

Prädiktive genetische Testverfahren

Stand: September 2009 Ansprechpartnerin: Lisa Tambornino

I. Medizinisch-Naturwissenschaftliche Aspekte

Unter dem Begriff "genetischer Test", bzw. "genetische Untersuchung" werden Methoden zusammengefasst, die unmittelbaren Aufschluss über die genetische Ausstattung eines Organismus, auch **Genom** (siehe Modul Genom) genannt, geben können. Bei genetischen Untersuchungen findet eine Analyse von Genen oder Genprodukten statt. Es gibt andere Methoden, ohne DNA-Analyse, anhand derer Erkenntnisse über die genetische Konstitution eines Menschen erlangt werden können, dazu zählen bildgebende Verfahren wie Röntgen- oder Computertomografie oder auch das bloße Ansehen einer Person. Von Zysten durchsetzte Nieren lassen beispielsweise auf eine bestimmte erblich bedingte Nierenerkrankung schließen. Gentests sind Untersuchungen zum gezielten Nachweis krankheitsverursachender (pathogener) Veränderungen, bzw. **Mutationen** (siehe Modul Mutationen) der Erbsubstanz. Neben diesem primären Zweck könnten genetische Untersuchungen auch genutzt werden, um Merkmale ohne jeden Krankheitswert festzustellen. In der Diskussion werden solche Untersuchungen oftmals unter dem Titel "Life-style-Tests" behandelt; praktische Umsetzungen dieser Anwendungsmöglichkeit stehen bis heute jedoch noch aus.

Postnatale prädiktive Diagnostik (siehe Modul Postnatale prädiktive genetische Testverfahren) dient der Identifizierung von **Genen bzw. Gendefekten** (siehe Modul Gen bzw. Gendefekt), die zur Erkrankung im späteren Leben führen oder hierzu disponieren. Genetische Tests im Kindes- und Erwachsenenalter (postnatale Untersuchungen) sind dabei von denen abzugrenzen, die vorgeburtlich (pränatal), präimplantiv (Präimplantationsdiagnostik) oder an Eizellen (Polkörperdiagnostik) durchgeführt werden, entscheidend für die jeweilige Bezeichnung ist der Untersuchungszeitpunkt. Ein Gentest wird als prädiktiv bezeichnet, wenn die Untersuchung bei einer Person durchgeführt wird, die zum Zeitpunkt der Untersuchung noch keine Symptome einer Erkrankung zeigt. Die genetische Diagnostik bei einer klinischen Verdachtdiagnose gehört somit nicht zu prädiktiven Testverfahren. Hierbei wird ein Gentest an einer bereits erkrankten Person durchgeführt, um eine zuvor vermutete Diagnose bestätigen oder verwerfen zu können, so kann beispielsweise bei einer unklaren kindlichen Muskelerkrankung durch die molekulargenetische Untersuchung eine spinale Muskelatrophie diagnostiziert werden.

Anhand prädiktiver genetischer Testverfahren wird untersucht, ob eine Mutation vorliegt, welche auf die Disposition für eine Krankheit schließen lässt. **Genmutationen** (siehe Modul Mutationen) sind Veränderungen der Erbinformation auf einem Abschnitt der **DNA** (siehe Modul DNA), der für ein bestimmtes **Protein** (siehe Modul Protein) codiert. Eine solche Änderung kann entweder spontan erfolgen oder durch äußere Einflüsse hervorgerufen werden. Umweltinduzierte Mutationen können durch Umweltfaktoren, wie z.B. radioaktive oder auch ultraviolette Strahlung ausgelöst werden. Positiv getestete Personen müssen jedoch nicht zwangsläufig erkranken. Über 90% aller Mutationen wirken sich auf den **Phänotyp** (siehe Modul Genotyp / Phänotyp) des Lebewesens in keiner Weise aus, sie sind harmlos. Man spricht hier auch von "neutralen Mutationen", welche sich ausschließlich auf den **Genotyp** (siehe Modul Genotyp / Phänotyp)

beziehen. Weniger als 10% aller Mutationen haben eine mehr oder weniger starke Auswirkung auf den Phänotyp und können zu Krankheiten führen. Die Durchschlagskraft, mit der ein Merkmal im Einzelfall tatsächlich wirksam wird, bezeichnet man als **Penetranz** (siehe Modul Penetranz / Expressivität).

Die verschiedenen Arten prädiktiver Testverfahren unterscheiden sich nicht durch die angewandte Untersuchungsmethode, wohl aber hinsichtlich der Aussagekraft und der Qualität der erhobenen Informationen, sowie der intendierten Zwecke. Unterschiedliche Testarten sind:

- Die **prädiktive Diagnostik im engeren Sinne** (siehe Modul Prädiktive genetische Diagnostik im engeren Sinne), anhand derer das Vorliegen einer genetisch bedingten Disposition lange vor Ausbruch einer Krankheit diagnostiziert werden kann.
- Der **Heterozygotentest / Screening-Programme** (siehe Modul Heterozygotentest / Screening-Programme), bei dem untersucht wird, ob eine Anlageträgerschaft (Heterozygotie) vorliegt, von der auf eine **autosomal-rezessive** (siehe Modul Erbgänge und Begriffsdefinitionen) oder **X-chromosomal-rezessive** (siehe Modul Erbgänge und Begriffsdefinitionen) Vererbung einer Erkrankung geschlossen werden kann.
- **Pharmakogenetische Tests** (siehe Modul Pharmakogenetischer Test), welche Informationen über die individuelle Verträglichkeit von Medikamenten liefern können.
- **Suszeptibilitätstest** (siehe Modul Suszeptibilitätstest), womit genetisch bedingte Unverträglichkeiten gegen bestimmte Substanzen festgestellt werden können.
- **Screening-Programme** (siehe Modul Heterozygotentest / Screening-Programme), bei denen nicht einzelne Personen auf genetische Veränderungen hin untersucht werden, sondern größere Personengruppen (etwa bestimmte Risikogruppen) oder Gesamtpopulationen.

Immer mehr (zurzeit etwa 500) der mittlerweile 11.000 erforschten genetischen Erkrankungen können anhand genetischer Testverfahren aufgespürt werden. Ein neuer Erfolg ist beispielsweise kürzlich beim rezessiv vererbten Miller-Syndrom verzeichnet worden: die Anzahl der möglichen Verursacher-Gene konnte auf vier eingeschränkt werden. Ein sicherer Ausbruch der Krankheit ist aber nur in wenigen Fällen vorhersagbar - zum Beispiel bei **Chorea Huntington** (siehe Modul Chorea Huntington), einer dominant vererbten Krankheit. Weitere Informationen über klinische Symptome, Molekulargenetik und wissenschaftliche Publikationen zum Thema Erbkrankheiten liefert die Website des Online Mendelian Inheritance in Man (abgekürzt **OMIM** (siehe Modul OMIM)) , eine Datenbank über die Gene des Menschen und deren bekannten Mutationen.

Zur Untersuchung kann grundsätzlich jedes Gewebe mit kernhaltigen Zellen, die DNA enthalten, verwendet werden, so zum Beispiel Blut, Sperma, Haar, Knochen oder Speichel. Pränatal können kernhaltige Zellen aus Fruchtwasser gewonnen werden, zur postnatalen molekulargenetischen Untersuchung wird meist **DNA** (siehe Modul DNA) aus weißen Blutkörperchen (Leukozyten) des peripheren Blutes verwendet. Häufig wird der zu untersuchende Gen-Abschnitt zunächst mittels eines speziellen Verfahrens, der Polymerase-Kettenreaktion (PCR), vervielfältigt und dann analysiert. Im Zuge des technischen Fortschritts konnten neue Sequenzierungstechniken entwickelt werden. So kann Wissen über genetische Informationen mithilfe der sogenannten Einzelmolekül-Sequenzierung schneller, zuverlässiger und kostengünstiger erzielt werden als mit vorherigen Methoden. Ferner ermöglichen DNA-Chips die gleichzeitige Testung einer großen Menge von unterschiedlichen Merkmalen.

II. Rechtswissenschaftliche Aspekte

1. Das deutsche Gendiagnostikgesetz (GenDG)

Nach einer langen und intensiven Diskussion, sowohl in den beteiligten Fachdisziplinen als auch in der Politik, sowie nach mehreren **politischen Initiativen** (siehe Modul Politische Initiativen für ein Gendiagnostikgesetz) hat der Deutsche Bundestag am 24. April 2009 das **Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG)** (siehe Modul Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG)) verabschiedet, das die Anwendung von prädiktiven Gentests in Deutschland regelt. Das Gendiagnostikgesetz wird am 01. Februar 2010 in Kraft treten (§ 27).

