effektiv behandelbare Krankheit haben.

Bei einer behandelbaren erblichen Krankheit sollte die Fürsorgepflicht des Arztes nicht grundsätzlich nachrangig gegenüber der Schweigepflicht rangieren. Der Arzt sollte im Einzelfall abwägen, welches Rechtsgut höher einzustufen ist. Das sollte jedenfalls dann gelten, wenn die Risikopersonen unter den Verwandten ebenfalls Patienten des betreffenden Arztes sind, so dass er ihnen gegenüber eine rechtliche Garantienpflicht hat. Aber auch in den Fällen, in denen die Mitglieder einer Familie von verschiedenen Ärzten behandelt werden, sollte der Arzt in konkreten Fällen und bei klarem medizinischem Nutzen die Möglichkeit haben, die Risikopersonen unter den Verwandten eines Patienten mit einer behandelbaren erblichen Krankheit in angemessener Weise auf ihr Risiko hinzuweisen und

ihnen eine genetische Beratung zu empfehlen, z. B. durch Zusendung eines Informationsblattes. § 11 Abs. 3 GenDG sollte in diesem Sinne modifiziert werden.

§ 12 Abs. 1: Pflicht zur Zerstörung von Untersuchungsergebnissen

In § 12 Abs. 1 Nr. 1 schreibt das Gesetz vor, dass die verantwortliche ärztliche Person die Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen zehn Jahre aufzubewahren hat. Danach hat die verantwortliche ärztliche Person diese Daten zu vernichten. Die genetischen Daten können bzw. müssen jedoch aufbewahrt werden, wenn Grund zu der Annahme besteht, dass durch eine Vernichtung schutzwürdige Interessen der betroffenen Person beeinträchtigt würden oder wenn die betroffene Person schriftlich eine längere Aufbewahrung verlangt. Umgekehrt kann die betroffene Person zu jedem Zeitpunkt die Vernichtung ihrer Untersuchungsergebnisse verlangen. In der Gesetzesbegründung sind darüber hinaus Regelungen formuliert, wie mit der Vernichtung zu verfahren ist, wenn genetisch Verwandte der betroffenen Person ebenfalls untersucht worden sind, diese ihre eigenen Daten aber nicht zur Kenntnis nehmen wollen.

Die gesetzlichen Regelungen sind nicht sachgerecht und im medizinischen Alltag nicht praktikabel. Vor Ablauf der 10-Jahres-Frist kann nicht immer beurteilt werden, welche Bedeutung ein bestimmter genetischer Befund für die betroffene Person zu einem späteren Zeitpunkt haben wird. Es ist möglich, dass genetische Daten auf Grund des Erkenntnisfortschritts noch Jahre nach der Analyse anders interpretiert werden können. Dies kann für eine seinerzeit untersuchte Person gesundheitliche Bedeutung haben. Anders als bei medizinischen Analysen, bei denen der momentane (Gesundheits)-Zustand erfasst wird, werden bei der genetischen Diagnostik unabänderliche Merkmale untersucht. Die betroffene Person kann außerdem zum Zeitpunkt

der Untersuchung selbst nicht einschätzen, ob sie eine über 10 Jahre hinaus gehende Aufbewahrung der Untersuchungsergebnisse verlangen soll. Die Forderung des Gesetzes, dass die verantwortliche ärztliche Person nach 10 Jahren die Vernichtung der Untersuchungsergebnisse gegebenenfalls unterlassen soll, läuft darauf hinaus, dass alle Daten vor der Vernichtung vom Arzt noch einmal im medizinischen Kontext bewertet werden müssen. Dies ist nicht praktikabel.

Unabhängig von der Praktikabilität ist es nicht sinnvoll, die Untersuchungsergebnisse nach zehn Jahren vernichten zu müssen. Genetische Analyseergebnisse sind oft auch für Familienangehörige relevant. Sie wären, falls ein bereits verstorbener Patient der Indexfall einer Familie war, sogar unwiederbringlich verloren.

Dazu kommt ein weiterer Gesichtspunkt. Auch wenn der Arzt der Vorschrift der Vernichtung nachkommt, ist ein Untersuchungsergebnis damit keineswegs zuverlässig gelöscht worden. Wie andere medizinische Befunde auch, sind die Ergebnisse genetischer Untersuchungen mit Zustimmung des Patienten in der Regel in Befundberichte/Arztbriefe an andere behandelnde Ärzte eingegangen. Im Arztbrief findet sich in der Regel eine Aussage zur Interpretation des Ergebnisses. Dies liegt im Interesse der Behandlung des Patienten, etwa wenn der genetische Befund therapeutische oder präventive Konsequenzen hat.

Es ist weder möglich noch wünschenswert, die in verschiedenen Krankenunterlagen abgelegten Befunde nachträglich zu identifizieren und zu vernichten. Insofern läuft die gesetzliche Vorschrift leer. Es liegt deshalb sowohl im Interesse einer untersuchten Person selbst als auch der Familienangehörigen, dass die Ergebnisse der genetischen Diagnostik wie bisher ohne eine konkrete Frist aufbewahrt werden dürfen. Nur so kann gewährleistet werden, dass spätere Forschungserkenntnisse im Interesse der untersuchten Person für die

Interpretation der einmal erhobenen (unabhängigen) DNA-Sequenz nutzbar sind. Es ist im Übrigen eine wiederkehrende Erfahrung der humangenetischen Praxis, dass früher untersuchte Personen oder ihre Familienangehörigen jenseits von 10 Jahren ihren erhobenen genetischen Befund erfragen, weil sich neue Gesichtspunkte ergeben haben.¹³⁷

Im Rahmen der genetischen Diagnostik wird in Zukunft häufiger genetische Überschussinformation generiert werden – sei es nebenbefundlich oder bewusst systematisch erhoben – aus der sich potentiell prädiktive Aussagen herleiten lassen. Es muss dann gemeinsam mit der zu untersuchenden Person entschieden werden, ob diese Information a) unmittelbar gezielt genutzt (primäre Information), b) vernichtet oder c) vorerst ungenutzt gespeichert werden soll.

Den verschiedenen Optionen muss die Aufklärung der betroffenen Person adäquat Rechnung tragen. Eine breite Aufklärung, wie sie die Gesetzesbegründung zu § 9 fordert, wird in der Praxis wohl unmöglich sein. Eine Speicherung der genetischen Information kann sinnvoll sein, weil sie für die untersuchte Person in der Zukunft gesundheitliche Bedeutung bekommen kann. Genetische Information unterliegt der Verfügungsgewalt des Spenders. Um neue Erkenntnisse der Genomforschung nutzen zu können, sollte der Spender zu einem späteren Zeitpunkt die Möglichkeit zu einer sekundären Analyse der gespeicherten Sequenzinformation haben, z. B. im Hinblick auf definierte Krankheiten bzw. Krankheitsdispositionen (siehe Kapitel 5). Die Art der Speicherung hat sowohl technische als auch rechtliche Aspekte. Den Gesichtspunkten der Speicherung und der kommenden genetischen Analysemöglichkeiten sollte das Gesetz Rechnung tragen.

¹³⁷ In den „Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik“ der Bundesärztekammer (Dtsch Ärztebl 2003) wird empfohlen, die im Rahmen der prädiktiven genetischen Diagnostik vorliegende Dokumentation generationsübergreifend, mindestens aber 30 Jahre zu verwahren.

§14: Systematische genetische Untersuchung von nicht einwilligungsfähigen Personen

In § 14 und seiner Begründung legt das Gendiagnostikgesetz fest, dass eine diagnostische oder prädiktive genetische Untersuchung bei einer nicht einwilligungsfähigen Person nur zulässig ist, wenn sie im Hinblick auf eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung Präventionsmöglichkeiten oder therapeutische Interventionsmöglichkeiten eröffnet.

In Zukunft kann es im Rahmen einer genetischen Diagnostik im gesundheitlichen Interesse der nicht einwilligungsfähigen Person erforderlich werden, eine systematische genetische Untersuchung durchzuführen, etwa eine Exomsequenzierung, um eine bestehende genetische Krankheit exakt zu diagnostizieren. Dabei kann eine erhebliche Menge genetischer Überschussinformation generiert werden. Nachdem das diagnostische Ziel erreicht ist, sollte die entstandene genetische Überschussinformation bei einem Kind oder einem vorübergehend nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen jedoch nicht interpretiert werden dürfen, weil der untersuchten Person die Möglichkeit des Nichtwissens genommen wäre. Die genetische Überschussinformation sollte jedoch in gesperrter Form gespeichert werden, um diesen Personenkreis gegenüber einer erwachsenen, einwilligungsfähigen Person nicht zu benachteiligen. Sobald die Einwilligungsfähigkeit gegeben ist, im Fall eines untersuchten Kindes nach Erreichen des 18. Lebensjahres, sollte die betroffene Person auf eigenen Wunsch und nach einer genetischen Beratung entscheiden können, ob die Information a) unmittelbar gezielt genutzt (primäre Information), b) vernichtet oder c) vorerst ungenutzt weiterhin gespeichert werden soll.

Wenn eine Person auf Grund einer schweren und nicht-reversiblen Beeinträchtigung ihrer intellektuellen Fähigkeiten dauerhaft nicht einwilligungsfähig ist, sollte ihr gesetzlicher Vertreter entsprechend ob die Informa-

tion unmittelbar gezielt genutzt (primäre Information), vernichtet oder vorerst ungenutzt gespeichert werden soll.

