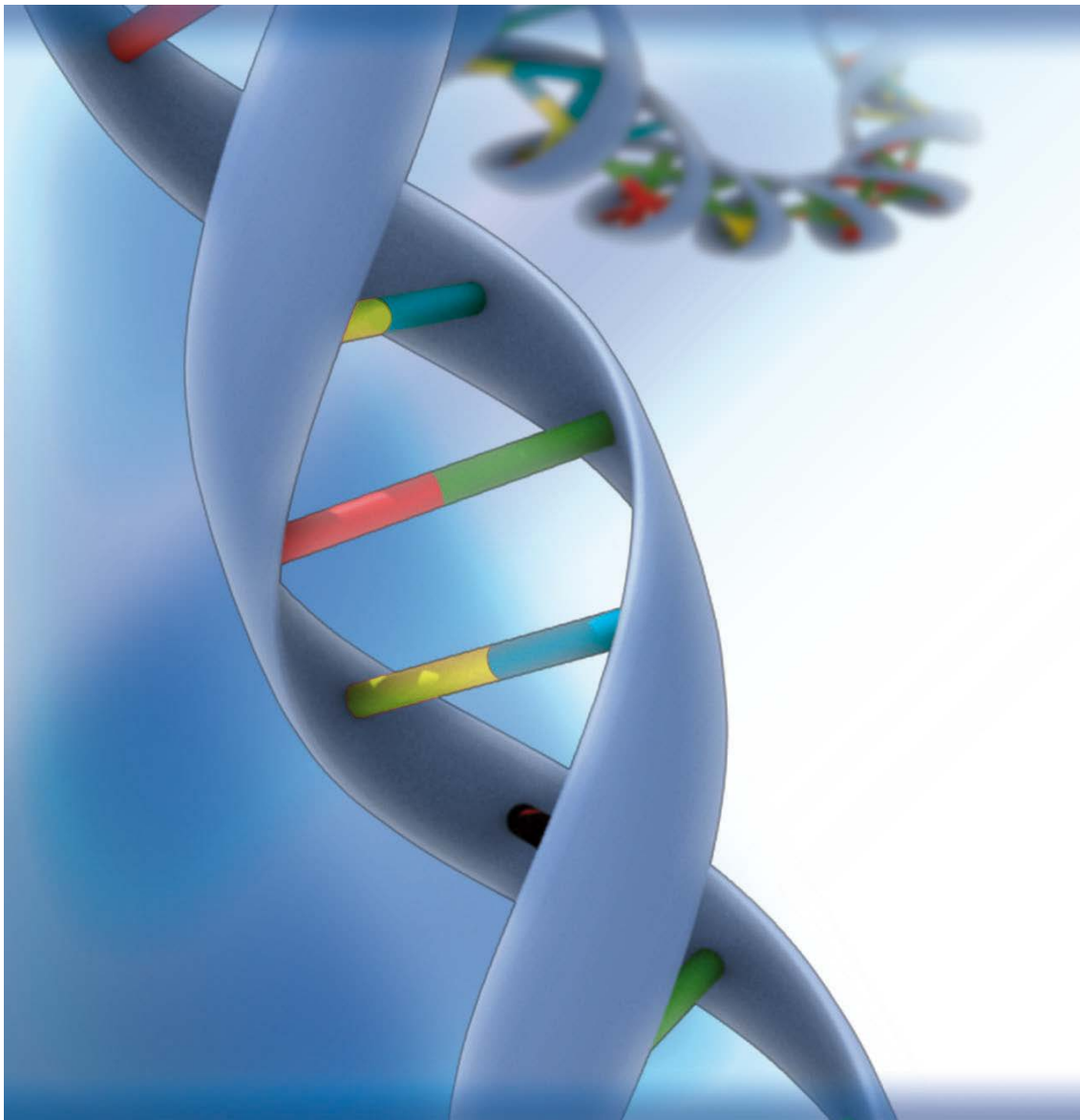


Erster Tätigkeitsbericht der Gendiagnostik-Kommission





Tätigkeitsbericht der Gendiagnostik-Kommission (GEKO)

Erster Bericht gemäß § 23 Abs. 4
Gendiagnostikgesetz (GenDG)
für den Zeitraum vom 19.11.2009 bis 31.12.2012

Dieser Tätigkeitsbericht wurde auf der 16. ordentlichen Sitzung der GEKO am 12. April 2013 abgestimmt.