Der ausdrückliche Zweck des Gesetzes ist es, die Voraussetzungen für genetische Untersuchungen und im Rahmen genetischer Untersuchungen durchgeführte genetische Analysen sowie die Verwendung genetischer Proben und Daten zu bestimmen und eine Benachteiligung auf Grund genetischer Eigenschaften zu verhindern, um insbesondere die staatliche Verpflichtung zur Achtung und zum Schutz der Würde des Menschen und des Rechts auf **informationelle Selbstbestimmung** (siehe Modul Informationelle Selbstbestimmung) zu wahren. (§ 1) Der Anwendungsbereich des Gesetzes ist nicht auf prädiktive genetische Untersuchungen beschränkt. Vielmehr werden genetische Untersuchungen, die bei (geborenen) Menschen vorgenommen werden (postnatal) als auch solche, die bei Embryonen und Föten durchgeführt werden (pränatal, dazu speziell § 15) geregelt. Erfasst sind unterschiedliche Anwendungszwecke bzw. -kontexte (§ 2 Abs. 1). Neben der Anwendung von genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken regelt das Gesetz auch die Verwendung im Versicherungsbereich (§ 18) und im Arbeitsleben (§§ 19-22) sowie genetische Reihenuntersuchungen (§ 16). Ebenso durch das Gesetz abgedeckt sind Tests zur Klärung der Abstammung ("Vaterschaftstests", §17). Nicht geregelt wird die Verwendung von genetischen Untersuchungen und Analysen sowie der Umgang mit genetischen Proben und Daten zu Forschungszwecken (§ 2 Abs. 2 Nr. 1). Auch ausgeschlossen sind solche Maßnahmen, die auf Grund von Vorschriften über das Strafverfahren, über internationale Rechtshilfe in Strafsachen und des Bundeskriminalamtgesetzes (§ 2 Abs. 2 Nr. 2 lit. a) sowie auf Grund von Vorschriften des Infektionsschutzgesetzes (§ 2 Abs. 2 Nr. 2 lit. b) durchgeführt werden. Ein zentraler Regelungsgedanke des Gesetzes besteht darin, dass Benachteiligungen auf Grund von eigenen genetischen Eigenschaften oder einer genetisch verwandten Person, wegen der Vornahme oder Nichtvornahme einer genetischen Untersuchung oder Analyse bei sich oder einer genetisch verwandten Person oder wegen des Ergebnisses einer solchen Untersuchung oder Analyse verboten werden (§ 3 Abs. 1). Außerdem enthält das Gesetz Maßgaben, durch die eine Qualitätssicherung genetischer Analysen gewährleistet werden sollen (§ 4). Insbesondere ist eine Akkreditierung für Einrichtungen vorgeschrieben, die genetische Untersuchungen durchführen. Für genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken ist ein **Arztvorbehalt** (siehe Modul Arztvorbehalt) vorgeschrieben (§ 7). Für diagnostische Untersuchungen gilt ein einfacher Arztvorbehalt, für prädiktive Untersuchungen ein Facharztvorbehalt. Die informierte Einwilligung der betroffenen Person ist notwendige Voraussetzung für die rechtmäßige Durchführung einer genetischen Untersuchung (§ 8). Vor Einholung der Einwilligung ist die betroffene Person über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung aufzuklären (§ 9). Die Durchführung bei einwilligungsunfähigen Personen ist nur unter <http://www.drze.de/im-blickpunkt/praediktive-genetische-testverfahren> (3)

bestimmten Bedingungen erlaubt (§ 14). Desweiteren enthält das Gesetz Vorschriften zur genetischen Beratung (§ 10) sowie zur Mitteilung der Ergebnisse von genetischen Untersuchungen (§ 11). Speziell bei prädiktiven Untersuchungen gilt, dass die betroffene Person vor der genetischen Untersuchung und nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses durch einen besonders qualifizierten Arzt genetisch zu beraten ist, soweit die Person nicht im Einzelfall nach vorheriger schriftlicher Information über die Beratungsinhalte auf die genetische Beratung schriftlich verzichtet. Der betroffenen Person ist nach der Beratung eine angemessene Bedenkzeit bis zur Untersuchung einzuräumen (§ 10 Abs. 2). Die Verwendung von genetischen Untersuchungen im Versicherungsbereich ist restriktiv geregelt. Versicherer dürfen von Versicherten weder vor noch nach Abschluss des Versicherungsvertrages die Vornahme genetischer Untersuchungen oder Analysen verlangen (§ 18 Abs.1 Nr. 1). Auch die Mitteilung von Ergebnissen oder Daten aus bereits vorgenommenen genetischen Untersuchungen oder Analysen darf von Versicherern weder verlangt werden noch dürfen solche Ergebnisse oder Daten entgegengenommen und verwendet werden (§ 18 Abs. 1 Nr. 2). Dieses grundsätzliche Verbot gilt für Lebensversicherungen, die Berufsunfähigkeitsversicherung, Erwerbsunfähigkeitsversicherungen und Pflegerentenversicherungen allerdings nicht, wenn eine Leistung von mehr als 300.000 Euro oder mehr als 30.000 Euro Jahresrente vereinbart wird. Auch im Arbeitsleben unterliegt die Verwendung von genetischen Untersuchungen starken Beschränkungen. Insbesondere dürfen Arbeitgeber von Beschäftigten weder vor noch nach Begründung des Beschäftigungsverhältnisses die Vornahme genetischer Untersuchungen oder Analysen verlangen (§ 19 Abs. 1). Ebenso dürfen sie nicht die Mitteilung von Ergebnissen bereits vorgenommener genetischer Untersuchungen oder Analysen verlangen, solche Ergebnisse entgegennehmen oder verwenden (§ 19 Abs. 2). Die Verwendung von genetischen Untersuchungen zum Arbeitsschutz ist eigens geregelt (§ 20). Schließlich ist vorgesehen, dass beim Robert Koch-Institut eine interdisziplinär zusammengesetzte, unabhängige Gendiagnostik-Kommission eingerichtet wird, die sich aus 13 Sachverständigen aus den Fachrichtungen Medizin und Biologie, zwei Sachverständigen aus den Fachrichtungen Ethik und Recht sowie zwei Vertretern der für die Wahrnehmung ihrer Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenverbände der Patienten und Verbraucher zusammensetzt. Die Mitglieder und stellvertretenden Mitglieder der Gendiagnostik-Kommission werden vom Bundesministerium für Gesundheit für die Dauer von drei Jahren berufen (§ 23 Abs. 1). Zu den Aufgaben der Gendiagnostik-Kommission gehört es u.a., Richtlinien in Bezug auf den anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik für die Anforderung an die Qualifikation zur genetischen Beratung sowie für die Anforderung an die Inhalte von Aufklärung und der genetischen Beratung zu erstellen. Außerdem kann die Gendiagnostik-Kommission auf Anfrage von Personen oder Einrichtungen, die genetische Untersuchungen oder Analysen vornehmen, gutachtliche Stellungnahmen zu Einzelfragen der Auslegung und Anwendung ihrer Richtlinien abgeben (§ 23 Abs. 5). Schließlich bewertet die Gendiagnostik-Kommission in einem Tätigkeitsbericht die Entwicklung in der genetischen Diagnostik. Der Bericht ist im Abstand von drei Jahren, erstmals zum Ablauf des Jahres 2012, zu erstellen und durch das Robert Koch-Institut zu veröffentlichen (§ 23 Abs. 4).

2. Richtlinien und Stellungnahmen

Bundesärztekammer

Die Bundesärztekammer hat eine umfassende Regelung zur prädiktiven genetischen Diagnostik erstellt und diese am 14. Februar 2003 verabschiedet. Die **Richtlinien zur prädiktiven Diagnostik der Bundesärztekammer** (siehe Modul Richtlinien zur prädiktiven Diagnostik der Bundesärztekammer) legen fest, dass eine prädiktive genetische Untersuchung erst dann durchgeführt werden darf, wenn der Patient nachdem er angemessen aufgeklärt und beraten worden ist, eingewilligt hat. Dabei muss der Patient die Untersuchung für sich als sinnvoll erachten. Bei Minderjährigen darf laut Bundesärztekammer ein genetischer Test nur dann vorgenommen werden, wenn präventive oder therapeutische Maßnahmen möglich sind. Am 30. Juni 2008 hat die Bundesärztekammer eine erste **Stellungnahme** (siehe Modul Stellungnahme der Bundesärztekammer zum GenDG) zum Entwurf der Bundesregierung für das GenDG veröffentlicht.