§§ 14,16: Neugeborenencreening

Das Gesetz rechnet das seit Jahrzehnten erfolgreiche Neugeborenencreening zu einer genetischen Reihenuntersuchung (Begründung zu § 16). Dies hat zur Folge, dass vor der Blutabnahme eine genetische Beratung der Eltern zu erfolgen hat. Säuglingsschwestern und Hebammen, die bisher die Blutabnahme vorgenommen haben, dürfen dies nicht mehr in eigener Zuständigkeit tun. Es gibt bereits Hinweise darauf, dass seit Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes, etwa bei Hausgeburten oder bei Eltern, die nicht hinreichend deutsch sprechen, das Neugeborenencreening unterbleibt, obwohl dies keineswegs dem Wunsch der Eltern entspricht. Dies wird bei einer Reihe Betroffener zur Manifestation lebenslanger Behinderungen führen, die bei frühzeitiger Diagnose und entsprechender Therapie hätten verhindert werden können. Deshalb sollte das Gendiagnostikgesetz dahin geändert werden, dass die Person, die im Rahmen des Neugeborenencreenings die Blutprobe entnimmt, z. B. die Säuglingsschwester oder die Hebamme, die Eltern über das Untersuchungsziel aufklären darf. Die Untersuchung sollte sodann von der schriftlichen Einverständniserklärung der Eltern abhängen. Wenn ein unauffälliger Befund erhoben wird, erübrigt sich eine erneute Kontaktierung der Eltern. Wenn der Befund dagegen auffällig ist, sollten die Eltern von dem verantwortlichen Arzt ausführlich aufgeklärt und genetisch beraten werden.

§ 15 Abs. 2: Vorgeburtliche genetische Untersuchungen auf spät manifeste Krankheiten

In § 15 Abs. 2 ist geregelt, dass auf eine Erkrankung, die „nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und

Technik erst nach Vollendung des 18. Lebensjahres ausbricht“, vorgeburtlich nicht untersucht werden darf.

Die Formulierung des Gesetzes ist unverständlich. Es ist nicht sinnvoll, den Ausbruch einer Krankheit mit „dem allgemeinen Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik“ in Zusammenhang zu bringen. Spät manifeste erbliche Krankheiten folgen meist einem autosomal dominanten Erbgang. Die meisten dieser Krankheiten zeigen bei klinischer Manifestation eine breite Verteilung des Alters. Es gibt klinische Manifestationen, z. B. von Huntingtonscher Krankheit, Zystennieren oder familiärer adenomatöser Polyposis, vor dem 18. Lebensjahr. Dabei lassen sich oft diskrete, klinisch noch nicht relevante Symptome der späteren Krankheit auch schon früher feststellen. Der Gesetzgeber nennt nicht die Kriterien, die für die Definition des Ausbruchs einer Krankheit erfüllt sein müssen. Die Formulierung von § 15 Abs. 2 erweckt den Eindruck, der Gesetzgeber wollte eine vorgeburtliche genetische Untersuchung einer spät manifesten Krankheit nicht mehr untersagen, sobald es mit feineren Analysemethoden gelungen ist, das Auftreten der Krankheit sehr früh zu objektivieren.

Es ist eine Erfahrung aus der genetischen Beratung, dass wegen des erhöhten Risikos für eine spät manifeste Krankheit vorgeburtliche genetische Untersuchungen von Schwangeren ohnehin nur selten gewünscht werden. Es gibt auch keine Hinweise dafür, dass sich daran in jüngerer Zeit etwas geändert hat. Wegen der unscharfen Definition des Erkrankungsalters einer spät manifesten erblichen Krankheit, sollte § 15 Abs. 2 gestrichen werden. Außerdem tangiert das Gendiagnostikgesetz an dieser Stelle auch die Regelung der §§218 ff StGB.

§ 18: Genetische Untersuchungen im Zusammenhang mit dem Abschluss eines Versicherungsvertrages

Es ist denkbar, dass die Antragsteller zum

Zeitpunkt des Abschlusses einer Versicherung in Zukunft über ein zunehmendes prädiktives Wissen verfügen, weil systematische genetische Untersuchungen häufiger durchgeführt werden. Weil § 18 GenDG die Berücksichtigung vorliegender Ergebnisse oder Daten aus genetischen Untersuchungen unterhalb bestimmter Beträge untersagt, könnten vermehrt Antragsteller mit überdurchschnittlichem Gesundheitsrisiko Versicherungsverträge abschließen, etwa in der zusätzlichen privaten Krankenversicherung, der Risikolebensversicherung, der Berufsunfähigkeitsversicherung oder der Erwerbsunfähigkeitsversicherung oder der Pflegerentenversicherung. Eine derartige adverse Selektion kann die Funktionsfähigkeit des betreffenden Versicherungsmarktes substanziell einschränken. Gegenwärtig wird zwar noch kein Handlungsbedarf gesehen. Die Entwicklung sollte jedoch beobachtet werden.

§§ 8, 9: Analysen von Proben aus dem Ausland

Das Gesetz lässt andere, in der Praxis wichtige Aspekte unerwähnt. Dies gilt z. B. für die Frage, ob bzw. inwiefern der erforderlichen Einwilligung eine Aufklärung nach Maßgabe der §§ 8, 9 GenDG vorangegangen sein muss, wenn ein deutsches Labor eine genetische Analyse an Proben durchführen soll, die im Ausland gewonnen und von einem im Ausland praktizierenden Arzt an das Labor gesandt wurden. Ausdrückliche Regelungen zu dieser Frage finden sich im Gesetz nicht. Demnach könnte man davon ausgehen, dass das Gesetz auch hier strikt anzuwenden ist, was dann allerdings dazu führen würde, dass das GenDG de facto auch im Ausland Anwendung finden würde. Ob der Gesetzgeber eine solche Ausländerstreckung des deutschen GenDG bei internationalen Bezügen gewollt hat, ist weder aus dem Gesetz noch aus der Gesetzesbegründung zu entnehmen.

Rein praktisch betrachtet, erweist sich eine strikte Anwendung der Vorgaben des GenDG

bei internationalen Bezügen als sehr problematisch. So wird eine umfassende Aufklärung des Patienten nach den detaillierten Vorgaben des § 9 durch einen ausländischen Arzt im Ausland gegenüber einem ausländischen Patienten häufig kaum durchgeführt werden. Umgekehrt kann nicht angenommen werden, dass der deutsche Gesetzgeber ein etwa bestehendes höheres Aufklärungsniveau des ausländischen Rechts auf deutsches Recht herabstufen wollte, wenn die Proben im Inland analysiert werden sollen.

Insgesamt sollte im Gesetz klargestellt werden, dass eine Aufklärung und Einwilligung „vor Ort“ gemäß dem ausländischen Recht ausreicht. Dies entspricht der Auffassung, wonach Tatbestandsmerkmale des inländischen Rechts durchaus im Ausland gemäß dem dort geltenden Recht verwirklicht werden können, sofern funktionale Äquivalenz besteht. Die genetische Analyse einer im Ausland gewonnenen Probe durch ein inländisches Labor sollte somit zulässig sein, wenn der einsendende Arzt bestätigt, dass die betroffene Person gemäß den rechtlichen Vorgaben im Ursprungsland der Probe über Wesen, Tragweite und Aussagekraft der genetischen Untersuchung aufgeklärt wurde und die betroffene Person daraufhin ihre Einwilligung erteilt hat. Wenn das inländische Labor Zweifel an der Zuordnung der Probe zu der betroffenen Person oder begründeten Verdacht auf ungenügende Aufklärung oder gar Missbrauch hat, dann ist die Untersuchung einer eingesandten Probe zu verweigern.

10 Referenzen

- Aldhous P and Reilly M (2009) How my genome was hacked. *New Scientist*, March 2009.
- Alkan C, Kidd JM, Marques-Bonet T, Aksay G, Antonacci F, Hormozdiari F, Kitzman JO, Baker C, Malig M, Mutlu O, Sahinalp SC, Gibbs RA, Eichler EE (2009) Personalized copy number and segmental duplication maps using next-generation sequencing. *Nat Genet* 41: 1061-1067.
- Ashley EA, Butte AJ, Wheeler MT, Chen R, Klein TE, Dewey FE, Dudley JT, Ormond KE, Pavlovic A, Morgan AA, Pushkarev D, Neff NF, Hudgins L, Gong L, Hodges LM, Berlin DS, Thorn CF, Sangkuhl K, Hebert JM, Woon M, Sagreiya H, Whaley R, Knowles JW, Chou MF, Thakuria JV, Rosenbaum AM, Zaranek AW, Church GM, Greely HT, Quake SR, Altman RB (2010) Clinical assessment incorporating a personal genome. *Lancet* 375: 1525-1535.
- Barker DJ, Osmond C (1986) Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1:1077–1081.
- Beaudet AL (2010) Leave test interpretation to specialists. *Nature* 466: 816-817.
- Beckmann JS, Sharp AJ, Antonarakis SE (2008) CNVs and genetic medicine (excitement and consequences of a discovery). *Cytogenet Genome Res* 123: 7-16.
- Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften & Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina - Nationale Akademie der Wissenschaften (Hrsg.) (2009) *Neue Wege der Stammzellforschung: Reprogrammierung von differenzierten Körperzellen*. BBAW, Berlin.
- Boyd PA, DeVigan C, Khoshnood B, Loane M, Garne E, Dolk H, and the EUROCAT working group (1998) Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. *International journal of Obstetrics and Gynecology* 115: 689-696.
- Bundesärztekammer (1992) Memorandum zum genetischen Screening. *Dtsch Ärztebl* 25/26: A2317-A2325.
- Bundesärztekammer (1998) Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen. *Dtsch Ärztebl* 95: A 1396-1403.
- Bundesärztekammer (1998) Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen. *Dtsch Ärztebl* 95: A 3236-3242.
- Bundesärztekammer (2003) Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik. *Dtsch Ärztebl* 100: A 1297-1305.
- Chadwick R, ten Have H, Husted J, Levitt M, McGleenan T, Shickle D, Wiesing U (1998) Genetic screening and ethics: European perspectives. *J Med Philos* 23: 255-73.
- Check Hayden E. Genomics shifts focus to rare diseases (2009) *Nature* 461: 459.
- Chun S, Fay JC (2009) Identification of deleterious mutations within three human genomes. *Genome Res* 19: 1553-1561.
- Cooper DN, Chen J-M, Ball EV, Howells K, Mort M, Phillips AD, Chuzhanova N, Krawczak M, Kehrer-Sawatzki H, Stenson PD (2010) Genes, mutations, and human inherited diseases at the dawn of the age of personalized genomics. *Hum Mutat* 31: 631-655.
- Cremer T (2010) Von der Genetik zur Epigenetik und Epigenomforschung – Essay zur Geschichte der Vererbungsforschung und zur Zukunft der prädiktiven Medizin. In: Doerfler W et al. (Eds.): *Medicine at the Interphase between Science and Ethics*. *Nova Acta Leopoldina NF 98* (Nr. 361): 87-165.
- Décrets, arrêtés, circulaires de Ministère de la sante et des sports (2009a) *Journal officiel de la république française* : Arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatal avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21.