**Herausgegeben von der Gendiagnostik-Kommission (GEKO)
beim Robert Koch-Institut**

Vorsitzender der GEKO im Berichtszeitraum: Prof. Dr. Jörg Schmidtke
Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover,
Carl-Neuberg-Str. 1, D-30625 Hannover
Telefon: +49/511/532-6537 Telefax: +49/511/532-5865
E-Mail: schmidtke.joerg@mh-hannover.de

Leiter der Geschäftsstelle: PD Dr. Holger Tönnies
Robert Koch-Institut, Gendiagnostik
DGZ-Ring 1, 13086 Berlin
Telefon: +49/30/18754-2828 Telefax: +49/30/18754-2829
E-Mail: gendiagnostik@rki.de

Internet: www.rki.de/geko

Titelbild: RKI, Daniel Robertson

April 2013

INHALT

I. TÄTIGKEITSBERICHT DER GENDIAGNOSTIK-KOMMISSION (GEKO)	1
1. GESETZLICHER AUFTRAG	1
2. MITGLIEDER UND STELLVERTRETENDE MITGLIEDER	2
3. STÄNDIGE GÄSTE	4
4. GESCHÄFTSORDNUNG	5
5. PLENARSITZUNGEN DER GEKO	5
6. ARBEITSGRUPPEN	5
7. RICHTLINIEN	7
8. MITTEILUNGEN DER GEKO	9
9. STELLUNGNAHMEN GEMÄß § 16 ABS. 2 UND § 23 ABS. 5 GENDG	10
10. WORKSHOP DER GEKO	10
II. UMSETZUNG DES GESETZLICHEN AUFTRAGES UND VORFRAGEN IM RAHMEN DER RICHTLINIENERSTELLUNG	11
VORBEMERKUNG	
AUFTRAG UND SELBSTVERSTÄNDNIS DER GEKO – ZUR ORIENTIERENDEN FUNKTION DER GEKO	11
1. BEGRIFF DER GENETISCHEN UNTERSUCHUNG UND ANALYSE (§ 3 NR. 1 UND NR. 2 GENDG)	13
2. ARZTVORBEHALT	15
2.1. <i>Genetische Beratung (§ 7 Abs. 3 in Verbindung mit § 27 Abs. 4 GenDG)</i>	15
2.2. <i>Aspekte der Aufklärung am Beispiel des Neugeborenen-Screenings</i>	16
3. AUFKLÄRUNG BEI ANWENDUNG VON GENOMWEITEN „UNGEZIELTEN“ UNTERSUCHUNGSMITTELN (§ 9 ABS. 2 NR. 1 GENDG)	17
4. MITTEILUNG DER ERGEBNISSE GENETISCHER UNTERSUCHUNGEN UND ANALYSEN (§ 11 GENDG) ...	19
4.1. <i>Vereinbarungen mit dem Patienten zur Ergebnismitteilung</i>	19
4.2. <i>Umgang mit Ergebnissen genetischer Untersuchungen, die nicht dem Untersuchungszweck unterliegen („unerwartete genetische Eigenschaften“)</i>	20
4.3. <i>Ergebnisse genetischer Untersuchungen mit Bedeutung für verwandte Personen</i>	21
5. AUFBEWAHRUNG UND VERNICHTUNG VON GENETISCHEN PROBEN (§ 13 ABS. 1 GENDG) UND ERGEBNISSEN (§ 12 ABS. 1 GENDG)	23
5.1. <i>Gesetzliche Aufbewahrungsfristen und individuelle Vereinbarungen im Hinblick auf die Aufbewahrung genetischer Proben</i>	23
5.2. <i>Gesetzliche Aufbewahrungsfristen und individuelle Vereinbarungen im Hinblick auf die Aufbewahrung genetischer Untersuchungsergebnisse</i>	23
6. GENETISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI NICHT-EINWILLIGUNGSFÄHIGEN PERSONEN (§ 14 ABS. 2 NR. 1 GENDG)	24
7. VORGEBURTLICHE GENETISCHE UNTERSUCHUNGEN (§ 15 GENDG)	25
7.1. <i>Verbot der vorgeburtlichen genetischen Untersuchung genetischer Eigenschaften für eine Erkrankung, die erst nach dem 18. Lebensjahr ausbricht</i>	25
8. GENETISCHE REIHENUNTERSUCHUNGEN (§ 16 GENDG)	25
9. GENETISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR KLÄRUNG DER ABSTAMMUNG (§ 17 GENDG)	27
9.1. <i>Sonderregelungen in § 17 Abs. 8 GenDG</i>	28
III. BEWERTUNG DER ENTWICKLUNGEN IN DER GENETISCHEN DIAGNOSTIK (§ 23 ABS. 4 GENDG)	30
1. MOLEKULARE KARYOTYPISIERUNG	30
1.1. <i>Prinzip der molekularen Karyotypisierung</i>	30
1.2. <i>Vergleich mit der konventionellen Karyotypisierung</i>	31
2. NEXT-GENERATION SEQUENCING	32
2.1. <i>Stand von Wissenschaft und Technik</i>	32
2.2. <i>Anwendung von NGS in der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD)</i>	34
2.3. <i>Untersuchungen mit NGS auf Anlageträgerschaft für rezessive Erkrankungen</i>	35
2.3.1. <i>Diagnostische genetische Untersuchungen an manifest Erkrankten</i>	35
2.3.2. <i>Identifizierung von heterozygoten Anlageträgern</i>	35

3. VEREINBARKEIT VON MOLEKULARER KARYOTYPISIERUNG, WES ODER WGS MIT DEN GESETZLICHEN RAHMENBEDINGUNGEN	36
3.1. <i>Konsequenzen für das Arzt-Patienten Verhältnis und für die betroffenen Personen: Aufklärung, Einwilligung, Ergebnismitteilung und genetische Beratung</i>	36
3.2. <i>Filterung exomischer bzw. genomischer Daten</i>	38
3.3. <i>Ausbildung der Ärzte und verstärkte interdisziplinäre Kooperation mit nicht-ärztlichen Leistungserbringern</i>	41
APPENDIX A GLOSSAR	43
APPENDIX B DANK	48
LITERATUR	49