Nationaler Ethikrat

Der **Nationale Ethikrat** (siehe Modul Nationaler Ethikrat) versucht einen fairen Interessenausgleich zwischen Bewerbern um einen Arbeitsplatz und Arbeitgebern zu schaffen. Dazu solle die Verwendung prädiktiver Gesundheitsinformationen in engen Grenzen erlaubt sein. Der Nationale Ethikrat fordert, dass prädiktive Gentests als Einstellungsvoraussetzung nur dann zulässig sind, wenn sie Krankheiten oder Krankheitsanlagen betreffen, die sich mit überwiegender Wahrscheinlichkeit (mehr als 50%) innerhalb eines Zeitraums von 6 Monaten nach Einstellung in nicht unerheblichem Maße auf die Eignung des Bewerbers auswirken werden.

In der im Februar 2007 veröffentlichten "**Stellungnahme Prädiktive Gesundheitsinformationen beim Abschluss von Versicherungen**" (siehe Modul Stellungnahme Prädiktive Gesundheitsinformationen beim Abschluss von Versicherungen) spricht sich der Nationale Ethikrat für eine Aufrechterhaltung des Moratoriums der Versicherungswirtschaft aus (siehe oben). Das **Prinzip der Risikoäquivalenz** (siehe Modul Prinzip der Risikoäquivalenz) für private Versicherungsverträge wird dabei durch den Nationalen Ethikrat grundsätzlich nicht infrage gestellt. Das Persönlichkeitsrecht des Antragstellers werde aber dann verletzt, wenn Untersuchungen zur Ermittlung des individuellen Risikos vorgenommen würden. Um dem entgegen zu wirken und gleichzeitig dem Interesse des Versicherers gerecht zu werden müsse ein Ausgleich geschaffen werden: Informationen über die gesundheitliche Verfassung des Antragstellers sollen nur dann eingeholt werden dürfen, wenn sie auf das für den einzelnen Versicherungsvertrag erforderliche Maß beschränkt bleiben. Außerdem sei die Verwendung der erhobenen Daten nur für die Risikoprüfung eines konkreten Versicherungsvertrages zulässig.

Der Nationale Ethikrat vertritt in seiner Stellungnahme zudem die Auffassung, dass das ausgeweitet werden müsse. Es sei unhaltbar, dass derjenige, der einen Gentest gemacht hat, die Ergebnisse verschweigen darf, aber derjenige, der durch andere Verfahren oder Umstände (Familienanamnese, molekular- und zytogenetische Untersuchungen) seine genetische Prädisposition kennt, nicht. Der Nationale Ethikrat spricht hier von einer "inkonsistenten Behandlung genetischer Informationen". Um diese Inkonsistenz zu vermeiden, solle das Moratorium auf alle genetischen Informationen - auch auf die Familienanamnese - ausgedehnt werden. Insbesondere medizinische Untersuchungen mit denen Krankheitsdispositionen aufgedeckt werden können, die dem Antragsteller selbst nicht bekannt sind, solle ein Versicherer im Zuge einer Risikoprüfung nicht vornehmen dürfen.

Enquete-Kommission

Die **Enquete-Kommission** (siehe Modul Enquete-Kommission) "Recht und Ethik der modernen Medizin" des 14. Deutschen Bundestages empfahl bereits im Jahr 2002 genetische Untersuchungen am Menschen durch ein umfassendes Gendiagnostikgesetz zu regeln. Sie betont das Recht des Einzelnen auf informationelle Selbstbestimmung. Gemeinsam mit den Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder fordert sie das ausdrückliche Verbot, eine prädiktive genetische Untersuchung ohne Zustimmung des Patienten durchzuführen. Außerdem solle gesetzlich geregelt werden, wie solche Tests durchzuführen sind und wie beispielsweise bei Screenings vorgegangen werden darf.

3. Internationale Regelungen

Weder auf der Ebene der Vereinten Nationen (UNO / UNESCO) noch auf gesamteuropäischer Ebene (Europarat / Europäische Union) existieren derzeit konkret verbindliche Gesetze zur Anwendung von prädiktiven genetischen Untersuchungen bzw. zur Verwendung genetischer Informationen. Dennoch gibt es einschlägige Stellungnahmen sowie Regelungen.

Die **UNESCO** (siehe Modul UNESCO) hat im November 1997 die Deklaration zum Schutz des menschlichen Genoms und im Oktober 2003 die Erklärung zum Schutz genetischer Daten verabschiedet. Laut UNESCO bedarf jeder Gentest, also auch jeder prädiktive Gentest, der freien, auf hinreichender Aufklärung beruhenden Einwilligung. Außerdem wird verlangt, dass der Patient grundsätzlich das Recht hat selbst darüber zu entscheiden, ob er Kenntnis über einen Befund erlangen will oder nicht.

In dem **Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin - MRB** (siehe Modul Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin (MRB)), wird die Notwendigkeit der Einwilligung des Patienten nach erfolgter Aufklärung gefordert. In Art. 12 MRB, welcher sich ausdrücklich auf prädiktive genetische Untersuchungen bezieht, heißt es: "Untersuchungen, die es ermöglichen, genetisch bedingte Krankheiten vorherzusagen oder bei einer Person entweder das Vorhandensein eines für eine Krankheit verantwortlichen Gens festzustellen oder eine genetische Prädisposition oder Anfälligkeit für eine Krankheit zu erkennen, dürfen nur für Gesundheitszwecke oder für gesundheitsbezogene wissenschaftliche Forschung und nur unter der Voraussetzung einer angemessenen genetischen Beratung vorgenommen werden." Kritiker wenden gegen diese Regelung ein, dass es schwierig ist den Gesundheitsbegriff eindeutig zu definieren. Außerdem werden mit Art. 12 MRB nur solche Tests erfasst, die sich auf Krankheiten oder Krankheitsdispositionen beziehen. Nicht erfasst werden somit Tests, die von vornherein nicht auf die Erkennung von Krankheiten oder Krankheitsdispositionen angelegt sind, sondern andere genetische Merkmale eines Menschen erkennen lassen wie beispielsweise ein besonders gutes Gehör.

USA

In den Vereinigten Staaten von Amerika ist im Mai 2008 ein **Gesetz** (siehe Modul Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008) in Kraft getreten, das die Diskriminierung auf der Grundlage von genetischen Informationen im Hinblick auf Krankenversicherungen und Beschäftigung verhindern soll.

III. Ethische Aspekte

Die Durchführung eines prädiktiven genetischen Tests kann unter Umständen sehr hilfreich sein. So beispielsweise, wenn auf diesem Wege die Disposition für eine therapierbare Krankheit frühzeitig erkannt werden kann. Chancen können auch **pharmakogenetische Tests** (siehe Modul Pharmakogenetischer Test) eröffnen. Wird die genetisch bedingte Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Arzneimittelwirkstoffen identifiziert, so ist eine individuell abgestimmte Medikamentendosierung und -auswahl möglich. Prädiktive genetische Testverfahren sind aber nicht nur mit Chancen, sondern auch mit Risiken verbunden. Für eine ethische Bewertung prädiktiver Gentests ist die Identifizierung dieser Risiken von zentraler Bedeutung. In der ethischen Diskussion um prädiktive Gentests werden vor allem die folgenden Risiken namhaft gemacht.

Verletzung des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung

Genetische Daten können Kernbereiche der Persönlichkeit betreffen. Es darf daher als allgemein anerkannt gelten, dass mit Blick auf die eigene genetische Konstitution jedem Einzelnen sowohl ein "Recht auf Wissen" als auch ein "**Recht auf Nichtwissen**" (siehe Modul Recht auf Nichtwissen) zu kommt. Beide werden häufig unter dem Begriff der "informationellen Selbstbestimmung" vereint angesprochen. Probleme entstehen dann, wenn das Recht auf Nichtwissen einer Person mit dem Recht auf Wissen einer anderen Person kollidiert.

Intrafamiliäre Konflikte

Genetische Daten enthalten immer auch Informationen über die biologischen Verwandten einer getesteten Person. Dieser Umstand kann zu besonderen, intrafamiliären Konfliktsituationen führen. Wird eine Person positiv getestet, so kann anhand dieses Testbefundes gleichzeitig eine Aussage über die genetische Konstitution eines biologischen Verwandten gemacht werden. Wird beispielsweise jemand mit einem an Chorea Huntington erkrankten Großeltern teil positiv auf die relevante Genveränderung getestet, so ist sicher, dass auch der entsprechende Elternteil Träger dieser Genveränderung ist. Das Recht auf Wissen der getesteten Personen kann also mit dem Recht auf Nichtwissen eines biologischen Verwandten kollidieren.