Décrets, arrêtés, circulaires de Ministère de la sante et des sports (2009b) Journal officiel de la république française: Arrêté du 23 juin 2009 relatif à l'information, à la demande et au consentement de la femme enceinte à la réalisation d'une analyse portant sur les marqueurs sériques maternels et à la réalisation du prélèvement et des analyses en vue d'un diagnostic prénatal in utero prévues à l'article R. 2131-1 du code de la santé publique.

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (2007) Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. http://www.medgenetik.de/sonderdruck/2007_gfh_positionspapier.pdf.

Ekelund CK, Stener Jørgensen F, Petersen OB, Sundberg K, Tabor A, Danish Fetal Medicine Research Group (2008) Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ* 337: a2547.

Engel C, Rahner N, Schulmann K, Holinski-Feder E, Goecke TO, Schackert HK, Kloor M, Steinke V, Vogel-sang H, Möslein G, Görgens H, Dechant S, von Knebel Doeberitz M, Rüschoff J, Friedrichs N, Büttner R, Loeffler M, Propping P, Schmiegel W, German HNPCC Consortium (2010) Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8: 174-182.

Finsterer J (2004) Mitochondriopathies. *Eur J Neurol* 11: 163-186.

Garrod AE (1908). The Croonian lectures on inborn errors of metabolism: lecture II: alkaptonuria. *Lancet* 2: 73-79.

Genenger A (2010) Das neue Gendiagnostikgesetz. *NJW* 63: 113-117.

Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG). *Bundesgesetzblatt Jahrgang 2009 Teil I Nr. 50, 4. August 2009, 2529 – 2538*.

Gibson G (2010) Hints of hidden heritability in GWAS. *Nature Genet* 42: 558-560.

Godard B, ten Kate L, Evers-Kiebooms G, Ayme S (2003) Population genetic screening programmes: principles, techniques, practices, and policies. *Eur J Hum Genet* 11: 49-87.

Government Decree 1339/2006 on Screenings, Finland: <http://www.finlex.fi/fi/laki/kaannokset/2006/20061339>

Grody WW, Cutting GR, Klinger KW, Richards CS, Watson MS, Desnick RJ (Subcommittee on Cystic Fibrosis Screening, Accreditation of Genetic Services Committee, ACMG) (2001) ACMG Statement: Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Genet Med* 3: 149-54.

Grosse SD, Rogowski WH, Ross LF, Cornel MC, Dondorp WJ, Khoury MJ (2010) Population screening for genetic disorders in the 21st century: evidence, economics, and ethics. *Public Health Genomics* 13: 106-15.

Grosse SD, Wordsworth S, Payne K (2008) Economic methods for valuing the outcomes of genetic testing: beyond cost-effectiveness analysis. *Genet Med* 10: 648-54.

Heshka JT, Palleschi C, Howley H, Wilson B, Wells PS (2008) A systematic review of perceived risks, psychological and behavioral impacts of genetic testing. *Genet Med* 10: 19-32.

Holtzman NA (1989) Proceed with caution: predicting genetic risks in the recombinant DNA era. Johns Hopkins University Press, Baltimore.

Hudson K, Javitt G, Burke W, Byers P (2007) American Society of Human Genetics ASHG Statement on Direct-to-Consumer Genetic Testing in the United States. *Am J Hum Genet* 81: 635-637.

Humphries SE, Cooper JA, Talmud PJ, Miller G (2007) Candidate gene genotypes, along with conventional risk factor assessment, improve estimation of coronary heart disease risk in healthy UK men. *Clin Chem* 53: 8-16.

Järvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktan-Collan K, Peltomäki P, Aaltonen LA, Mecklin JP (2009) Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol* 27: 4793-4797.

Javaher P, Nyoungui E, Kääriäinen H, Kristoffersson U, Nippert I, Sequeiros J, Schmidtke J: Genetic Screening in Europe. *Public Health Genomics*, 2010, Mar 5. [Epub ahead of print] DOI:10.1159/000294998

Javitt G (2010) Assign regulation appropriate to the level of risk. *Nature* 466: 817-818

Khoury MJ, Rich EC, Randhawa G, Teutsch SM, Niederhuber J (2009) Comparative effectiveness research and genomic medicine: an evolving partnership for 21st century medicine. *Genet Med* 11: 707-11.

- Kiehntopf M und Pagel C (2008) Der Entwurf des Gendiagnostikgesetzes – genetischer Exzeptionalismus oder allgemeines Diagnostikgesetz? *MedR* 26: 344-349.
- König HH, Barry JC, Leidl R and Zrenner E (2002) Economic evaluation of orthoptic screening: results of a field study in 121 German kindergartens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43: 3209-15.
- Krones T, Schmitz D, Henn W, Netzer C (2009) Das neue Gendiagnostikgesetz. Implikationen für die Beratung von Schwangeren zur vorgeburtlichen Diagnostik. *Ethik Med* 21: 333-340.
- Ku CS, Loy EY, Pawitan Y, Chia KS (2010) The pursuit of genome-wide association studies: where are we now? *J Hum Genet* 55: 195-206.
- Langer A, John J (2009) Neugeborenencreening im Spannungsfeld der Gesundheitsökonomie, *Monatsschrift Kinderheilkunde* 157: 1230-1236.
- Leidl R (2007) Kritische Bewertung von gesundheitsökonomischen Studien. In Kunz R et al. (Hrsg.) *Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*. 2. Aufl., Deutscher Ärzte-Verlag: Köln: 203-15.
- Leidl R (2008) Promoting economic value in public health. *Europ J Public Health* 18: 216.
- Levenson D (2010) New test could make carrier screening more accessible. Editorial. *Am J Med Genet* 152A: fm vii–fm viii.
- Loeber JG (2007) Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis* 30: 430-438.
- Lu JT, Kass RS (2010) Recent progress in congenital long QT syndrome. *Curr Op Cardiol* Mar 10, [Epub ahead of print]
- Maher B (2008) The case of missing heritability. *Nature* 456: 18-21.
- McGuire AL, Burke W (2008) An unwelcome side effect of direct-to-consumer personal genome testing: raiding the medical commons. *JAMA* 300: 2669-2271.
- McKusick VA (1966-1998) Mendelian inheritance in man, 1st – 12th edition. Johns Hopkins University Press, Baltimore. Jetzt: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>).
- Mendel GJ (1866) Versuche über Pflanzenhybriden. *Verhandlungen des naturforschenden Vereins*. Brunn, http://www.biologie.uni-hamburg.de/b-online/d08_mend/mendel.htm.
- Müller-Röber B, Boysen M, Fehse B, Hucho F, Köchy K, Reich J, Rheinberger HJ, Ropers HH, Sperling K, Wobus AM: Zweiter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Forschungsbericht der Interdisziplinären Arbeitsgruppen der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften. S. 110ff. Forum W – Wissenschaftlicher Verlag, Dornburg 2009.
- Ng PC, Ng, Murray SS, Levy S, Venter JC (2009) An agenda for personalized medicine. *Nature* 461: 724-726.
- Ormond KE, Wheeler MT, Hudgins L, Klein TE, Butte AJ, Altman RB, Ashley EA, Greely HT (2010) Challenges in the clinical application of whole-genome sequencing. *Lancet* 375: 1749-1751.
- Pinker S (2009) My genome, my self. in: *New York Times*, 07. January 2009.
- Richter-Kuhlmann E (2010) Neues Gesetz, neue Pflichten. *Dtsch Ärztebl* 107: A122-123.
- Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, Lynch H, Perucho M, Smyrk T, Sobin L, Srivastava S (1997) A National Cancer Institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 89: 1758-1762.
- Rogowski W (2006) Genetic screening by DNA technology: a systematic review of health economic evidence. *Int J Technol Assess Health Care* 22: 327-337.
- Rogowski W, Langer A (2007) Gentests und deren Einsatz für Reihenuntersuchungen aus gesundheitsökonomischer Perspektive. In: *Gendiagnostik in Deutschland*. Schmidtke J, Müller-Röber B, van den Daele W, Hucho F, Köchy K, Sperling K, Reich J, Rheinberger HJ, Wobus AM, Boysen M, Domasch S (Hrsg.): *Gendiagnostik in Deutschland. Status quo und Problemerkundung*. Forum W - Wissenschaftlicher Verlag, Limburg.
- Rogowski WH (2009) The cost-effectiveness of screening for hereditary hemochromatosis in Germany: a remodeling study. *Med Decis Making* 29:224-38.
- Rogowski WH, Grosse SD, Khoury MJ (2009) Challenges of translating genetic tests into clinical and public health practice. *Nat Rev Genet* 10: 489-495.
- Ropers HH (2007) New perspectives for the elucidation of genetic disorders. *Am J Hum Genet* 81: 199-207.
- Samani NJ, Tomaszewski M, Schunkert H (2010) The personal genome—the future of personalised medicine? *Lancet* 375: 1497-1498.