I. Tätigkeitsbericht der Gendiagnostik-Kommission (GEKO)

1. Gesetzlicher Auftrag

„Die Gendiagnostik-Kommission bewertet 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 GenDG)

Mit dieser Regelung soll gewährleistet werden, dass kontinuierlich die Entwicklungen im Bereich der genetischen Diagnostik beobachtet und bewertet werden. Damit wird auch sichergestellt, dass Tendenzen rechtzeitig erkannt werden, die ein gesetzgeberisches Handeln erfordern. (BT-Drs. 16/10532)

Die Gendiagnostik-Kommission (GEKO) wurde vom Bundesministerium für Gesundheit erstmals im November 2009 auf Basis des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) vom 31. Juli 2009 (Bundesministerium für Gesundheit 2009) berufen. Die Berufung der Mitglieder und stellvertretenden Mitglieder der Gendiagnostik-Kommission erfolgt durch das BMG für die Dauer von drei Jahren.

Die Gendiagnostik-Kommission ist eine interdisziplinär zusammengesetzte, unabhängige Kommission von 13 Sachverständigen aus den Fachrichtungen Medizin und Biologie, zwei Sachverständigen aus den Fachrichtungen Ethik und Recht sowie drei Vertretern von Patienten- und Verbraucherorganisationen sowie aus Selbsthilfeorganisationen behinderter Menschen. Sie erstellt u. a. in Bezug auf den allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik Richtlinien zu bestimmten Gesetzesnormen. Der gesetzliche Richtlinienauftrag, der in § 23 Abs. 2 GenDG im Einzelnen dargelegt ist, betrifft insbesondere die Beurteilung genetischer Eigenschaften in verschiedenen medizinischen Zusammenhängen, die Anforderungen an die Qualifikation, die für bestimmte Tätigkeiten nach dem Gesetz erforderlich sind, Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung und genetischen Beratung sowie an die Durchführung genetischer Analysen genetischer Proben, Anforderungen an die vorgeburtliche Risikoabklärung und an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen (siehe auch Tabelle 2).

Die GEKO hat ihren Sitz beim Robert Koch-Institut in Berlin und wird durch ihre Geschäftsstelle sowie juristische Vertreter des Robert Koch-Instituts unterstützt. Die Geschäftsstelle der GEKO nahm ihre Arbeit am 1. Januar 2010 auf. Sie vollzieht die laufenden Geschäfte, organisiert und betreut die Sitzungen der GEKO und ihrer

Arbeitsgruppen, unterstützt die Mitglieder bei der Wahrnehmung ihrer Aufgaben und bearbeitet wissenschaftliche Fragen zur Gendiagnostik. Die Kommission hat auf der Webseite des Robert Koch-Instituts einen eigenen Internetauftritt (www.rki.de/geko). Über die Homepage sind sowohl das GenDG und die Geschäftsordnung der GEKO also auch alle Richtlinien und Mitteilungen der GEKO abrufbar.

2. Mitglieder und stellvertretende Mitglieder

Die Zusammensetzung der GEKO folgt dem Leitbild eines pluralistisch besetzten Expertengremiums. Jedes der 18 Mitglieder hat eine Stellvertreterin oder einen Stellvertreter. Alle Mitglieder müssen in einem Selbsterklärungsbogen über ihre möglichen Interessenkonflikte bei der Ausübung ihrer Tätigkeit in der Beratung der Richtlinien Auskunft geben und gegebenenfalls aus der aktiven Mitarbeit und Abstimmung zurücktreten bzw. sich vertreten lassen.

Nachfolgend sind alle im Berichtszeitraum berufenen Mitglieder und Stellvertreter der GEKO gelistet.

Tabelle 1: Mitglieder und stellvertretende Mitglieder der GEKO im Berichtszeitraum

Mitglied	Stellvertretung
SACHVERSTÄNDIGE AUS MEDIZIN UND BIOLOGIE	
Prof. Dr. Jörg Schmidtke (Vorsitzender) Institut für Humangenetik Medizinische Hochschule Hannover	Prof. Dr. Markus Nöthen Institut für Humangenetik Biomedizinisches Zentrum Universitätsklinikum Bonn
Prof. Dr. Gabriele Gillessen-Kaesbach Institut für Humangenetik Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Lübeck	Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger Medizinische Hochschule Hannover Ab 13.01.2010 Prof. Dr. Sabine Rudnik-Schöneborn Institut für Humangenetik Universitätsklinikum Aachen
Prof. Dr. Clemens Müller-Reible Institut für Humangenetik - Biozentrum Universität Würzburg	Dr. Dieter Gläser Genetikum Neu-Ulm

Tabelle 1 (Fortsetzung): Mitglieder und stellvertretende Mitglieder der GEKO im Berichtszeitraum