Psychische Belastungen durch positive Testbefunde

Wird anhand einer prädiktiven genetischen Untersuchung festgestellt, dass bei einer Person eine Erbkrankheit vorliegt, so kann dies zu erheblichen psychischen Belastungen der betroffenen Person führen. Verstärkt werden können solche Belastungen durch die Komplexität, die genetischen Untersuchungsergebnissen eignet: Insbesondere wenn eine Erkrankung nur eine **geringe Penetranz oder eine stark variable Expressivität** (siehe Modul Penetranz / Expressivität) aufweist, ist die Frage nach einem angemessenen Vorgehen schwierig. Allerdings ist nicht davon auszugehen, dass alle prädiktiven Gentests gleichermaßen psychisch belastend sein können. Dies ist wohl allein dann der Fall, wenn sich ein Test auf eine schwerwiegende Erkrankung bezieht bzw. keine therapeutischen Maßnahmen für eine Erkrankung zur Verfügung stehen. Das Wissen um nicht krankheitsrelevante Merkmale, die mit sogenannten "Life-style"-Tests diagnostiziert werden, ist in dieser Hinsicht vermutlich weniger brisant.

Gefahr einer "Genetisierung" der Lebenswelt

Unter "Genetisierung" versteht man im Allgemeinen einen Prozess, bei welchem Unterschiede zwischen Individuen auf ihre DNA reduziert werden, d.h. Krankheiten und Verhalten werden im Zuge der Genetifizierung zunehmend als genetisch bedingt begriffen. Die Genetisierung stellt dann ein Problem dar, wenn sie in einem genetischen Determinismus endet, welcher besagt, dass der Mensch vollständig durch seine Gene bestimmbar ist.

Genetische Diskriminierung

Der Begriff "Diskriminierung" meint eine benachteiligende Behandlung von Personen aufgrund von "für den gegebenen Sachverhalt" irrelevanten Merkmalen. Im Zusammenhang mit prädiktiven Gentests besteht die Gefahr, dass eine positive getestete Person als "gesunder Kranker" betrachtet wird, was zu sozialen Nachteilen innerhalb der Gesellschaft führen kann. Obwohl keinerlei Symptome vorliegen, werden Betroffene oft als krank wahrgenommen und dementsprechend auch behandelt. Diese Form der "genetischen Diskriminierung" kann besonders mit Blick auf Versicherungs- und Arbeitsverhältnisse problematisch sein.

Es besteht ein weitreichender Konsens, dass prädiktive genetische Testverfahren aus ethischer Perspektive sowohl mit Chancen als auch mit Risiken verbunden sind. In der ethischen Diskussion geht es daher nicht zuletzt darum, Regelungsmodelle daraufhin zu analysieren, ob sie geeignet sind, die Risiken, die mit prädiktiven genetischen Tests verbunden sind, zu minimieren, ohne zugleich die Chancen, die diese Tests eröffnen, einzuschränken. Vor allem vier idealtypische Regelungsmodelle, lassen sich in der Debatte unterscheiden:

Regelungsmodelle

1. Zulassungsverfahren

Das **Zulassungsverfahren** (siehe Modul Regelungsmodell Zulassungsverfahren) ist ein Regelungsmodell, welches besagt, dass es angesichts der skizzierten Gefahrenpotentiale notwendig ist, Qualitätsstandards für prädiktive Gentests festzulegen. Der Einzelne könne sein Recht auf informationelle Selbstbestimmung nur dann wirklich wahrnehmen und sich für oder gegen eine Untersuchung entscheiden, wenn sichergestellt ist, dass ein Test eine verlässliche Informationsbasis bereitstellt. Zulassungsverfahren könnten nicht nur für Tests selbst in Geltung gesetzt werden, sondern auch für die Labore, die Tests auswerten sowie auch für diejenigen, die Testresultate vermitteln. Es besteht mittlerweile weitgehende Zustimmung, dass Zulassungsverfahren im Zusammenhang mit prädiktiven Gentests sinnvoll sind. Weiterhin diskutiert wird jedoch zum einen, ob das Erfordernis einer Zulassung für alle Tests gelten soll oder nur für solche, deren Ergebnisse schwere psychische Belastungen nach sich ziehen können, zum anderen, ob bzw. wie dieses Modell durch andere Regelungsmodelle ergänzt werden muss.

2. Anti-Diskriminierungsregelungen

Eine **Anti-Diskriminierungsregelung** (siehe Modul Regelungsmodell Antidiskriminierungsregelung) als Regelungsmodell für prädiktive Gentests wurde von denjenigen vorgeschlagen die glauben, dass nicht die Testanwendung selbst im Zentrum einer Regelung stehen soll, sondern vielmehr die Verwendungsweise von genetischen Daten. Nur dann, wenn genetische Unterschiede zur Grundlage von sozialer Ausschließung gemacht werden, so argumentieren Befürworter dieses Modells, bestehe eine regelungsbedürftige

Gefährdungslage. Kritiker wenden dagegen ein, dass das Konzept der genetischen Diskriminierung schwer abgrenzbar sei und daher nicht zur Basis einer Regelung erhoben werden sollte. Zudem würden durch ein solches Modell nicht alle Gefahren, die mit Gentests verbunden sind, eingefangen.

3. Arztvorbehalt

Ein weiteres Regelungsmodell, der **Arztvorbehalt** (siehe Modul Arztvorbehalt) sieht vor, dass alle oder zumindest einige prädiktive Gentests nur von Ärzten oder womöglich sogar nur von Fachärzten für Humangenetik durchgeführt werden dürfen. Die Vertreter dieses Modells wollen der Kommerzialisierung von Gentests, beispielsweise der Vermarktung von **Gentests im Internet** (siehe Modul Gentests im Internet) und den damit verbundenen Folgen entgegen wirken. Sie weisen darauf hin, dass nur durch die Kompetenz des Arztes gewährleistet werden könne, dass eine angemessene Beratung vor einem möglichen Test erfolge und die Testbefunde richtig interpretiert würden. Die ärztliche Schweigepflicht gewährleiste außerdem, dass genetische Daten nicht weitergetragen würden - der Datenschutz könne also durch den Arztvorbehalt gesichert werden. Probleme entstehen jedoch dann, wenn es um die Durchführung nicht krankheitsrelevanter Tests, um die sogenannten "Life-style-Tests" geht. Wenn Ärzte für diese Art von genetischer Untersuchung zwangsweise hinzugezogen werden müssten, so würde dem Arzt die Rolle eines allgemeinen Lebensberaters zu kommen, was eigentlich nicht seine Aufgabe sein sollte.

4. Bindung an Gesundheitszwecke

Ein vieldiskutiertes Regelungsmodell, die **Bindung an Gesundheitszwecke** (siehe Modul Regelungsmodell Bindung an Gesundheitszwecke), enthält das Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin des Europarates. Artikel 12 besagt:

"Untersuchungen, die es ermöglichen, genetisch bedingte Krankheiten vorherzusagen oder bei einer Person entweder das Vorhandensein eines für eine Krankheit verantwortlichen Gens festzustellen oder eine genetische Prädisposition oder Anfälligkeit für eine Krankheit zu erkennen, dürfen nur für Gesundheitszwecke oder für gesundheitsbezogene wissenschaftliche Forschung und nur unter der Voraussetzung einer angemessenen genetischen Beratung vorgenommen werden." Durch diese Beschränkung von Gentests auf Gesundheitszwecke versucht der Europarat ungerechtfertigte Interessen Dritter an genetischen Daten, wie sie beispielsweise Arbeitgeber oder Versicherer haben können, abzuwehren. So könne nur ein direkter medizinischer Nutzen als Rechtfertigung für die Durchführung einer prädiktiven genetischen Untersuchung herangezogen werden. Kritiker bezweifeln allerdings, dass der Begriff der Gesundheitszwecke sich hinreichend präzise fassen lasse. Ist dies nicht der Fall, dann droht ein solcher Regelungsansatz konturlos zu werden.

Eine Zusammenstellung von Richtlinien, Stellungnahmen und Berichten zum Thema **Genetic Testing and Counselling** (siehe Modul Genetic Testing and Counselling) aus den 27 Ländern der EU, assoziierten Ländern sowie von internationalen Organisationen haben unlängst Borry et al. vorgelegt.

Autorennachweis

Prädiktive genetische Testverfahren

•

Medizinischer Teil

Verfasst von Birte Herrfurth-Rödig (2002), neu verfasst von Lisa Tambornino und Bert Heinrichs (2007), überarbeitet von Lisa Tambornino und Maike Gersdorff (September 2009 und Juni 2010).

•

Rechtlicher Teil

Verfasst von Lisa Tambornino und Bert Heinrichs (2007), überarbeitet von Lisa Tambornino und Sebastian Mutke (2008), überarbeitet von Bert Heinrichs (2009), überarbeitet von Lisa Tambornino und Maike Gersdorff (September 2009).