- Schroth W, Goetz MP, Hamann U, Fasching PA, Schmidt M, Winter S, Fritz P, Simon W, Suman VJ, Ames MM, Safgren FL, Kuffel MJ, Ulmer HU, Boländer J, Strick R, Beckmann MW, Koelbl H, Weinshilboum RM, Ingle JN, Eichelbaum M, Schwab M, Brauch H (2009) Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 302: 1429-1436.
- Sebastiani P, Solovieff N, Puca A, Hartley SW, Melista E, Andersen S, Dworkis DA, Wilk JB, Myers RH, Steinberg MH, Montano M, Baldwin CT, Perls TT (2010) Genetic signatures of exceptional longevity in humans. *Science*, publ. Online July 1, 2010.
- Sperling K. (1999) Das Humangenomprojekt: heutiger Stand und Zukunftsperspektiven. In: Gene, Neurone, Qubits & Co. (D. Ganten u.a. Hrsg). *Ges Dtsch Naturf u Ärzte. Tagungsband 120: 207-215*. S. Hirzel Vlg. Stuttgart.
- Srinivasan BS, Flannick J, Patterson AS, Chang CC, Pham T, Young S, Kaushal A, Lee JJ, Patrizio P, Evans E. A Universal Carrier Test for the Long Tail of Mendelian Disease. *Nature Precedings*. <<http://hdl.handle.net/10101/npre.2010.4192.1>>
- Stewart A, Brice P, Burton H, Pharoah P, Sanderson S, Zimmern R (eds) (2007) *Genetics, Health Care and Public Policy. An introduction to Public Health Genetics*. Public Health Genetics Unit, Cambridge University press, New York, S. 110-111.
- Taupitz J (2007) in: Ausschussprotokoll 66. Sitzung des Ausschuss für Gesundheit v. 07.11.2007, S. 28.
- Taupitz J, Pölzelbauer C (2010) Das deutsche Gendiagnostikgesetz. *Arztrecht* 45: 144-149.
- Vasen HFA, Abdirahman M, Brohet R, Langers AM, Kleibeuker JH, van Kouwen M, Koornstra JJ, Boot H, Cats A, Dekker E, Sanduleanu S, Poley JW, Hardwick JC, Cappel WH, Jong AE, Tan TG, Jacobs M, Mohamed FA, de Boer SY, van de Meeberg PC, Verhulst ML, Salemans JM, van Bentem N, Westerveld BD, Vecht J, Nagengast FM (2010) 1-2-year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome. *Gastroenterol*, in press.
- Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT (1991) The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis. Colon Rectum* 34, 424-425.
- Von Kodolitsch Y, Rybczynski M, Bernhardt A, Mir TS, Treede H, Dodge-Katami A, Robinson PN, Sheikhzadeh S, Reichensperner H, Meinertz T (2010) Marfan syndrome and the evolving spectrum of heritable thoracic aortic disease: do we need genetics for clinical decisions? *Vasa* 39: 17-32.
- Went L (1990) Ethical issues policy statement on Huntington's disease molecular genetics predictive test. *J Med Genet* 27: 34-38.
- Wheeler DA, Srinivasan M, Egholm M, Shen Y, Chen L, McGuire A, He W, Chen YJ, Makhijani V, Roth GT, Gomes X, Tartaro K, Niazi F, Turcotte CL, Irzyk GP, Lupski JR, Chinault C, Song XZ, Liu Y, Yuan Y, Nazareth L, Qin X, Muzny DM, Margulies M, Weinstock GM, Gibbs RA, Rothberg JM (2008) The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. *Nature* 452: 872-876.
- Waddington CH (1966) *Principles of Development and Differentiation*. Macmillan, New York.
- Wilson JMG, Junger G (1968) *Principles and practice for screening of disease*. WHO Public Health Paper 34, Geneva.
- Wortelboer EJ, Koster MPH, Stoutenbeek Ph, Loeber JG, Visser GHA, Schielen PCJ (2008) Fifteen years of triple tests in The Netherlands; the life cycle of a screening test. *Prenat Diagn* 28: 950-955.
- Yang J, Benyamin B, McEvoy BP, Gordon S, Henders AK, Nyholt DR, Madden PA, Heath AC, Martin NG, Montgomery GW, Goddard ME, Visscher MP (2010) Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height. *Nature Genet* 42: 565-569.

11 Abkürzungsverzeichnis

ADPKD	autosomal dominant erbliche Zystennieren (von engl.: autosomal dominant polycystic kidney disease)
ARPKD	autosomal rezessiv erbliche Zystennieren (von engl.: autosomal recessive polycystic kidney disease)
CNV	Copy number variants
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl.: desoxyribonucleic acid)
DTC	Direct-to-Consumer
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HTA	Health Technology Assessment (Bewertung aller gesellschaftlich relevanten Folgen einer medizinischen Technologie)
MMR	(DNA-)Mismatch-Repair-Gen (d.h. ein DNA-Reparatur-Gen)
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
NPV	Negativ prädiktiver Wert (von engl.: negative predictive value)
PPV	Positiv prädiktiver Wert (von engl.: positive predictive value)
RNA	Ribonukleinsäure (engl.: ribonucleic acid)
SNP	single nucleotide polymorphism (s. Glossar)

12 Glossar

Allel	eine von verschiedenen oder gleichen Kopien eines definierten DNA-Abschnitts, dabei kann es sich um ein Gen oder eine funktionell irrelevante Variante handeln. Wegen der Diploidie des menschlichen Chromosomensatzes liegen an jedem autosomalen Lokus zwei Allele vor.
Aminosäuren	Klasse von chemischen Verbindungen, die Bausteine der Proteine (Eiweißkörper) sind
Assoziation	in der Genetik statistische Verknüpfung einer genetischen Variante mit einem multifaktoriell kontrollierten Merkmal
Autosom	eines der 22 Nicht-Geschlechts-Chromosomen
Blastomere	Einzelzelle eines frühen Embryonalstadiums
Chromosom	in den Zellkernen vorliegende und lichtmikroskopisch untersuchbare Träger der Erbinformation, die aus DNA und Proteinen bestehen
Diabetes mellitus	Gruppe von multifaktoriell, autosomal dominant oder mitochondrial bedingten Stoffwechselkrankheiten mit erhöhtem Blutzuckerspiegel
Diploidie	zweifacher Chromosomensatz ($2 \times 23 = 46$ Chromosomen), normaler genetischer Zustand der Körperzellen
DNS, DNA	Desoxyribonukleinsäure (DNS), engl.: desoxyribonucleic acid (DNA): Träger der Erbinformation
dominant	phänotypische Ausprägung eines (mutierten) Allels; d. h. der Phänotyp ist bei Heterozygotie erkennbar
Epigenetik	Wissenschaftsgebiet, das die Mechanismen der phänotypischen Umsetzung von Zelleigenschaften, die nicht in der DNA-Sequenz festgelegt sind, auf die Tochterzellen untersucht. Infolge erworbener Veränderungen wird die genetische Aktivität von DNA-Abschnitten beeinflusst (epigenetische Veränderung)
Exom	Gesamtheit der exprimierten Abschnitte der DNA in einer Zelle
Expression	Art oder Grad der Ausprägung eines Gens
Gen	Abschnitt der DNA, der ein funktionell wirksames Produkt kodiert oder sich regulatorisch funktionell auswirkt
genetischer Marker	Polymorphismus, dessen genaue chromosomale Position bekannt ist und dessen unterschiedliche Allele so häufig vorkommen, dass sie sich für Populationsuntersuchungen eignen
Genom	Gesamtheit aller Erbanlagen eines Individuums
Genotyp	Kombination der beiden Allele an einem Genort
Gonosom	Geschlechts-Chromosomen X und Y
Hämochromatose	Eisenspeicherkrankheit
Haploidie	einfacher Chromosomensatz (23 Chromosomen), normaler genetischer Zustand der Keimzellen
Heritabilität	genetischer Anteil in Prozent an der in einer Population beobachteten Gesamtvariabilität eines kontinuierlich verteilten Merkmals, z. B. Körpergröße
Heterozygotie	sogenannte Mischerbigkeit. Vorkommen zweier verschiedener Allele an einem Genort (z.B. Mutation/ Normalallel (Wildtyp))

Histone	stark basische Proteine, die in den Chromosomen eng mit der DNA assoziiert sind
homologe Chromosomen	die zu einem Chromosomenpaar gehörigen Chromosomen
Homozygotie	sogenannte Reinerbigkeit. Vorkommen zweier identischer Allele an einem Genort (z.B. Mutation/Mutation oder Wildtyp/Wildtyp)
Huntingtonsche Krankheit	Chorea Huntington; autosomal dominante neurodegenerative Krankheit, die sich meist zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr manifestiert
Hypercholesterinämie	erhöhter Cholesterinspiegel im Blut, meist multifaktoriell bedingt, eine autosomal dominante Form führt zu starker Erhöhung der Cholesterinkonzentration
Hypertonie	Bluthochdruck, meist multifaktoriell bedingt
Indexpatient	der Betroffene, durch den in einer Familie eine genetische Krankheit identifiziert wird
Karyotyp	formalisierte Beschreibung der Chromosomenkonstitution (Zahl und Struktur) einer Zelle
Kaskadenscreening	systematische Untersuchung der Verwandten eines von einer monogenen Krankheit betroffenen Patienten (Indexfall) auf die betreffende genetische Veränderung.
Kodon	Aufeinanderfolge von drei Nukleotiden, die die Information für eine Aminosäure oder ein Translationssignal (Start/Stop) enthalten
Kohorte	in der medizinisch-epidemiologischen Forschung Kollektiv von Personen, die in wiederkehrenden Abständen im Hinblick auf bestimmte Merkmale, z. B. Krankheiten untersucht werden
Mendelsche Regeln	die nach ihrem Entdecker Gregor Mendel benannten Regeln beschreiben die Vererbung von Merkmalen, die jeweils durch Mutation in einem Gen verursacht sind
Methylierung	Übertragung von Methylgruppen; in der Genetik meist bezogen auf die Methylierung des DNA-Bausteins Cytosin oder von einzelnen Aminosäuren von Histonen im Rahmen der epigenetischen Inaktivierung eines Gens
microRNA	kurze nicht-kodierende RNAs, die eine wichtige Rolle im Netzwerk der Genregulation spielen
monogen	durch Mutation eines einzelnen Gens determiniertes Merkmal
Multifaktorielle Vererbung	durch ein Zusammenwirken von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen hervorgerufener Phänotyp
Muskeldystrophie Typ Duchenne	X-chromosomal bedingte Muskelkrankheit
Mutation	Erbliche Veränderung der DNA in einer Zelle bzw. in allen Zellen eines Individuums. Der Begriff kann für Sequenzveränderungen unabhängig von ihrer phänotypischen Auswirkung gebraucht werden. In der medizinischen Genetik wird er meistens für Sequenzänderungen mit phänotypischen Konsequenzen verwendet
Nephrektomie	operative Entfernung einer Niere
Nukleotid	Grundbaustein der Nukleinsäuren DNA und RNA, in der Erbsubstanz DNA bestehend aus einer Base (Adenin, Guanin, Cytosin oder Thymin), dem Zucker Desoxyribose und einem Phosphat
Penetranz	Anteil der Mutationsträger in Prozent, bei dem sich die Mutation phänotypisch auswirkt
Phänotyp	Erkennbare Ausprägung eines Genotyps im Unterschied zur Ausprägung eines anderen Genotyps
Pharmakogenetik	Wissenschaftsgebiet, das den Einfluss der genetischen Ausstattung auf die Wirkung von Arzneimitteln untersucht
Phenylketonurie	autosomal rezessive Stoffwechselstörung, die unbehandelt im Kindesalter zu einer schweren Entwicklungsverzögerung führt
Polymorphismus	Sequenzvariation. Position in der DNA-Sequenz, an der zwei oder mehr Allele existieren; meist für solche Varianten verwendet, die keine funktionelle Bedeutung haben