Mitglied	Stellvertretung
SACHVERSTÄNDIGE AUS MEDIZIN UND BIOLOGIE	
Prof. Dr. Bernhard Weber Institut für Humangenetik Universität Regensburg	Prof. Dr. Evelin Schröck Institut für Klinische Genetik Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus Technische Universität Dresden
Prof. Dr. Michael Neumaier Institut für Klinische Chemie Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg	Prof. Dr. Karl Lackner Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Universitätsklinikum Mainz
Prof. Dr. Mariam Klouche Bremer Zentrum für Laboratoriumsmedizin	Prof. Dr. Gabriele Siegert Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Technische Universität Dresden
Prof. Dr. Klaus Vetter Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., Berlin	Prof. Dr. Rita Schmutzler Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Universitätsklinikum Köln
Prof. Dr. Andrea Superti-Furga Direktor der Uni-Kinderklinik Freiburg Ab 26.11.2010 Prof. Dr. Heymut Omran Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin - Allgemeine Pädiatrie Universitätsklinikum Münster	Dr. Uta Nennstiel-Ratzel MPH Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit - Sachgebiet Gesundheitsberichterstattung, Epidemiologie, Sozialmedizin, Kindergesundheit, Screeningzentrum, Oberschleißheim
Prof. Dr. Arndt Rolfs Albrecht-Kossel-Institut für Neuroregeneration Zentrum für Nervenheilkunde Universität Rostock	Prof. Dr. Thomas Gasser Abteilung Neurodegenerative Erkrankungen Hertie-Institut für klinische Hirnforschung Universitätsklinikum Tübingen
Prof. Dr. Petra-Maria Schumm-Dräger Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie München Ab 26.11.2010 Prof. Dr. Friedrich Luft Franz-Volhard-Klinik Experimental and Clinical Research Center Universitätsmedizin Berlin Charité, Campus Buch	Prof. Dr. Peter Nawroth Universität Heidelberg – Medizinische Klinik I Ab 26.11.2010 Prof. Dr. Matthias Schwab Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie, Stuttgart

Tabelle 1 (Fortsetzung): Mitglieder und stellvertretende Mitglieder der GEKO im Berichtszeitraum

Mitglied	Stellvertretung
SACHVERSTÄNDIGE AUS MEDIZIN UND BIOLOGIE	
Prof. Dr. Gabriele Leng SI-Gesundheitsschutz, Leitung Biomonitoring CURRENTA GmbH & Co. OHG, Leverkusen	Prof. Dr. Thomas Brüning Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung Ruhr-Universität Bochum
Prof. Dr. em. Dieter Patzelt Institut für Rechtsmedizin Universität Würzburg	Prof. Dr. Rüdiger Lessig Institut für Rechtsmedizin Universitätsklinikum Halle (Saale)
Prof. Dr. Peter Schneider Institut für Rechtsmedizin – Forensische Molekularbiologie Universitätsklinikum Köln	Dr. Angelika Lösch ID-Labor, Wiesbaden
SACHVERSTÄNDIGE AUS RECHT UND ETHIK	
Prof. Dr. Henning Rosenau (Stellvertretender Vorsitzender) Juristische Fakultät Universität Augsburg	Dr. Regine Cramer Fachanwältin für Medizinrecht c/o Sozietät Schmidt, von der Osten & Huber, Essen
PD Dr. Elisabeth Hildt Philosophisches Seminar Universität Mainz	Prof. Dr. Dr. Urban Wiesing Institut für Ethik und Geschichte der Medizin Eberhard-Karls-Universität Tübingen
VERTRETUNG AUS PATIENTEN- UND VERBRAUCHERORGANISATIONEN SOWIE BEHINDERTENVERBÄNDEN	
Dr. Katrin Grüber Institut Mensch, Ethik und Wissenschaft gGmbH, Berlin	Prof. Dr. Jeanne Nicklas-Faust Bundesgeschäftsführerin Bundesvereinigung Lebenshilfe e.V., Berlin
Prof. Dr. Regine Kollek Forschungsschwerpunkt Biotechnik, Gesellschaft und Umwelt (FSG BIOGUM) Forschungsgruppe Medizin Universität Hamburg	Prof. Dr. Raimund Geene Fachbereich Angewandte Humanwissenschaften Hochschule Magdeburg-Stendal
Prof. Dr. Dr. Sigrid Graumann Evangelische Fachhochschule Rheinland- Westfalen-Lippe, Bochum	Uta Wagenmann Gen-ethisches Netzwerk e.V., Berlin

3. Ständige Gäste

An den Sitzungen der GEKO nehmen regelmäßig auch Gäste teil. Diese sind Vertreter des Bundesministeriums für Gesundheit, des Bundesministeriums für Justiz, des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales, des Bundesministeriums für Bildung und Forschung und des Gemeinsamen Bundesausschusses. Als Vertreterinnen der

Länderministerien wurden Frau Angela Engelhard (Thüringen) und Frau Dr. Birgit Sitepu (Schleswig-Holstein) entsandt. Die Bundesärztekammer delegierte als ständige Gäste Herrn Prof. Dr. Peter Propping und Herrn Prof. Dr. Wolfgang Vogt.