•

Ethischer Teil

Verfasst von Birte Herrfurth-Rödig (2002), neu verfasst von Lisa Tambornino und Bert Heinrichs (2007), überarbeitet von Lisa Tambornino und Sebastian Mutke (2008), überarbeitet von Lisa Tambornino und Maike Gersdorff (September 2009).

Module

Module zum Blickpunkt prädiktive genetische Testverfahren



Arztvorbehalt

"Arztvorbehalt"

Der Begriff "Arztvorbehalt" bedeutet im Allgemeinen, dass bestimmte Maßnahmen ausschließlich von Ärzten durchgeführt werden dürfen. Das Gendiagnostikgesetz schreibt in § 7 Abs. 1 einen Arztvorbehalt für genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken vor. Prädiktive genetische Untersuchungen dürfen sogar nur von Fachärzten (Facharzt für Humangenetik oder Ärzte, die sich beim Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt-, oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebiets qualifiziert haben) durchgeführt werden ("Facharztvorbehalt"). Die genetische Analyse einer genetischen Probe muss von der verantwortlichen ärztlichen Person oder durch eine von dieser beauftragten Person oder Einrichtung vorgenommen werden (§ 7 Abs. 2). Die genetische Beratung im Sinne des § 10 darf ebenfalls ausschließlich durch Ärzte erfolgen (§ 7 Abs. 3).



Chorea Huntington

Chorea Huntington

Chorea Huntington wird auch als Veitstanz bezeichnet. Es handelt sich um eine erbliche, chronisch fortschreitende Erkrankung, welche mit der Verkümmern von Nervenzellen in bestimmten Hirnbereichen einhergeht.

Genetische Ursachen: Bei Chorea Huntington liegt eine Veränderung des Huntingtin-Gens auf dem kurzen Arm des 4. Chromosoms (Locus 4p16.3) vor. Im Normalfall werden die Nukleinsäuren Cytosin-Adenin-Guanin in diesem Bereich 10-35 Mal wiederholt. Bei Huntington-Kranken und gesunden Mutationsträgern ist dieser Bereich verlängert, er umfasst 36 bis weit über 100 Wiederholungen. Liegen also mehr als 36 Wiederholungen vor, so führt das zur Huntington-Krankheit. Die Huntington-erkrankte Person besitzt normalerweise nur ein verändertes Huntingtin-Allel und ist somit auch Träger einer unveränderten Genkopie. Die Krankheit wird autosomal dominant vererbt, d.h. wenn die von der Erkrankung betroffene Person die dafür verantwortliche Erbanlage an ein Kind weitergibt, wird das Kind im Laufe seines Lebens an Huntington erkranken. Nachkommen werden nur dann nicht erkranken, wenn das unveränderte Gen des Erkrankten vererbt wird. Somit tragen Kinder grundsätzlich ein Risiko von 50% die zur Erkrankung führende Mutation von Betroffenen geerbt zu haben.

Symptome: Erste Anzeichen der Krankheit treten meistens zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr auf. Zunächst leidet die betroffene Person unter Störungen der Bewegung (unkontrollierbare Muskelaktionen, Koordinationsstörungen). Später treten Wesensveränderungen und Demenz hinzu. 10-20 Jahre nach Krankheitsbeginn tritt der Tod verursacht durch sekundäre Folgen der Immobilität, allgemeine Schwächung und Mangelernährung auf.

Therapiemöglichkeiten: Bisher existieren keine Präventions - oder Therapiemöglichkeiten, welche Ausbruch und Verlauf der Krankheit steuern könnten.

Näheres zur Huntingtonschen Krankheit siehe:

Online Mendelian Inheritance in Men (OMIM).

International Huntington Association (IHA).



Diagnose des Miller-Syndroms

Diagnose des Miller-Syndroms

Beim Miller-Syndrom bzw. der postaxialen akrofazialen Dysostose handelt es sich mit weniger als 75 dokumentierten Fällen weltweit um eine sehr seltene Erbkrankheit (engl. orphan disease). Sie manifestiert sich bei Geburt und ist unter anderem durch Auffälligkeiten wie Anomalien der Extremitäten, der Wangenknochen, der Ohren und Lider, der Gaumen- und/oder Lippenspalten und durch Schwerhörigkeit gekennzeichnet.

Die Vererbung geschieht rezessiv, d.h. ein Kind kann nur dann erkranken, wenn beide Elternteile Träger des defekten Gens sind. Um welches Gen es sich dabei handelt war bislang unbekannt. Nun konnte die Anzahl der in Frage kommenden Gene auf vier reduziert werden. Dieser Erfolg gelang einer Forschergruppe um Jared Roach und David Galas vom Institute for Systems Biology in Seattle und Lynn Jorde von der University of Utah. Sie entzifferten erstmals das Erbgut einer ganzen Familie, deren zwei Kinder am Miller-Syndrom erkrankt, die beiden Elternteile jedoch nur Träger des defekten Gens sind.

Roach, Jared C. / Galas, David J. / Glusman, Gustavo / Smit, Arian F.A. et al.: Analysis of Genetic Inheritance in a Family Quartet by Whole-Genome Sequencing. In: Science 328(5978), S. 636-639. URL Doi: 10.1126/science.1186802 (abrufbar z.B. unter <http://www.doi.org/>)

Pressemitteilung des Institute for Systems Biology

Pressemitteilung der University of Utah

Foundation for Nager and Miller Syndromes



DNA

DNA

Die DNA (engl. desoxyribonucleic acid; deutsch: Desoxyribonukleinsäure (DNS)) speichert die Erbinformation einer Zelle und stellt somit den Stoff dar, aus dem die Gene sind. Das DNA-Molekül besteht aus einem Rückgrat aus Phosphat und Zucker sowie vier verschiedenen Basen: Adenin, Thymin, Cytosin und Guanin (A, T, C und G). Die Wissenschaftler James Watson und Francis Crick entdeckten im Jahr 1953 die Struktur der DNA in Form von einer Doppelhelix. Diese kann man sich als eine spiralförmig verdrehte Strickleiter vorstellen, wobei die Längsverbindungen immer abwechselnd aus einem Zucker und einer Phosphorsäure und die Querverbindungen aus den vier Basen bestehen. Die Abfolge jeweils dreier Basen stellt den genetischen Code für eine Aminosäure dar.



Enquete-Kommission

Enquete-Kommission

Schlussbericht der Enquete-Kommission "Recht und Ethik der modernen Medizin" (14.05.2002).



Erbgänge und Begriffsdefinitionen

Erbgänge und Begriffsdefinitionen

Autosomal-dominanter Erbgang: Dominante Vererbung liegt vor, wenn ein Allel (verschiedene Ausprägungsformen eines Gens) bzw. eine Mutation bereits bei heterozygotem Vorliegen eine erkennbare Wirkung auf den Phänotyp ausübt. Das bedeutet, dass ein Erbmerkmal eine Krankheit schon dann verursacht, wenn zwei verschiedene Allele (je eins mit defektem, eins mit intaktem Erbgut) auf den homologen Chromosomen vorliegen.

Autosomal-rezessiver Erbgang: Rezessive Vererbung liegt vor, wenn die Wirkung eines Allels bzw. einer Mutation im heterozygoten Zustand phänotypisch nicht/kaum erkennbar ist, es jedoch bei homozygotem Vorliegen zur phänotypischen Manifestation (Erkrankung) kommt. Somit wird die Krankheit nur dann verursacht, wenn zwei gleiche Allele auf den homologen Chromosomen vorliegen, die Person in Bezug auf dieses bestimmte Merkmal also reinerbig ist.

X-chromosomal rezessiver Erbgang: Hinsichtlich ihres Erbguts unterscheiden sich Frauen und Männer an ihren sog. Geschlechtschromosomen. Frauen haben zwei homologe X-Chromosomen, Männer im Gegensatz dazu ein X- und ein Y-Chromosom. Da Mutationen auf dem X-Chromosom bei Männern nicht durch ein anderes X-Chromosom kompensiert werden können, sind sie von den Auswirkungen besonders betroffen. Frauen sind hingegen meist nur Überträgerinnen (Konduktorinnen) der Krankheitsdisposition. Eine Konduktorin kann das geschädigte X-Chromosom an ihre Nachkommen weitervererben ohne selbst zu erkranken. Alle Männer, die das defekte Gen von ihrer homozygoten Mutter geerbt haben erkranken. Eine Frau erkrankt nur dann, wenn sie homozygote Genträgerin ist, d.h. beide X-Chromosomen weisen die entsprechende Mutation auf.