Präimplantationsdiagnostik	genetische Untersuchung der Einzelzelle eines Embryo im 8-Zellstadium nach extrakorporaler Befruchtung auf eine monogene Krankheit oder eine Chromosomenstörung
präkonzeptionell Prävention	Zeitpunkt vor der Befruchtung einer Eizelle durch eine Samenzelle Vorbeugende Maßnahmen zur Krankheitsvermeidung Vorbeugung vor einem Krankheitsausbruch
rezessiv	phänotypische Ausprägung beider (mutierter) Allele eines autosomalen Genortes, d. h. der Phänotyp ist nur bei Homozygotie erkennbar. Bei einem X-chromosomal kodierten Allel ist der Phänotyp nur im männlichen Geschlecht typisch ausgeprägt
RNS, RNA	Ribonukleinsäure (RNS), engl.: ribonucleic acid (RNA): Moleküle verschiedener Art, die bei der Umsetzung der genetischen Information von DNA in Proteine von Bedeutung sind (mRNA = Boten-RNA) oder selber unterschiedliche Funktionen haben (z.B. microRNA)
Screening	(engl. Durchsiebung) systematische Reihenuntersuchung aller Personen eines bestimmten Alters/Geschlechts auf eine Krankheit oder ein Erkrankungsrisiko
Sektorales Gesundheitssystem	durch Organisation und Finanzierung getrennte Bereiche der Patientenversorgung, z. B. ambulante und stationäre Behandlung
Sequenzierung	Darstellung der Basenfolge der DNA oder RNA
SNP	Einzelnukleotidpolymorphismus (engl. single nucleotide polymorphism). Variation eines einzelnen Basenpaars in einem DNA-Strang
Spinale Muskelatrophie	autosomal rezessive Krankheit, die zum Muskelabbau führt, aber auf einer Störung von Nervenzellen des Rückenmarks beruht
Suszeptibilitätsgen	Erbanlage, die die Anfälligkeit für eine bestimmte Krankheit erhöht oder erniedrigt
Transkription	Synthese von RNA anhand einer DNA-Vorlage, so dass die genetische Information umgeschrieben wird
Transkriptom	Summe der in einer Zelle hergestellten RNA-Moleküle
Translation	Synthese der Proteine in den Zellen anhand der auf mRNA-Moleküle kopierten genetischen Information
Tumorsuppressorgene	Gene, die Proteine kodieren, welche die Signalübertragung in Zellen bzw. den Zellzyklus negativ kontrollieren und damit z.B. einer überschießenden Zellteilung als einer Ursache der Tumorbildung vorbeugen
Zystische Fibrose	(engl.: Cystic Fibrosis, CF), Mukoviszidose. Autosomal rezessiv bedingte Störung eines in der Zellmembran verankerten Chloridkanals, die u. a. zur Bildung eines zähflüssigen Schleims in Lunge, Bauchspeicheldrüse und Darm führt
Zytogenetik	Teilgebiet der Genetik, das lichtmikroskopisch die Chromosomen und ihre Störungen untersucht

13 Anhang

Anhang zu Kapitel 4

Die empirisch gefundenen Zahlen sind im folgenden Beispiel aus Gründen der Verständlichkeit in Form von 10.000 untersuchten Personen dargestellt.

Tabelle 4.1: MSI-Analysen und Mutationsanalysen in MMR-Genen bei nicht selektierten Darmkrebspatienten

	negativ (keine Mutation in MMR-Gen)	positiv (Mutation in MMR-Gen)
negativ (keine MSI)	richtig negativ keine Mutation-keine MSI 8499	falsch negativ Mutation-kein MSI 1
positiv (MSI vorhanden)	falsch positiv keine Mutation-MSI 1330	richtig positiv Mutation-MSI 170

Sensitivität: $170 / (170+1) \times 100 = 99,4 \%$

Spezifität: $8499 / (8499+1330) \times 100 = 86,5 \%$

Positiv prädiktiver Wert: $170 / (1330+170) \times 100 = 11,3 \%$

Negativ prädiktiver Wert: $8499 / (8499+1) \times 100 = 99,9 \%$

Tabelle 4.2: Häufigkeitsverteilung bei der MSI-Analyse bei Darmkrebspatienten, die die Bethesda-Kriterien* erfüllen

	negativ (keine Mutation)	positiv (Mutation vorhanden)
negativ (keine MSI)	richtig negativ 7500	falsch negativ 10
positiv (MSI vorhanden)	falsch positiv 1200	richtig positiv 1290

Sensitivität: $1290 / (1290+10) \times 100 = 99,2 \%$

Spezifität: $7500 / (7500+1200) \times 100 = 86,2 \%$

Positiv prädiktiver Wert: $1290 / (1200+1290) \times 100 = 51,8 \%$

Negativ prädiktiver Wert: $7500 / (7500+10) \times 100 = 99,9 \%$

Anmerkung:

* Rodriguez-Bigas MA et al. (1997).

Tabelle 4.3: Häufigkeitsverteilung bei der MSI-Analyse bei Darmkrebspatienten, die die Amsterdam-Kriterien* erfüllen

	negativ (keine Mutation)	positiv (Mutation vorhanden)
negativ (keine MSI)	richtig negativ 4250	falsch negativ 50
positiv (MSI vorhanden)	falsch positiv 700	richtig positiv 5000

Sensitivität: $5000 / (5000+50) \times 100 = 99,0 \%$

Spezifität: $4250 / (4250+700) \times 100 = 85,9 \%$

Positiv prädiktiver Wert: $5000 / (700+5000) \times 100 = 87,7 \%$

Negativ prädiktiver Wert: $4250 / (4250+50) \times 100 = 98,8 \%$

Anmerkung:

* Vasen et al. (1991).

Anhang zu Kapitel 6

Tabelle 6.1: Anhand Tandem-Massenspektrometrie untersuchte Krankheiten in den Programmen des Neugeborenen-screening in 10 EU Mitgliedsländern (Daten aus 2006)

Mitgliedsländer	Krankheiten
Belgien	PKU, MSUD, TyrI, MCADD, LCHADD, VLCADD, CPT ID, CPT IID/CACT, CTD, KTD, HMG-CoA LD, MMA, PA, IVA, GA I, 3-MCCD
Dänemark	PKU, MSUD, Cit, ASLD, Arginase D, MCADD, LCHADD, VLCADD, CPT ID, CPT IID/CACT, CTD, KTD, HMG-CoA LD, MMA, PA, IVA, GA I, 3-MCCD (Pilotstudie, nicht 100 % bevölkerungsdeckend)
Deutschland	PKU, MSUD, MCADD, LCHADD, VLCADD, CPT ID, CPT IID/CACT, IVA, GA I
Griechenland (Eltern entscheiden für oder gegen Tests)	MSUD, TyrI, Cit, ASLD, Homocyst, MCADD, LCHADD, VLCADD, CPT ID, CPT IID/CACT, HMG-CoA LD, PA, IVA, GA I, 3-MCCD, Malonazidurie und einige andere
Großbritannien (außer Schottland)	PKU, MCADD (wird momentan national eingeführt)
Niederlande	MCADD (regionales Pilotprogramm)
Österreich	PKU, MSUD, TyrI, Cit, ASLD, Homocyst, MCADD, LCHADD, VLCADD, CPT ID, CPT IID/CACT, CTD, KTD, HMG-CoA LD, MMA, PA, IVA, GA I, 3-MCCD
Polen	PKU, MSUD, Cit, MCADD, LCHADD, VLCADD, CPT ID, CPT IID/CACT, CTD, IVA, GA I (Pilotstudie, 30 % der Bevölkerung deckend)
Portugal	PKU, MSUD, TyrI, Cit, ASLD, Homocyst, MCADD, LCHADD, VLCADD, CPT ID, CPT IID/CACT, CTD, KTD, HMG-CoA LD, MMA, PA, IVA, GA I, 3-MCCD, Tyrosinämie Typ II, Hyperargininämie, Malonazidurie, MADD
Spanien	PKU, MSUD, MCADD, LCHADD, VLCADD, CPT ID, CPT IID/CACT, IVA, GA I

Quelle: Javaher P et al. (2010).