4. Geschäftsordnung

Die Kommission hat sich zu Beginn ihrer Tätigkeit eine Geschäftsordnung gegeben. Diese regelt die Verfahrensabläufe der Kommissionsarbeit, z. B. die Durchführung der Sitzungen des Plenums. Diese Sitzungen sind nicht öffentlich, um die offene Diskussion und Vertraulichkeit zu gewährleisten und die Unabhängigkeit der GEKO zu stärken. Über jede Sitzung wird ein Protokoll erstellt. Dieses wird in der folgenden Sitzung von den Kommissionsmitgliedern abgestimmt.

In der Geschäftsordnung sind Regeln zum Schutz vor Interessenkonflikten und zur Vermeidung des Anscheins von Befangenheit enthalten. Diese beinhalten auch eine Pflicht zur Offenlegung von möglichen Interessenkonflikten im Vorfeld der Beratungen (§ 7 Geschäftsordnung der GEKO).

5. Plenarsitzungen der GEKO

Zur Wahrung ihrer Aufgaben tritt die Kommission in der Regel viermal im Jahr zu Sitzungen zusammen. Im Berichtszeitraum von November 2009 bis Dezember 2012 hielt die Kommission 14, zumeist eintägige Sitzungen am Robert Koch-Institut ab. Im Rahmen ihrer konstituierenden Sitzung im November 2009 wurde Prof. Dr. Jörg Schmidtke (Humangenetiker) zum Vorsitzenden und Prof. Dr. Henning Rosenau (Jurist) zu seinem Stellvertreter gewählt. Darüber hinaus legte die Kommission die Bildung der ersten Arbeitsgruppen fest, deren Kernaufgaben in der Erarbeitung der einzelnen Richtlinien nach § 23 Abs. 2 GenDG liegen (siehe Abschnitt I.6.) und in denen fachlich an den Fragen besonders interessierte Mitglieder, stellvertretende Mitglieder und ständige Gäste der GEKO beteiligt sind.

6. Arbeitsgruppen

Aufgabe der Arbeitsgruppen der GEKO ist es, Richtlinien-Entwürfe für die Beratung im Plenum vorzubereiten. Im Berichtszeitraum wurden 11 Arbeitsgruppen mit Richtlinienbezug gebildet. Die Mitglieder der Arbeitsgruppen rekrutieren sich aus dem Plenum; die mehr als 50 Präsenzsitzungen fanden zumeist in Berlin statt. Die Arbeitsgruppen haben die Möglichkeit genutzt, externe Sachverständige hinzuzuziehen, sofern dies für bestimmte Einzelfragen

erforderlich erschien. Die einbezogenen Sachverständigen werden im Anhang dieses Tätigkeitsberichts namentlich gewürdigt.

Tabelle 2: Arbeitsgruppen der GEKO

Arbeitsgruppe	Titel der Richtlinie	Richtlinien- bezug GenDG
AG01	Richtlinie über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung	§ 23 Abs. 2 Nr. 2a und Nr. 3
AG02	Richtlinie für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken	§ 23 Abs. 2 Nr. 4
AG03	Allgemeine Vorfragen für mehrere Richtlinien	§ 3 Nr. 1-2
AG04	Richtlinie für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken	§ 23 Abs. 2 Nr. 3
AG05	Richtlinie für die Anforderungen an die Durchführung der vorgeburtlichen Risikoabklärung sowie an die insoweit erforderlichen Maßnahmen zur Qualitätssicherung	§ 23 Abs. 2 Nr. 5
AG06	Richtlinie zu den Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zur Klärung der Abstammung und Richtlinie für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Analysen zur Klärung der Abstammung und an die Qualifikation von ärztlichen und nichtärztlichen Sachverständigen	§ 23 Abs. 2 Nr. 3 § 23 Abs. 2 Nr. 2b und Nr. 4
AG07	Richtlinie für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen sowie für die Möglichkeiten, sie zu vermeiden, ihnen vorzubeugen oder sie zu behandeln	§ 23 Abs. 2 Nr. 1a
AG08	Richtlinie für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung eines Arzneimittels bei einer Behandlung	§ 23 Abs. 2 Nr. 1b
AG09	Richtlinie zu genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen	§ 23 Abs. 2 Nr. 1c, § 14
AG10	Richtlinie für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für eine Beeinträchtigung der Gesundheit des Embryos oder des Fötus während der Schwangerschaft oder nach der Geburt	§ 23 Abs. 2 Nr. 1d, § 15 Abs. 1 Satz 1
AG11	Richtlinie für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen	§ 23 Abs. 2 Nr. 6

7. Richtlinien

Die Richtlinien der GEKO beruhen auf dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik. Sie verfolgen insbesondere das Ziel, die Anforderungen und Implikationen, die sich aus den bereits recht konkreten und ihrerseits ethisch basierten gesetzlichen Vorgaben ergeben, in einer für die medizinische Praxis nützlichen Weise zu erklären, ggf. zu konkretisieren und wo möglich an Fallbeispielen anschaulich zu erläutern.