X-chromosomal dominanter Erbgang: Allgemein sind X-Chromosomal dominant vererbte Erkrankungen selten. Da die genetische Information auf dem X-Chromosom liegt, wird sie geschlechtsgebunden vererbt. Ist ein Mann betroffen, sind dessen Söhne, die ja nur sein Y-Chromosom erben, merkmalsfrei, Töchter werden jedoch mit Sicherheit die Krankheitsdisposition erben. Insgesamt sind Frauen viel häufiger als Männer von einer X-chromosomal Erkrankung betroffen.

Weitere Erläuterungen zum Thema Erbgänge siehe:

Propping, Peter / Aretz, Stefan / Schumacher, Johannes / Taupitz, Jochen / Guttmann, Jens / Heinrichs, Bert (2006): Prädiktive genetische Testverfahren. Naturwissenschaftliche, rechtliche und ethische Aspekte. Freiburg/Br.: Alber (Ethik in den Biowissenschaften - Sachstandsberichte des DRZE, Bd. 2), 21 ff.



Gen bzw. Gendefekt

Gen bzw. Gendefekt

<http://www.drze.de/im-blickpunkt/praediktive-genetische-testverfahren> (13)

Mit dem Begriff "Gen" bezeichnet man gängigerweise die geordnete Abfolge von Nukleotiden an einer bestimmten Stelle des Chromosoms. Das Gen enthält die Information zur Erzeugung von Aminosäureketten oder aber zur Ausführung einer bestimmten Funktion. Ein Gen tritt in Form von zwei Ausprägungen auf (Allele). Von den Allelen, die zum Beispiel für die Augenfarbe kodieren, stammt eins von der Mutter und eins vom Vater. Die Synthese bzw. Bildung der RNA, welche für die Weitergabe der Information der DNA in die Zelle verantwortlich ist, findet im Zellkern statt und wird als Transkription bezeichnet. Die anschließende Proteinbiosynthese (d.h. der Aufbau von Proteinen aus Aminosäuren) geschieht in der Zelle an den Ribosomen und heißt Translation. Bei höheren Zellen gibt es kodierende Abschnitte (Exons) und nicht-kodierende Abschnitte (Introns) in den Genen. Letztere werden nicht in RNA transkribiert und kodieren kein Protein. Der "genetische Code" ist eine Art der Verschlüsselung, mittels der die "Informationen" auf der DNA gespeichert sind. Er folgt bei allen Lebewesen dem gleichen Prinzip - bei Pflanzen, Tieren und Menschen. Immer drei Basen (Tripletts) kodieren bestimmte Aminosäuren, die als Bausteine für die Bildung von Proteinen dienen. Zum Beispiel kodiert das Triplet C-G-T für die Aminosäure Arginin. Da es bei vier unterschiedlichen Basen mehr mögliche Triplet-Kombinationen (insgesamt 64) als Aminosäuren (20) gibt, können unterschiedliche Tripletts für die gleiche Aminosäure kodieren, was man als Degeneration des genetischen Codes bezeichnet.



Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008

Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008

Das Gesetz, welches unter dem Namen Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008 (GINA) vom US-Senat einstimmig angenommen wurde, verbietet Arbeitgebern den Zugriff auf Ergebnisse von Gentests sowie prädiktive Gentests selber am Bewerber oder Arbeitnehmer durchzuführen und aufgrund der Ergebnisse eine Einstellung abzulehnen, oder sogar eine Kündigung vorzunehmen. Krankenversicherungen wird es untersagt, die Höhe der Prämien sowie den Umfang des Versicherungsschutzes von Ergebnissen von Gentests abhängig zu machen.

Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008 (GINA).



Genetic Testing and Counselling

Genetic Testing and Counselling

Borry, Pascal / Nys, Herman / Goffin, Tom / Dierickx, Kris (2007): Genetic testing and counselling. European Guidance. Leuven (European Ethical-Legal Papers 3).



Genom

Genom

Die Gesamtzahl der Gene eines Lebewesens bezeichnet man als sein Genom. Die Erbinformation des Menschen ist in rund drei Milliarden Basenpaaren kodiert, welche auf zwei mal 23 Chromosomen verteilt sind. Die

<http://www.drze.de/im-blickpunkt/praediktive-genetische-testverfahren> (14)

Abfolge dieser DNA- Bausteine unterscheidet sich zwischen zwei Menschen ca. alle 1000 Basenpaare, was vornehmlich die genetische Verschiedenheit der Individuen ausmacht. Der genetische Unterschied zu unseren nächsten biologischen "Verwandten", den Schimpansen beträgt nur etwa 2%.



Genotyp / Phänotyp

Genotyp / Phänotyp

Mit dem Begriff Genotyp wird die genetische Zusammensetzung eines Organismus, bzw. die Kombination von Erbanlagen bezeichnet, die hinter einem Merkmal stehen. Unter dem Begriff Phänotyp fasst man die sichtbaren Eigenschaften eines Organismus zusammen, er stellt somit das Erscheinungsbild eines Merkmals dar. Der Phänotyp wird von der Umwelt und vom Genotyp bestimmt.



Gentests im Internet

Gentests im Internet

Von verschiedenen Firmen werden Analysen auf genetische Dispositionen über das Internet angeboten. Diese Kommerzialisierung von Gentests sind möglicherweise mit Gefahren für den Einzelnen verbunden. So erklärt die deutsche Gesellschaft für Humangenetik in einer Stellungnahme, dass diagnostische Internet-Angebote unseriös seien und daher dringend unterbunden werden müssten. Zum einen sei es nicht möglich ohne individuelle Kenntnis der untersuchten Person und ihrer Lebensumstände medizinisch valide Aussagen über Dispositionen für bestimmte Krankheiten zu treffen, zum anderen fehle jede Qualitätskontrolle. Das einzig angemessene Verfahren für die kompetente Aufklärung vor einer prädiktiven genetischen Untersuchung sowie für die adäquate Interpretation der dadurch gewonnenen Untersuchungsergebnisse sei, so die deutsche Gesellschaft für Humangenetik, die persönliche genetische Beratung durch einen Facharzt für Humangenetik. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (2008): Stellungnahme, Kommerzielle Internet-Angebote zur Analyse genetischer SNP-Varianten.



Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG)

Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG)

Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz -GenDG) Bundesgesetzblatt Jahrgang 2009 Teil I Nr. 50, ausgegeben zu Bonn am 04. August 2009, 2529-2538 (BGBl I 2009, 2529).



Heterozygotentest / Screening-Programme

Heterozygotentest / Screening-Programme

Der Heterozygotentest wird an einer klinisch gesunden Person durchgeführt. Beim Heterozygotentest handelt es sich nicht um eine prädiktive Diagnostik im engeren Sinne, da hierbei nur ein unveränderlicher genetischer

<http://www.drze.de/im-blickpunkt/praediktive-genetische-testverfahren> (15)

Status einer gesunden Person festgestellt, aber keine vorhersagende Information erhoben wird. Der Test dient der Früherkennung von rezessiven Erbkrankheiten, so dass etwa bei gesunden, aber mit erkrankten Personen verwandten Paaren festgestellt werden kann, ob mögliche Gendefekte an ein zukünftiges Kind weitergegeben werden können. Ziel ist es, das Risiko, mit dem die zukünftigen Nachkommen erkrankt sein könnten, so weitestgehend abzuschätzen. Die Untersuchung auf Heterozygotie wird größtenteils bei frühmanifesten, schweren und nicht heilbaren Krankheiten wie der Muskeldystrophie Duchenne, der Mukoviszidose oder der spinalen Muskelatrophie durchgeführt.

Einen besonderen Fall eines Heterozygotentests stellt das Screening-Programm dar, welches auf Zypern durchgeführt wurde. Bei einem Screening-Programm ist die Testdurchführung nicht auf eine Einzelperson beschränkt, vielmehr wird eine ganze Gruppe von Menschen untersucht. Ziel eines Screening-Programms kann beispielsweise sein, genetische Erbkrankheiten zu verhindern oder einzudämmen. Zypern ist ein Land mit hoher Prävalenz der vererbaren Bluterkrankheit beta-Thalassaemia major. Jeder siebte Einwohner Zyperns ist Träger der defekten Erbinformation, ohne selbst erkrankt zu sein. Unbehandelt verläuft die Erbkrankheit tödlich. Nur durch teure Medikamente ist es überhaupt möglich, das Überleben der erkrankten Person bis ins Erwachsenenalter hinein zu ermöglichen. Kinder, bei denen Vater und Mutter Träger des defekten Gens sind, werden zu 25% erkranken, somit treten jedes Jahr neue Fälle hinzu. Ohne Eingriffe von außen hätte sich die Zahl der Erkrankten etwa alle acht bis zehn Jahre verdoppelt. Daher hat man sich in Zypern zu folgender Maßnahme entschlossen: Alle Einwohner Zyperns müssen, wenn sie heiraten wollen, zuvor eine genetische Untersuchung auf die Anlageträgerschaft für diese Erkrankung (Heterozygotie) vornehmen lassen. Im Nordteil der Insel ist die Regelung seit 1980 gesetzlich vorgeschrieben, im Südteil existiert zwar keine gesetzliche Regelung, jedoch erteilt die Kirche erst wenn die Teilnahme am Gentest nachgewiesen wurde, eine Genehmigung zur Trauung (eine standesamtliche Trauung gibt es in Zypern nicht), unabhängig davon, ob das Testergebnis positiv oder negativ ausfällt. Als Folge dieses Screening-Programms sank die Erkrankungsrate um über 90%, dies wiederum führte zu enormen Kosteneinsparungen im Gesundheitswesen.