Legende:

PKU	= Phenylketonurie
MSUD	= Ahornsirupkrankheit
TyrI	= Tyrosinämie Typ I
Cit	= Citrullinämie Typ I (II)
ASLD	= Argininosuccinat Lyase Defekt
Homocyst	= Homozystinurie (CBS-Defekt)
MADD	= Multiple Acyl-CoA-Dehydrogenase Mangel
MCADD	= Mittellangkettiger Acyl-CoA Dehydrogenase Mangel
LCHADD	= Langkettige 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Mangel
VLCADD	= Überlangkettige Acyl-CoA Dehydrogenase Mangel
CPT ID	= Carnitin-Palmitoyl-Transferase I Defekt
CPT IID/CACT	= Carnitin-Palmitoyl-Transferase II Defekt
CTD	= Carnitin Transporter Defekt
KTD	= β -Ketothiolase Mangel
HMG-CoA LD	= 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Lyase-Mangel
MMA	= Methylmalonazidurie
PA	= Propionazidurie
IVA	= Isovalerylazidurie
GA I	= Glutarazidurie Typ I
3-MCCD	= 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase Mangel

Tabelle 6.2: Neugeborenscreening in Europa (2004)

Land	Einwohner in Millionen	Anzahl untersuchter Kinder	Anteil untersuchter Kinder in %*
Belgien	10,35	95.318	87
Dänemark	5,41	67.169	107
Deutschland	82,42	726.973	104
Estland	1,34	13.886	106
Finnland	5,21	53.000	96
Frankreich	60,42	817.388	110
Griechenland	10,65	106.655	103
Großbritannien (2005-2006)	52,20		
England		544.179	98,6
Nordirland		22.568	99,9
Wales		32.917	Keine Angaben
Irland	3,97	62.000	108
Italien	58,06	577.351	110
Lettland	2,35	20.340	98
Litauen	3,60	29.153	99
Luxemburg	0,46	5.652	101
Malta	0,40	3.887	97
Niederlande	16,31	194.781	105
Österreich	8,17	79.022	109
Polen	38,58	354.973	99
Portugal	10,52	108.564	99,3
Schweden	8,99	101.450	104
Slowakei	5,43	52.293	91
Slowenien	2,01	18.249	102
Spanien	40,28	452.125	111
Tschechien	10,25	97.664	105
Ungarn	10,03	100.000 (Schätzung)	100 (Schätzung)
Zypern	0,77	8.421	86
Gesamt	432,70	4.645.928	92,7

Quelle: Loeber JG et al. (2007), aus Javaher et al. (2010)

* über 100 %: in der Regel durch Doppelzählung oder doppelte Dateneingabe verursacht

Tabelle 6.3: Neugeborenencreening: Anzahl von Kindern mit Phenylketonurie (PKU) (2004)

Land	Anzahl untersuchter Kinder	Anzahl von Kindern mit PKU	Prävalenz
Belgien - Flandern	65.466	2	1 : 32.733
Belgien - Wallonien	61.994	4	1 : 15.499
Dänemark	67.169	5	1 : 13.434
Deutschland	726.973	85	1 : 8.553
Estland	13.886	1	1 : 13.886
Frankreich	817.388	46	1 : 17.769
Griechenland	106.655	3	1 : 35.552
Großbritannien (2005-2006)			
England	544.179	67	1 : 8.122
Nordirland	22.568	7	1 : 3.224
Wales	32.917	3	1 : 10.972
Irland	62.000	10	1 : 6.200
Italien	577.351	158	1 : 3.654
Lettland	20.340	3	1 : 6.780
Litauen	29.153	3	1 : 9.718
Luxemburg	5.652	Keine Angaben	Keine Angaben
Niederlande	194.781	15	1 : 12.985
Österreich	79.022	10	1 : 7.902
Polen	354.973	44	1 : 8.068
Portugal	108.564	11	1 : 7.714
Schweden	101.450	8	1 : 12.681
Slowakei	52.293	10	1 : 5.229
Slowenien	18.249	6	1 : 3042
Spanien	450.125	8	1 : 18.000, Hyperphenylalaninämie ≈ 1 : 10.000
Tschechien	97.664	7	1 : 13.952
Ungarn	50.756	4	1 : 12.689
Zypern	8.421	Keine Angaben	Keine Angaben
Gesamt	4.669.989	581	1 : 8.076

Quelle: Loeber JG et al. (2007), aus Javaher et al. (2010).

Tabelle 6.4: Neugeborenencreening: Anzahl von Kindern mit kongenitalem Hypothyreodismus (CH) (2004)

Land	Anzahl untersuchter Kinder	Anzahl von Kindern mit CH	Prävalenz
Belgien - Flandern	65.466	16	1 : 4.092
Belgien - Wallonien	61.994	14	1 : 4.428
Dänemark	67.169	21	1 : 3.199
Deutschland	726.973	246	1 : 2.955
Estland	13.886	1	1 : 13.886
Frankreich	817.388	287	1 : 2.848
Griechenland	106.655	80	1 : 1.333
Großbritannien (2005-2006)			
England	544.179	309	1 : 1.761
Nordirland	22.568	15	1 : 1.504
Wales	32.917	12	1 : 2.743
Irland	62.000	23	1 : 2.696
Italien	577.351	328	1 : 1.748
Lettland	20.340	6	1 : 3.390
Litauen	29.153	3	1 : 9.718
Luxemburg	5.652	4	1 : 1.413
Malta	3.887	1	1 : 3.887
Niederlande	194.781	66	1 : 2.951
Österreich	79.022	27	1 : 2.927
Polen	354.973	115	1 : 3.087
Portugal	108.564	43	1 : 2.525
Schweden	101.450	32	1 : 3.170
Slowakei	52.293	15	1 : 3.486
Slowenien	18.249	6	1 : 3.042
Spanien	452.125	235	(akzeptierte Schätzung kumulierter Daten - $\approx 1 : 2.500 - 1 : 2.700$)
Tschechien	97.664	33	1 : 2.960
Zypern	8.421	5	1 : 1.684
Gesamt	4.625.120	1.943	1 : 2.504

Quelle: Loeber JG et al. (2007), aus Javaher et al. (2010).

Tabelle 6.5: Neugeborenencreening: Anzahl von Kindern mit Adrenogenitalem Syndrom (AGS) (2004)

Land	Anzahl untersuchter Kinder	Anzahl von Kindern mit AGS	Prävalenz
Belgien - Flandern	65.466	6	1 : 10.911
Belgien - Wallonien	22.736	2	1 : 11.368
Deutschland	726.973	70	1 : 10.385
Frankreich	817.388	45	1 : 18.164
Italien	129.206	11	1 : 11.746
Luxemburg	5.652	1	1 : 5.623
Niederlande	194.781	10	1 : 19.478
Österreich	79.022	3	1 : 26.341
Schweden	101.450	1	1 : 101.450
Slowakei	52.293	10	1 : 5.229
Spanien	112.914	7	1 : 16.131
Gesamt	2.420.795	166	1 : 14.583

Quelle: Loeber JG et al. (2007), aus Javaher et al. (2010).

Tabelle 6.6: Neugeborenencreening: Anzahl von Kindern mit Zystischer Fibrose (CF) (2004)

Land	Anzahl untersuchter Kinder	Anzahl von Kindern mit CF	Prävalenz
Belgien - Wallonien	30.036	4	1 : 7.509
Deutschland	45.822	20	1 : 2.291
Frankreich	784.663	179	1 : 4.384
Italien	434.101	94	1 : 4.618
Österreich	79.022	23	1 : 3.436
Spanien	136.298	48	(akzeptierte Schätzung ≈ 1 : 4.000)
Gesamt	1.509.942	368	1 : 4.103

Quelle: Loeber JG et al. (2007), aus Javaher et al. (2010).

Tabelle 6.7: Neugeborenencreening: Anzahl von Kindern mit Galaktosämie (angepasst nach Loeber) (2004)

Land	Anzahl untersuchter Kinder	Anzahl von Kindern mit Galaktosämie	Prävalenz
Belgien - Wallonien	61.994	4	1 : 15.499
Deutschland	726.973	17	1 : 42.763
Irland	62.000	2	1 : 31.000
Italien	176.360	6	1 : 29.393
Österreich	79.022	20	1 : 3.951
Schweden	101.450	0	1 : 100.000
Spanien	38.348	2	1 : 19.174
Gesamt	1.246.147	51	1 : 24.434

Quelle: Loeber JG et al. (2007), aus Javaher et al. (2010)

Tabelle 6.8: Neugeborenencreening: Anzahl von Kindern mit Biotinidase-Mangel (2004)

Land	Anzahl untersuchter Kinder	Anzahl Diagnosen Biotinidase-Mangel	Prävalenz
Belgien - Flandern	33.324	1	1 : 33.324
Belgien - Wallonien	44.651	keine Angaben	keine Angaben
Deutschland	726.973	16	1 : 45.436
Italien	105.471	1	1 : 105.471
Luxemburg	5.652	1	1 : 5.623
Österreich	79.022	2	1 : 39.511
Schweden	101.450	3	1 : 33.817
Spanien	20.420	1	1 : 20.420
Gesamt	1.111.311	24	1 : 46.305

Quelle: Loeber JG et al. (2007), aus Javaher et al. (2010).

Tabelle 6.9: Neugeborenencreening: Anzahl von Kindern mit Medium-Chain Acyl-Coenzym A Dehydrogenase Mangel (MCAD-Mangel) (2004)

Land	Anzahl untersuchter Kinder	Anzahl von Kindern mit MCAD-Mangel	Prävalenz
Belgien - Flandern	33.324	3	1 : 11.108
Belgien - Wallonien	46.108	3	1 : 15.369
Deutschland	726.973	69	1 : 10.210
Italien	16.519	keine Angaben	keine Angaben
Österreich	79.022	6	1 : 13.170
Spanien	20.420	2	1 : 10.210
Gesamt	922.366	83	1 : 11.113

Quelle : Loeber JG et al. (2007), aus Javaher et al. (2010).