Die Richtlinien-Entwürfe sind das Ergebnis eines ausgiebigen interdisziplinären, auf möglichst breiten Konsens zielenden internen Dialogs, der die Kenntnisse und Erfahrungen von wissenschaftlich-akademisch Tätigen, ärztlichen Praktikern und Vertretern der in der Kommission vertretenen Interessengruppen einbezieht. Sie integrieren Erfahrungswissen, das auf dem aktuellen und anerkannten Stand des Wissens zu genetischen Untersuchungen fußt und zielen gleichermaßen auf qualitativ gute und angemessene Lösungen für die medizinischen Fragestellungen wie auf eine gelingende Kommunikation und sensiblen Umgang mit Patienten¹.

Es ist der Gendiagnostik-Kommission daran gelegen, die allgemeine Einschätzung wie auch spezifische Aspekte oder Verbesserungsvorschläge einzelner betroffener Fachkreise, Verbände, Organisationen zur Interessenvertretung von Patienten, Menschen mit Behinderungen und Verbrauchern sowie öffentlicher Institutionen zu erfahren, um diese bei der weiteren Beratung vor Beschlussfassung über die Endfassung der Richtlinie berücksichtigen zu können. Ergänzend zu den in die mindestens vierwöchige öffentliche Anhörung einbezogenen wissenschaftlichen Institutionen und Fachkreisen haben regelmäßig auch Bundesministerien und Landesbehörden vor endgültiger Beschlussfassung Gelegenheit zu Stellungnahmen.

Alle eingehenden Stellungnahmen werden umfassend gewürdigt. Hinweise, Fragen und konkrete Änderungsvorschläge werden gesichtet, in den Arbeitsgruppen diskutiert und geprüft. Sie werden in die weitere Diskussion von der GEKO einbezogen und bei der Erstellung der endgültigen Richtlinien berücksichtigt, soweit dies möglich, sinnvoll und mehrheitsfähig ist. Dabei ist zu bedenken, dass – ungeachtet der Legitimität auch weitergehender Wünsche – grundsätzlich nur solche Erwartungen berücksichtigungsfähig sind, die ihrem Charakter nach durch Richtlinien umsetzbar und mit dem gesetzlichen Auftrag vereinbar sind, den das GenDG für die GEKO und ihre Richtlinien vorsieht.

¹ Im Interesse einer besseren Lesbarkeit steht in diesem Tätigkeitsbericht – ebenso wie in den Mitteilungen und Richtlinien der GEKO – der Begriff „Patient“ oder „Patientin“ oft synonym für die tatsächlichen oder potentiellen Inanspruchnehmer einer genetischen Untersuchung i. S. des GenDG.

Richtlinien geben den allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik wieder und konkretisieren die Regelungen des GenDG, sollen aber aus Sicht der GEKO zugleich vorhandene gesetzliche Beurteilungsräume erhalten, soweit dies für angemessene Lösungen unterschiedlicher Konstellationen nötig ist. Richtlinien können deshalb in der Regel keine abschließende Aufzählung von Einzelfällen im Sinne von detaillierten "Ausführungsbestimmungen" darstellen. Sie sollen eine Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben bahnen und erleichtern, den Anliegen des GenDG angemessen Rechnung zu tragen, können aber letztlich eine Entscheidung entsprechend den Umständen des jeweiligen Einzelfalles in ärztlicher Verantwortung nicht ersetzen.

An diesem Maßstab orientieren sich auch die jeweils von der GEKO gewählte Art der Wahrnehmung des Richtlinienauftrags und die konkrete Richtlinienform, die vor allem auch dem jeweiligen Thema angemessen Rechnung tragen muss. Tragende wissenschaftliche Quellen werden in Bezug genommen und zitiert. Zur Erleichterung des Verständnisses oder zur Vermeidung von Redundanzen sind erläuternde, konkretisierende oder begründende Textpassagen, wo dies sinnvoll ist, in den Argumentationsfluss integriert. Bedingt durch die unterschiedliche Art und Weite des gesetzlichen Richtlinienauftrags in § 23 Abs. 2 GenDG können im Rahmen einer genetischen Untersuchung ggf. mehrere Richtlinien relevant sein.

Die GEKO überprüft regelmäßig die Richtlinien und deren Umsetzbarkeit; bei Aktualisierungsbedarf befasst sich die GEKO erneut.

Im Berichtszeitraum wurden folgende Richtlinien der GEKO nach Anhörung der Öffentlichkeit abschließend beschlossen und durch Veröffentlichung in Kraft gesetzt:

- Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG, zuletzt veröffentlicht und in Kraft getreten am 03.12.2012
- Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) zu den Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG bei genetischen Untersuchungen zur Klärung der Abstammung, veröffentlicht und in Kraft getreten am 11.07.2011
- Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG, veröffentlicht und in Kraft getreten am 11.07.2011
- Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) zu genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen nach § 14 in Verbindung mit § 23 Abs. 2 Nr. 1c GenDG, veröffentlicht und in Kraft getreten am 27.07.2011

- Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen sowie für die Möglichkeiten, sie zu vermeiden, ihnen vorzubeugen oder sie zu behandeln gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1a GenDG, veröffentlicht und in Kraft getreten am 26.07.2012
- Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG, veröffentlicht und in Kraft getreten am 26.07.2012
- Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Analysen zur Klärung der Abstammung und an die Qualifikation von ärztlichen und nichtärztlichen Sachverständigen gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2b und Nr. 4 GenDG, veröffentlicht und in Kraft getreten am 26.07.2012
- Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG, veröffentlicht und in Kraft getreten am 03.12.2012