Weitere Informationen siehe unter:

Ioannou, Panayiotis (1999): Thalassemi prevention in Cyprus. Past, present and future. In: Chadwick, Ruth / Schickle, Darren / ten Have, Henk / Wiesing, Urban (ed.) (1999): The ethics of genetic screening. Dordrecht: Kluwer, 55-67.

Cao, A. (2002): Carrier screening and genetic counselling in beta-thalassemia. In: International Journal of Hematology 76 (Suppl 2): 105-113.



Informationelle Selbstbestimmung

Informationelle Selbstbestimmung

Den Begriff "informationelle Selbstbestimmung" hat das Bundesverfassungsgericht im sogenannten Volkszählungsurteil vom 15.12.1983 geprägt und damit den Schutz der Privatsphäre hinsichtlich personenbezogener Daten konkretisiert und dem Einzelnen Bestimmungsrechte über seine persönlichen Daten eingeräumt. Mittlerweile kann das Recht auf Informationelle Selbstbestimmung als allgemein anerkannt gelten. Nach herrschender Auffassung umfasst das Recht auf informationelle Selbstbestimmung im Zusammenhang

mit prädiktiven Gentests einerseits ein Recht auf Wissen - was allerdings nicht im Sinne eines Anspruchs auf Testdurchführung, sondern als Anspruch auf die Weitergabe von Informationen verstanden werden muss. Andererseits begründet das Recht auf informationelle Selbstbestimmung aber auch ein Recht auf Nichtwissen. Entsprechend sieht § 9 Abs. 2 Nr. 5 vor, dass die Aufklärung einen Hinweis auf das Recht der betroffenen Person auf Nichtwissen einschließlich des Rechts, das Untersuchungsergebnis oder Teile davon nicht zur Kenntnis zu nehmen, sondern vernichten zu lassen umfassen muss.

Bundesverfassungsgericht (1983): Urteil des Ersten Senats vom 15. Dezember 1983. Az. 1 BvR 209, 269, 362, 420, 440, 484/83.

Di Fabio, Udo (2001): Kommentar zu Artikel 2. In: Maunz, T.; Dürig, G.: Grundgesetz. Kommentar. München: Loseblattsammlung. Stand: 52. Ergänzungslieferung (Mai 2008).



Mutationen

Mutationen

Mutationen sind Veränderungen von Erbinformationen und können Ursache für eine Vielzahl von Krankheiten sein. Diese können auf Ebene des Genoms, der Chromosomen oder der Gene auftreten. Bei Genommutationen sind ganze Chromosomen entweder verdoppelt oder verloren. Eine weit verbreitete Genommutation ist beispielsweise das dreifache Auftreten des Chromosoms Nr. 21, das zum Down-Syndrom (Trisomie 21) führt. Chromosomenmutationen betreffen größere Abschnitte auf einem Chromosom, etwa wenn die Reihenfolge einzelner Gene auf einem Chromosom verändert ist, Stücke verloren gehen (Deletion) oder doppelt vorliegen (Duplikation). Liegt eine Veränderung in einem Gen vor, spricht man von einer Genmutation. Eine Genmutation ist eine vererbte Veränderung der DNA-Sequenz, die durch den Austausch eines Basenpaares gegen ein anderes (Punktmutation), den Verlust von Basenpaaren (Deletion) oder das Hinzukommen von Basenpaaren (Insertion) zustande kommt. Den Punktmutationen, auch single nucleotide polymorphisms oder SNPs (sprich snips), kommt die größte Bedeutung zu. Derartige Varianten von einzelnen Basen prägen maßgeblich den genetischen Unterschied der Individuen untereinander. Sie können zum Teil unbemerkt bleiben, sich aber manchmal auch auf den Gesundheitszustand des Trägers auswirken. Von den in der Natur vorkommenden spontanen Mutationen sind die gezielten Veränderungen des Erbgutes durch die Gentechnik zu unterscheiden.

Weiterhin sind Mutationen der Keimbahn von sogenannten somatischen Mutationen zu unterscheiden. Erstere betreffen Keimbahnzellen, also Eizellen oder Spermien und werden an alle möglichen Nachkommen vererbt. Somatische Mutationen betreffen hingegen nur das Erbgut von Körperzellen und können zwar teils erhebliche Auswirkungen auf den Betroffenen haben, nicht jedoch an Nachkommen weitergegeben werden.



Nationaler Ethikrat

Nationaler Ethikrat

Nationaler Ethikrat (2005): Prädiktive Gesundheitsinformationen bei Einstellungsuntersuchungen
Stellungnahme des Nationalen Ethikrates.



OMIM

OMIM

Online Mendelian Inheritance in Men (OMIM). Online-Version



Penetranz / Expressivität

Penetranz / Expressivität

Als Penetranz bezeichnet man den Prozentsatz der Träger/Trägerinnen einer Mutation, die auch tatsächlich den mit der Mutation assoziierten Phänotyp entwickeln. Vollständige Penetranz bedeutet demnach, dass alle Personen mit dem entsprechenden Genotyp erkranken. Bei Chorea Huntington liegt beispielsweise eine Penetranz von 100% vor, da alle Personen, die eine Expansionsmutation im Gen für Chorea Huntington erben, auch an dieser erkranken. Bei der überwiegenden Zahl von genetischen Erkrankungen liegt die Penetranz jedoch deutlich niedriger. Expressivität bezeichnet den Grad der Ausprägung eines genetisch bedingten Merkmals. Es kann stark, schwach oder irgendwo dazwischen ausgeprägt sein. Hier geht es also um das Merkmal bezogen auf die Einzelperson.



Pharmakogenetischer Test

Pharmakogenetischer Test

Anhand pharmakogenetischer Tests kann untersucht werden, ob ein Medikament einer Person Hilfe verschaffen können wird. Grundlage der Pharmakogenetik ist die Erkenntnis, dass die Wirkungen von Medikamenten durch angeborene genetische Merkmale beeinflusst werden. Medikamente können in ihrer Wirkung erhebliche interindividuelle Unterschiede bezüglich therapeutischer Wirkungen und Nebenwirkungen aufweisen. Ziel der Pharmakogenetik ist somit die Aufklärung der molekularen Grundlagen individueller Reaktionen und Nebenwirkungen auf Medikamente und schließlich die Entwicklung wirksamerer und verträglicherer Produkte.

Weitere Informationen siehe unter:

Eichelbaum, M. / Schwab, M. (2005): Pharmakogenetik. In: Monatsschrift Kinderheilkunde 153(8): 741-750.

Beckmann, Jan P. (2002): Pharmakogenomik und Pharmakogenetik: Ethische Fragen. In: Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik 7, 259-276.



Politische Initiativen für ein Gendiagnostikgesetz

Politische Initiativen für ein Gendiagnostikgesetz

In Deutschland hat es in den vergangenen Jahren eine Reihe politischer Initiativen gegeben, ein Gendiagnostikgesetz in Geltung zu setzen. Über diese Entwicklung informiert Damm 2004. Einen Diskussionsentwurf aus dem Jahre 2005 kommentieren Henn 2005; Wiesing / Schmitz 2005 sowie Hasskarl / Ostertag 2005.

Literatur:

Damm, Reinhard (2004): Gesetzgebungsprojekt Gentestgesetz Regelungsprinzipien und Regelungsmaterien. In: *Medizinrecht* 22(1), 1-19.

Hasskarl, Horst / Ostertag, Alice (2005): Der deutsche Gesetzgeber auf dem Weg zu einem Gendiagnostikgesetz. In: *Medizinrecht* 23(11), 640-650.

Henn, Wolfram (2005): Der Diskussionsentwurf des Gendiagnostikgesetzes. Ein Meilenstein der Patientenautonomie? In: *Ethik in der Medizin* 17(1), 34-38.

Wiesing, Urban / Schmitz, Dagmar (2005): Methode oder Prognose? Zum Diskussionsentwurf des Gendiagnostikgesetzes aus ethischer Perspektive. In: *Zeitschrift für medizinische Ethik* 51(2), 192-198.