Tabelle 6.10: Pränatale Screeningprogramme in 25 EU Mitgliedsländern (Daten aus 2006)

Mitglieds-länder	Ultraschall-untersuchungen auf fetale Entwicklungsstörungen	Nacken-transparenz	Mütterliche Serum-Marker	Mütterliches Serum-Alpha-Fetoprotein	fetale Karyotypisierung ¹	ACE/AFP Untersuchungen aus Fruchtwasser ²	andere
Belgien	N	N	N	N	N	N	
Dänemark	N	R	R	R	N	N	
Deutschland	N	N	N	N	N	N	
Estland	N	R	N	N	N		
Finnland	R	R	R	R	R	R	
Frankreich	N	N	N	N	R*	R*	
Griechenland	N	N	N	N	R	R	
Großbritannien (außer Schottland und Wales)	N	N	N	nicht empfohlen	N	nicht empfohlen	
Irland	R	R	R	R	R	R	Alles auf die Nachfrage der Frauen limitiert
Italien	N	N	N	N	N		
Lettland	N	selten	selten	selten			
Litauen	N	Selektives Screening auf Risikoschwangerschaften	Selektives Screening auf Risikoschwangerschaften	Selektives Screening auf Risikoschwangerschaften			
Luxemburg	R	R	50 Prozent der Schwangeren	50 Prozent der Schwangeren	R		
Malta	N	N	N	N			
Niederlande	R	R	R	R	N	N	
Österreich	N	N	N	N	N	N	
Polen	N	N	N	N			
Portugal	N	N	R	R	N	R	
Schweden	N	R	R		R		
Slowakische Republik	N		N	N	N	R	

Tabelle 6.10 (Fortsetzung): Pränatale Screeningprogramme in 25 EU Mitgliedsländern (Daten aus 2006)

Mitglieds-länder	Ultraschall-untersuchungen auf fetale Entwicklungsstörungen	Nackentransparenz	Mütterliche Serum-Marker	Mütterliches Serum-Alpha-Fetoprotein	fetale Karyotypisierung ¹	ACE/AFP Untersuchungen aus Fruchtwasser ²	andere
Slowenien	N	N	Risiko-schwangerschaften	Risiko-schwangerschaften			
Spanien	N	N	R	R	R	R	
Tschechien	N	N	N	N	N	R	Erst-trimester-screening
Ungarn	N	N	R	N	R	R	
Zypern	N	N	N	nicht routinemäßig	nicht routinemäßig	nicht routinemäßig	

Quelle: Javaher P et al. (2010).

Legende:

R = regional

N = national

ACE = Acetylcholinesterase

AFP = Alpha-Fetoprotein

Leere Felder bedeuten „keine Programme“

¹ wenn die vorgeburtliche Diagnostik primär aus anderen Gründen als Detektion einer fetalen Aneuploidie erfolgte (z. B. monogene Krankheit)

² wenn die vorgeburtliche Diagnostik primär auf das Vorliegen einer chromosomalen Störung oder einer monogenen Krankheit erfolgte

* In Frankreich bedeutet "R" diverse Annäherungen ohne klar definierte nationale Politik für diese Maßnahmen

Tabelle 6.11: In bevölkerungsbasierten Programmen für Überträgerscreening untersuchte Krankheiten in 23 EU Mitgliedsländern (Daten aus 2006)

Mitglieds-länder	bevölkerungsbasiertes Überträgerscreening	Kommentare
Belgien	Lokales Screening auf Hämoglobinopathien, CF, FXS und Spinale Muskelatrophie	
Dänemark	Keine	
Deutschland	Hämoglobinopathien in der Schwangerschaft, abhängig von der Herkunft	
Estland	Keine	
Finnland	Kein Überträgerscreening auf Hämoglobinopathie und CF in der Schwangerschaft oder präkonzeptionell, kongenitale Nephrose regional	
Frankreich	Regionales Screening auf Hämoglobinopathie und CF	
Griechenland	Hämoglobinopathien in der Schwangerschaft und präkonzeptionell und auf Nachfrage CF	
Großbritannien	Nationales Screeningprogramm Sichelzellanämie und Beta-Thalassämie basiert auf Routineblutuntersuchungen, verschiedene Tests nach Fragebogen über Familiengeschichte	
Irland	Keine	
Italien	Hämoglobinopathien, CF und FXS in der Schwangerschaft, Schwerhörigkeit (Connexin 26)	
Lettland	Keine	
Litauen	Screening auf CF - Selektives Screening bei Hochrisikoschwangerschaften	
Luxemburg	Keine	
Malta	Keine	
Niederlande	Selten Hämoglobinopathien in der Schwangerschaft oder präkonzeptionell	
Österreich	Keine	
Polen	Keine	
Portugal	Screening auf Hämoglobinopathien	Hämatologische Tests
Schweden	Keine	
Spanien	Keine	
Tschechien	Screening auf CF in der Schwangerschaft	unsystematisch
Ungarn	Keine	
Zypern	Screening auf Hämoglobinopathien – nur dann angeboten, wenn kein präkonzeptionelles Screening durchgeführt wurde Beta-Thalassämie Screening wird allen Paaren vor der Heirat angeboten, national	angeboten von Thalassämie-Zentren, hohe Inanspruchnahme

Quelle: Loeber et al. (2007), zitiert in Javaher P et al. (2010).

Tabelle 6.12: In Kaskadenscreening untersuchte Krankheiten in 25 EU Mitgliedsländern (Daten aus 2008)

Mitgliedsländer	Kaskadenscreening	Kommentare	Initiative
Belgien	Fallbezogen, nicht organisiert oder obligatorisch, Screening auf CF, DMD; FXS, HH, Beta-Thalassämie und andere Hämoglobinopathien		3
Dänemark	Screening auf Hypercholesterinämie (A) HNPCC (B) FXS (C) CF (D)		A3 B2 C1 D1
Deutschland	Prinzipiell alle erblichen Krankheiten		1
Estland	unsystematisch, nur fallbezogen oder bei Familienanamnese mit CF, DMD/BDM, FXS, nichtsyndromaler Taubheit, Thrombophilie (Leiden Mutation, Factor II), andere genetische Krankheiten mit hoher Penetranz und einem Indexfall mit krankheitsverursachender Mutation		1
Finnland	Auf der Basis der Initiative der Familie oder der Professionellen Screening auf jede rezessiv vererbte Erkrankung mit bekannter Foundermutation, HNPCC, BRCA1 und andere Krankheiten wie DMD, FXS, HH, Factor V-Leiden und familiäre Hypercholesterinämie		1, gelegentlich 3
Frankreich	Kaskaden-Screening rechtsverbindlich, wenn notwendig	seit 2004 Gesetz zur Durchführung von Kaskaden-Screening, wenn notwendig, Pflicht des Beraters den Patienten zu überzeugen, die Familie zu kontaktieren. Bei Ablehnung eine Erklärung des Patienten zum Schutz des Beraters	1 rechtsverbindlich
Griechenland	National auf Hämoglobinopathien, regional auf CF; DMD und FXS		1
Großbritannien	CF, Familienangehörige bei Nachfrage		3
Irland	National auf CF, DMD, FXS, Beta-Thalassämie, andere Hämoglobinopathien und viele andere		1
Italien	Fallbezogen, nicht organisiert oder obligatorisch Screening auf CF, DMD, FXS, HH, Beta-Thalassämie, andere Hämoglobinopathien und nichtsyndromale Taubheit (Connexin 26)		3
Lettland	Keine Antwort	Keine Antwort	Keine Antwort
Litauen	Screening auf CF - Selektives Screening bei Hochrisikoschwangerschaften	Zentrum für Humangenetik, Vilnius Universitätskrankenhaus Santariškių klinikos MD PhD Algirdas Utkus E-Mail: Algirdas.utkus@santa.l	Keine Daten
Luxemburg	Keine Antwort	Keine Antwort	Keine Antwort
Malta	Keine Antwort	Keine Antwort	Keine Antwort
Niederlande	Nationales Kaskaden-Screeningprogramm familiäre Hypercholesterinämie, Indexpatienten werden darauf hingewiesen, ihre Familie zu informieren Systematisch Basis erbliche Krebserkrankungen und fallbezogen andere Krankheiten		3 familiäre Hypercholesterinämie 1 bei erblichen Krebserkrankungen etc.

Tabelle 6.12 (Fortsetzung): In Kaskadenscreening untersuchte Krankheiten in 25 EU Mitgliedsländern (Daten aus 2008)

Mitgliedsländer	Kaskadenscreening	Kommentare	Initiative
Österreich	Hypercholesterinämie, Fabry Syndrom, DMD, FXS und andere dominant vererbte Krankheiten		1
Polen	Molekulargenetisches Screening empfohlen und angeboten bei relevanten metabolischen Erkrankungen inklusive CF, Galaktosämie, DMD, SLO, NBS, LCHAD, SCO2 Genmutation, SURF1 Genmutation, mtDNA Mutationen und familiäre Hypercholesterinämie	Hämochromatose-Häufigkeit in der polnischen Bevölkerung nicht ermittelt, Beta-Thalassämie und andere Hämoglobinopathien für polnische Bevölkerung irrelevant	1, durchgeführt in 12 regionalen genetischen Kliniken und nationalen Kliniken für metabolische Erkrankungen
Portugal	Bei richtiger Überweisung nationales Screening auf CF, DMD, FXS, HH, Beta-Thalassämie, andere Hämoglobinopathien und andere spät manifeste neurologische Krankheiten wie: SCAs, Chorea Huntington, familiäre Amyloidose etc.	Kontakt: ioao.lavinha@insa.min-saude.pt jsequeir@ibmc.up.pt ana.fortuna@igm.min-saude.pt	1
Slowakische Republik	Screening auf CF auf Nachfrage der Familie		3
Slowenien	Keine Antwort	Keine Antwort	Keine Antwort
Spanien	Nationales Screening auf CF, DMD und HH		Keine Daten
Schweden	Nationales Screening auf CF, DMD, FXS, HH, Hämoglobinopathie, Beta-Thalassämie und fallbezogen jede genetisch bedingte Krankheit mit hoher Penetranz, wenn die Mutation bei der Indexperson bekannt ist		
Tschechien	Prinzipiell alle erblichen Krankheiten	http://www.uhkt.cz/nrl/db/index_html?lang=en	1, ausnahmsweise 2
Ungarn	Nationales Screening auf CF, regionales Screening auf FXS und CAH		Keine Daten
Zypern	Angebot an die gesamte Population durch spezialisierte Kliniken, Screening auf CF, DMD; FXS, HH, Beta-Thalassämie und andere Hämoglobinopathien	Molekulargenetische Tests werden meist an dem Institut für Neurologie und Genetik Zypern durchgeführt, genetische Beratung angeboten von genetischen Kliniken und/oder Thalassämie-Zentren	Keine Daten

Quelle: Javaher P et al. (2010).