8. Mitteilungen der GEKO

Die GEKO hat den gesetzlichen Auftrag, Richtlinien zu erstellen. Die vorbereitenden Beratungen dafür sind grundsätzlich vertraulich. Wenn in der Debatte deutlich geworden ist, dass die Klärung allgemeiner Vorfragen, z. B. die Auslegung des Begriffs „genetische Untersuchung“, eine zentrale Bedeutung für die Abfassung von Richtlinien hat und auch akute Praxisfragen betrifft, hat die GEKO solche essentiellen Beratungsergebnisse vorab in der Form von Mitteilungen publiziert. In der Regel sind die Inhalte der Mitteilungen später in die jeweiligen Richtlinien eingeflossen. Die GEKO hat im Berichtszeitraum folgende Mitteilungen auf der Homepage des RKI veröffentlicht:

1. Mitteilung zu den Begriffen „genetische Analyse“ und „Nachweis“ der Einwilligung gegenüber der beauftragten Person oder Einrichtung. Veröffentlicht am 02.02.2010.
2. Mitteilung zur Identitätsfeststellung im Rahmen von genetischen Untersuchungen zur Klärung der Abstammung (Abstammungsuntersuchungen). Veröffentlicht am 10.09.2010.
3. Mitteilung zur Akkreditierung von Einrichtungen, die genetische Analysen zur Klärung der Abstammung durchführen. Veröffentlicht am 02.11.2010.
4. Mitteilung zur Rolle der verantwortlichen Person bei einer genetischen Untersuchung zur Klärung der Abstammung. Veröffentlicht am 27.05.2011.
5. Mitteilung zur Vertretungsregelung bei der Ergebnismitteilung. Veröffentlicht am 01.06.2011.

6. Mitteilung zum Verständnis der Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. Veröffentlicht am 27.02.2012.

9. Stellungnahmen gemäß § 16 Abs. 2 und § 23 Abs. 5 GenDG

Es wurden im Berichtszeitraum keine Stellungnahmen der GEKO gemäß § 16 Abs. 2 und § 23 Abs. 5 GenDG angefordert.

10. Workshop der GEKO

Zusätzlich zu den regelmäßigen Plenums-Sitzungen fand im Anschluss an das Internationale Symposium der Geschäftsstelle der GEKO zum Thema „Predictive Genetic Testing, Risk Communication and Risk Perception“ im November 2011 ein Workshop der GEKO in Berlin statt. Diese Veranstaltung in Kombination mit dem GEKO-Workshop sollte den Mitgliedern der Gendiagnostik-Kommission zur Vertiefung ihres Wissensstandes dienen. Es wurden neuere Erkenntnisse des Nutzens prädiktiver Gentests in der medizinischen Versorgung (gezielte Vorsorge, Krankheitsprävention) dargestellt und mit einem breitgefächerten Fachpublikum diskutiert. Im Rahmen des Symposiums wurde eine Podiumsdiskussion aufgezeichnet und Auszüge aus dieser über die Homepage der GEKO der Öffentlichkeit zugänglich gemacht.

II. Umsetzung des gesetzlichen Auftrages und Vorfragen im Rahmen der Richtlinienerstellung

Vorbemerkung

Auftrag und Selbstverständnis der GEKO – zur orientierenden Funktion der GEKO

Die GEKO vollzieht als staatliche Kommission einen gesetzlich determinierten Auftrag, der nach § 23 GenDG in (I) der Erstellung von dort näher spezifizierten Richtlinien, (II) der Abfassung eines Tätigkeitsberichts, (III) der Abgabe von gutachtlichen Stellungnahmen zu Einzelfragen der Auslegung und Anwendung ihrer Richtlinien sowie (IV) der Erstellung von Stellungnahmen nach § 16 Abs. 2 GenDG besteht.

Bevor im Einzelnen auf die Tätigkeiten im Zusammenhang mit der Erstellung von Richtlinien eingegangen wird, soll das prinzipielle Vorgehen der GEKO erläutert werden.

Ausgangspunkt für Arbeitsweise und Selbstverständnis der GEKO ist das Verständnis der Funktion der Richtlinien. Die Richtlinien sollen dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik entsprechen und erfordern deshalb die wissenschaftliche Expertise, um diesen zu ermitteln. Richtlinien im Bereich der Medizin haben keinen rein akademischen Zweck, sondern müssen die wissenschaftlichen Anforderungen mit den rechtlichen Vorgaben in einer für die Fachkreise, primär für Ärzte, verständlichen Weise verzahnen. Daher ist für die GEKO eine Auseinandersetzung mit dem Gesetz selbst erforderlich, um den Zweck, den Anwendungsbereich und die Regelungslogik der einzelnen Vorschriften in voller Tragweite zu verstehen.