Postnatale prädiktive genetische Testverfahren

Postnatale prädiktive genetische Testverfahren

Näheres zum Thema siehe:

Propping, Peter / Aretz, Stefan / Schumacher, Johannes / Taupitz, Jochen / Guttmann, Jens / Heinrichs, Bert (2006): *Prädiktive genetische Testverfahren. Naturwissenschaftliche, rechtliche und ethische Aspekte.* Freiburg i. Br.: Alber (Ethik in den Biowissenschaften - Sachstandsberichte des DRZE, Bd. 2).

Humangenetisches Qualitäts-Netzwerk (HGQN).

Human Gene Mutation Database (HGMD).

Online Mendelian Inheritance in Men (OMIM).

Europäische Kommission (2004): *25 Empfehlungen zu den ethischen, rechtlichen und sozialen Fragen von Gentests.*

Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH).

Dossier: Postnatale prädiktive Gentests.



Prädiktive genetische Diagnostik im engeren Sinne

Prädiktive genetische Diagnostik im engeren Sinne

Unter prädiktiver genetischer Diagnostik versteht man die Untersuchung an einer phänotypisch gesunden Person auf Mutationen, die zu Krankheiten im weiteren Leben disponieren. Anhand prädiktiver Testung kann also das Vorliegen einer genetisch bedingten Disposition lange vor Ausbruch der Krankheit diagnostiziert werden. Da es sich jedoch ausschließlich um Wahrscheinlichkeitsaussagen über das Auftreten einer erblichen Krankheit handelt, variiert die Aussagekraft von Fall zu Fall. Je höher das Erkrankungsrisiko (Expressivität) einer erblich bedingten Krankheit ist, desto höher ist auch der Vorhersagewert, dass es wirklich zum Ausbruch der Krankheit kommt. Wird beispielsweise bei einer Person anhand prädiktiver genetischer

Testverfahren festgestellt, dass eine für Chorea Huntington typische Veränderung auf dem 4. Chromosom vorliegt, so wird der noch gesunde Mutationsträger mit nahezu 100%iger Wahrscheinlichkeit im Laufe seines Lebens an Huntington erkranken. Ungewiss bleiben allerdings der Zeitpunkt des Ausbruchs und der genaue Krankheitsverlauf. Der prädiktive Wert einer Mutation, also die Wahrscheinlichkeit mit der ein Testergebnis auf das tatsächliche Vorliegen oder nicht Vorliegen einer Erkrankung hinweist, kann aber auch niedrig ausfallen. So kann es durchaus sein, dass eine Disposition für eine bestimmte Krankheit (prädiktiver Wert) laut Gentest vorliegt, es jedoch nie zum Ausbruch der Krankheit kommt. Die Hämochromatose "eine autosomal-rezessiv erbliche Eisenspeicherkrankheit" verdeutlicht die Problematik prädiktiver Diagnostik bei niedrigpenetranten Genotypen: Wird die Hämochromatose nicht behandelt, so kommt es früher oder später zu starken, lebensverkürzenden Organschäden. Der Krankheitsausbruch kann aber durch regelmäßige Aderlässe verhindert werden. Das Problem liegt nun darin, dass nur 1-2 % derjenigen Personen, bei denen die Disposition für Hämochromatose diagnostiziert wurde, im Laufe des Lebens wirklich erkranken.

Weitere Informationen zum Thema prädiktive Diagnostik siehe:

Propping, Peter / Aretz, Stefan / Schumacher, Johannes / Taupitz, Jochen / Guttmann, Jens / Heinrichs, Bert (2006): Prädiktive genetische Testverfahren. Naturwissenschaftliche, rechtliche und ethische Aspekte. Freiburg/Br.: Alber (Ethik in den Biowissenschaften - Sachstandsberichte des DRZE, Bd. 2).

Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik der Bundesärztekammer.



Prinzip der Risikoäquivalenz

Prinzip der Risikoäquivalenz

Das Prinzip der Risikoäquivalenz besagt, dass bei Privatversicherungen individuelle Zahlungen bzw. Prämien immer in Abhängigkeit von dem individuellen Risiko des Antragstellers errechnet werden. Der Antragsteller muss folglich offen legen, was er über seinen Gesundheitszustand weiß, nur so kann das individuelle Krankheitsrisiko kalkuliert werden.



Protein

Protein

Proteine (Eiweiße) sind große Moleküle, die im Körper lebenswichtige Aufgaben haben. Sie bilden beispielsweise Muskeln, Strukturproteine (für den Aufbau der Zelle), wichtige Enzyme und Hormone. Proteine sind lange Ketten von 40 bis zu 400 Einzelbausteinen. Von diesen Grundbausteinen, den sogenannten Aminosäuren, gibt es 20 verschiedene. Ihre Abfolge nennt man die Sequenz eines Eiweißes. Sie ist in den Genen festgelegt. Jeder Eiweißbaustein verleiht dem Molekül andere Eigenschaften.



Recht auf Nichtwissen

Recht auf Nichtwissen

Taupitz, Jochen (1998): Das Recht auf Nichtwissen. In: Hanau, Peter / Lorenz, Egon / Matthes, Hans-Christoph: Festschrift für Günther Wiese zum 70. Geburtstag. Neuwied: Luchterhand, 538-602.

Wiese, Günther (2002): Das "Recht auf Nichtwissen" - Die genetische Veranlagung von Arbeitnehmern. In: Recht und Politik im Gesundheitswesen 2002: 81-89.



Regelungsmodell Antidiskriminierungsregelung

Regelungsmodell Antidiskriminierungsregelung

O'Neill, Onora (2000): Genetische Information und Nichtwissen. In: Krull, Wilhelm (Hg.): Zukunftsstreit. Weilerswist: Velbrück.



Regelungsmodell Bindung an Gesundheitszwecke

Regelungsmodell Bindung an Gesundheitszwecke

Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin [zur Unterzeichnung aufgelegt am 4. April 1997; für die Unterzeichnerstaaten in Kraft getreten am 1. Dezember 1999] - Nichtamtliche deutsche Übersetzung.

Übersicht über den aktuellen Unterschriften- und Ratifikationsstand

- in englischer Sprache:

- in deutscher Sprache:



Regelungsmodell Zulassungsverfahren

Regelungsmodell Zulassungsverfahren

Fuchs, Michael (2003): Ethische Aspekte der multiparametrischen Gendiagnostik. In: Journal of Laboratory Medicine 27 (3/4), 137-143.

Schmidtke, Jörg / Sperling, Karl (2003): Genetische Tests auf dem Teststand. In: Zeitschrift für Biopolitik 2 (I), 39-47.



Richtlinien zur prädiktiven Diagnostik der Bundesärztekammer

Bundesärztekammer

Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Bundesärztekammer zum GenDG

Stellungnahme der Bundesärztekammer zum GenDG

Bundesärztekammer (2008): Vorläufige Stellungnahme zum Referentenentwurf eines Gesetzes über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG vom 30. Juni 2008).



Stellungnahme Prädiktive Gesundheitsinformationen beim Abschluss von Versicherungen

Stellungnahme des Nationalen Ethikrates "Prädiktive Gesundheitsinformationen beim Abschluss von Versicherungen"

Stellungnahme des Nationalen Ethikrates "Prädiktive Gesundheitsinformationen beim Abschluss von Versicherungen" vom 01. Februar 2007.



Suszeptibilitätstest

Suszeptibilitätstest

Krankheiten sind häufig multifaktoriell bedingt, das bedeutet, dass nicht nur die Gene, sondern auch Umweltfaktoren ursächlich an der Merkmalsausprägung beteiligt sind. Anhand eines Suszeptibilitätstests kann die Unverträglichkeit auf eine bestimmte Substanz festgestellt werden. Solche Tests können für den Einzelnen wichtige Informationen im Hinblick auf die Beruf- und Arbeitsplatzwahl erbringen. So kann es beispielsweise sein, dass eine Person eine Unverträglichkeit auf eine bestimmte Chemikalie aufweist. Ein Beruf, in dem der Kontakt mit dieser Substanz auftreten kann, sollte in diesem Fall nicht ausgeübt werden. Ein Suszeptibilitätstest kann also dabei helfen mögliche Gesundheitsrisiken aufzufinden.



Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin (MRB)

Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin (MRB)

Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin vom 04. April 1997.

Deutsche Übersetzung:

Englische Originalfassung:



UNESCO

UNESCO

UNESCO (1997): Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights.

UNESCO-Deklaration zum Schutz des menschlichen Genoms (November 1997).

UNESCO-Erklärung zum Schutz genetischer Daten (Oktober 2003).