Legende:

1. Durch Probanden initiiertes Kontakt zu den Risikoverwandten, 2. Direkter Kontakt über Professionelle zu den Risikoverwandten, 3. Kombination von beidem mit direktem Kontakt über Professionelle nach Probandeninitiative

CF = Zystische Fibrose

DMD = Duchenne-Muskeldystrophie

FXS = Fragiles-X-Syndrom

HH = hereditäre Hämochromatose

CAH = kongenitale adrenale Hyperplasie

HNPCC = hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis

BRCA1 = Brustkrebs 1

SLO = Smith-Lemli-Opitz Syndrom

NBS = Nijmegen Breakage Syndrom

SCO2 = Synthesis cytochrom c Oxidase 2 Gen

SURF 1 = Surfteil locus protein 1 Gen

SCA = Spinozerebelläre Ataxie

Anhang zu Kapitel 7

Beispiel 7.1: Eine Modellierungsstudie zur autosomal rezessiv erblichen Hämochromatose zeigte, dass ein bevölkerungsweites Screening aus einer Kombination phänotypisierender und genetischer Diagnostik dreimal und ein rein genetisches Screening etwa viermal so viel pro gewonnenem Lebensjahr kostete wie die Strategie, mit dem kombinierten Ansatz nur männliche Nachkommen von bekannten Hämochromatosepatienten zu testen. Die Studie zeigte auch, dass ein Einsatz des genetischen Tests direkt nach der Bestimmung der Transferrin-Sättigung kosteneffektiver ist als die Vorgabe deutscher Leitlinien, die einen zweiten Einsatz letzterer vorsehen¹³⁸.

Beispiel 7.2: Die 2006 erschienene Übersicht¹³⁹ fand 21 Evaluationen von genetischen Screeningprogrammen. Dabei waren z. B. genetische Tests kostengünstiger als Leberbiopsien, um die hereditäre Hämochromatose zu bestätigen. Auch um Angehörige ersten Grades von Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis zu screenen, war es kostengünstiger, den ersten und weitere Mutationsträger per DNA-Tests zu identifizieren als bei allen eine intensivierete Koloskopie durchzuführen. Die Kostenvorteile entstanden durch die Verringerung der Darmspiegelungen bei mutationsnegativen Verwandten. Bei der familiären Hypercholesterinämie zeigten sich hingegen in einer ökonomischen Modellierung verschiedener Screeningstrategien phänotypische Tests als effektiver und günstiger als der DNA-Test. Aktuelle Übersichtsarbeiten fehlen jedoch.

Beispiel 7.3: Die Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit eines Screening auf Amblyopie bei Kindern wurde anhand einer literaturbasierten Modellierung und der Evaluation eines Praxisprogramms untersucht (Amblyopie ist eine nicht unmittelbar genetisch bedingte Sehstörung. Es handelt sich um eine funktionelle Ausschaltung eines Auges oder beider Augen insbesondere in der Kindheit bis hin zur Blindheit. Diverse Ursachen kommen in Betracht, z. B. Schielen, Herabhängen des Oberlids=Ptosis, Trübung der Hornhaut, was zu mangelhafter Erregung der Nervenzellen in der Sehrinde des Gehirns führt). Relevante Abweichungen zwischen Modell und Praxis zeigten sich durch Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens der Erkrankung, in der Programm-Mitwirkung durch Patienten und Ärzte sowie in den Organisationskosten¹⁴⁰.

Beispiel 7.4: Die genannte Übersicht¹⁴¹ zeigte, dass beim genetischen Screening von Neugeborenen auf die autosomal rezessiv erblichen Krankheiten Mukoviszidose (Zystische Fibrose) oder Adrenogenitales Syndrom (Unfähigkeit zur Chortisol synthese) in Nordamerika meist beide Erkrankungen getestet werden. In Europa waren drei Ländergruppen zu finden: In den ersten beiden Gruppen wurde entweder nur auf Mukoviszidose oder nur auf das Adrenogenitale Syndrom getestet, in Ländern der dritten Gruppe wurde auf beide Erkrankungen getestet. Um die Effektivität der Screeningstrategien präzise einschätzen zu können, sind detailliertere Studien zur Häufigkeit des Auftretens der Erkrankungen und zur Frühmortalität erforderlich.

138 Rogowski WH (2009).

139 Rogowski W (2006).

140 König HH et al. (2002).

141 Grosse SD et al. (2010).

Beispiel 7.5: In einer Übersicht von Heshka et al. 2008¹⁴² zu 16 Studien, die Verhaltensaspekte einbezogen, fanden sich insgesamt bei Personen mit Disposition für Darmkrebs (HNPCC) höhere Teilnahmeraten am Krebs-Screening, während dies bei Trägerinnen einer Prädisposition für Brustkrebs (BRCA1/2) – bei allgemein hoher Screening-Teilnahme – nicht so klar ausgeprägt war. Die Übersicht zeigte ferner, dass Personen mit einer Disposition für Brust- und Eierstockkrebs (BRCA1/2) ihre Lebensweisen in etwa gleichem Maß durch gesunde Ernährung, mehr Bewegung und Nichtrauchen verbesserten wie Personen ohne diese Disposition. Träger einer Disposition für die Alzheimersche Krankheit (APOE ε4) änderten hingegen vergleichsweise häufiger ihr Ernährungs- und Bewegungsverhalten in einer Weise, von der sie sich eine Risikominderung erhofften. Neue genetische Information kann sich unterschiedlich auf gesundheitliches Verhalten auswirken. Unabhängig davon bleibt noch der Effekt von Verhaltensänderungen auf die Gesundheit zu klären.

142 Heshka JT et al. (2008).

Textgenese

Die Akademiengruppe „Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention“ wurde im September 2009 durch den Ständigen Ausschuss der Nationalen Akademie der Wissenschaften, das sogenannte Koordinierungsgremium, eingesetzt. Zur Vorbereitung der Akademiengruppe war seit März 2009 ein inhaltliches Konzept erarbeitet worden.

Die Stellungnahme wurde von den Mitwirkenden in der Akademiengruppe in insgesamt 9 Sitzungen zwischen September 2009 und Juli 2010 erarbeitet. Um alle wichtigen Gesichtspunkte und insbesondere Erfahrungen aus dem Ausland zu berücksichtigen, fand am 7. und 8. Februar 2010 ein internationales Akademien-Symposium in Bonn statt, sowie eine Anhörung am 20. März 2010 in Frankfurt (Main).

Programm des Internationalen Akademien-Symposiums „Predictive genetic diagnostics as an instrument for disease prevention“ am 7. und 8. Februar 2010 in Bonn

Sunday, 07 February 2010	
Welcome address	Heinz Schott, Bonn, Member of the Leopoldina Presidium
A. Scientific background	
Why this symposium?	Peter Propping, Bonn, Germany
Genetic screening criteria in the age of genomics	Martina C. Cornel, Amsterdam, NL
Epidemiological prerequisites for screening	Thomas F. Wienker, Bonn, Germany
Evaluation of genetic susceptibility testing	Caroline Wright, Cambridge, UK
Epigenomics for risk prediction?	Winston Timp, Baltimore, USA
B. Established screening procedures	
Newborn screening in Germany and Europe	Georg Hoffmann, Heidelberg, Germany
Carrier screening for haemoglobinopathies	Antonio Caro, Cagliari, Italy
Cascade screening for hypercholesterolemia in the Netherlands	Peter Lansberg, Amsterdam, NL
Cascade screening for hereditary disorders in France	Ségolène Aymé, Paris, France
C. Experimental/controversial screening procedures	
Comprehensive carrier screening	Hans-Hilger Ropers, Berlin, Germany
Hereditary breast and colon cancer: predictive testing and genetic screening	John Burn, Newcastle, UK

Monday, 08 February 2010

C. Experimental/controversial screening procedures (continued)

Pharmacogenetic screening and personalised medicine.	Matthias Schwab, Stuttgart, Germany
--	-------------------------------------

Screening for thrombophilia	Saskia Middeldorp, Leiden, NL
-----------------------------	-------------------------------

Genetic and biochemical screening for metabolic diseases	Joachim Thiery, Leipzig, Germany
--	----------------------------------

D. Questions of value

Health economic analysis of screening for haemochromatosis	Wolf Rogowski, München, Germany
--	---------------------------------

Captious certainties: makings, meanings, and misreadings of consumer oriented genetic testing	Norbert Paul, Mainz, Germany
---	------------------------------

Health risk communication	Ulrich Hoffrage, Lausanne, Switzerland
---------------------------	--

Concluding remarks	Peter Propping, Bonn, Germany
--------------------	-------------------------------

**Deutsche Akademie der Naturforscher
Leopoldina - Nationale Akademie der Wissenschaften**
Emil-Abderhalden-Straße 37
06108 Halle (Saale)
Tel.: (0345) 472 39-0
Fax: (0345) 472 39-19
E-Mail: leopoldina@leopoldina.org

Berliner Büro:
Reinhardtstraße 14
10117 Berlin

**acatech - DEUTSCHE AKADEMIE DER
TECHNIKWISSENSCHAFTEN**
Residenz München, Hofgartenstraße 2
80539 München
Tel.: (089) 5 20 30 9-0
Fax: (089) 5 20 30 9-9
E-Mail: info@acatech.de

Hauptstadtbüro:
Unter den Linden 14
10117 Berlin
Tel.: (030) 20 63 09 6-0

Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften
Jägerstraße 22/23
10117 Berlin
Tel.: (030) 20370-0
Fax: (030) 20370-0
E-Mail: bbaw@bbaw.de

Union der deutschen Akademien der Wissenschaften
Geschwister-Scholl-Straße 2
55131 Mainz
Tel.: (06131) 218528-0
E-Mail: info@akademienunion.de