Gerade neue rechtliche Regelungen werfen im Zusammenhang mit ihrer Auslegung und Anwendung Fragen auf. Dies gilt auch für die unmittelbar und für jedermann geltenden Regelungen des GenDG. Die Behandlung dieser Fragen ist für die Richtlinienerstellung von Bedeutung. Die GEKO hat im Interesse einer sinnvollen und praxisnahen Anwendung wie auch zur Vermeidung von einigen Missverständnissen in Fachkreisen, die die Umsetzung des Gesetzes erschwert oder fast unmöglich gemacht hätten, ihr eigenes Verständnis des GenDG auch unabhängig von den Richtlinien in Mitteilungen publik gemacht. Sie sieht ihre Aufgabe insgesamt darin, im Rahmen der rechtlichen Möglichkeiten und des fachlich Gebotenen eine sinnvolle und praxisnahe Anwendung des Gesetzes zu ermöglichen.

Relevant wurde dies etwa bei der Auseinandersetzung mit der Vorstellung, die Schlüsselrolle der sogenannten verantwortlichen ärztlichen Person verhindere jede Art sinnvoller Vertretung

im klinischen Alltag und bedeute ausnahmslos eine Fixierung der Aufgabe auf eine natürliche Person (vgl. 5. Mitteilung der GEKO zur Vertretungsregelung)².

Damit hat die GEKO faktisch eine orientierende Rolle übernommen – ungeachtet der Tatsache, dass andere Beteiligte andere Auffassungen vertreten können und dass rechtsverbindliche Entscheidungen zu Zweifelsfällen letztlich nur Gerichte treffen können. Es ist hingegen nicht Auftrag der GEKO, vom Gesetzgeber bereits getroffene Grundsatzentscheidungen quasi nachträglich unter wissenschaftlichen Aspekten zu begründen oder zu diskutieren.

Die GEKO kann somit einen Beitrag zur Lösung von Problemen bei der Anwendung des GenDG leisten. Problematisch ist aber der Fall, in dem sich herausstellt, dass etwa nicht überwindbare Umsetzungshindernisse (z. B. rechtlich oder faktisch objektiv unerfüllbare Handlungsbedingungen) bestehen, wenn also der vom Gesetzgeber beabsichtigte (Norm-) Zweck nicht erreicht werden kann. Zudem muss im Auge behalten werden, ob bei der Anwendung des GenDG kontraproduktive Folgen feststellbar sind, die unerwartet und vom Gesetzgeber so vermutlich nicht gewollt sind, medizinisch oder ethisch nicht tragbar sind oder die Umsetzung unnötig behindern.

In solchen Fällen soll die GEKO ihre Erkenntnisse und Erfahrungen mit der Umsetzung des Gesetzes z. B. im Rahmen ihrer Tätigkeitsberichte darlegen und ggf. Vorschläge für Lösungsansätze einbringen.

Der § 23 Abs. 4 GenDG beauftragt die GEKO explizit, die Entwicklung in der genetischen Diagnostik mit ihrer interdisziplinären Erfahrung und Expertise zu beschreiben und zu bewerten. Damit soll laut Begründung des Regierungsentwurfs gewährleistet werden, dass Tendenzen rechtzeitig erkannt werden, die ggf. gesetzgeberisches Handeln erfordern.³ Dies umfasst eine kritische Auswertung vergangener, aktueller sowie sich abzeichnender künftiger Entwicklungen.

Die GEKO nimmt in ihrem Tätigkeitsbericht trotz einiger entsprechender Anfragen und einer gewissen Rechtsunsicherheit in der Praxis nicht zu Themen Stellung, die ihre Aufgaben nicht direkt tangieren. Dazu gehören z. B. Fragen zum Verhältnis zwischen GenDG und SGB V oder zur Organisation des Datenschutzes in Kliniken. Diese betreffen häufig das Verhältnis des GenDG zu anderen gesetzlichen Regelungsbereichen. Die GEKO regt in solchen Fällen an, die Anfragen an die zuständigen Stellen zu richten.

² http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilung_05.html, zugegriffen am 10.04.2013

³ BT-Drs. 16/10532, S. 40; <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/105/1610532.pdf>, zugegriffen am 10.04.2013

Die GEKO legt hiermit ihren ersten Tätigkeitsbericht vor. Daher wird der Schwerpunkt auf die Darstellung der Tätigkeit der GEKO gelegt. Behandelt werden einige Vorfragen mit Richtlinienbezug und Fragen von besonderer Bedeutung für die Praxis, mit denen sich die GEKO während ihrer ersten Berufungsperiode befasst hat. Die Bewertung neuer Technologien nimmt dagegen einen weniger breiten Raum ein.

1. Begriff der genetischen Untersuchung und Analyse (§ 3 Nr. 1 und Nr. 2 GenDG)

Viele Anfragen, die die GEKO erreicht haben, betrafen die Frage, was genetische Untersuchungen bzw. Analysen i. S. des § 3 GenDG sind. Was macht eine Untersuchung zu einer genuin genetischen mit der Konsequenz, dass die Regelungen des GenDG greifen?

Auch die GEKO sah sich vor die Aufgabe gestellt, die gesetzlichen Begriffe auf die medizinischen Anwendungsbereiche anzuwenden. Anwendungsfragen sind dabei vielfach dadurch entstanden, dass in § 3 Nr. 2 GenDG neben den spezifischen genetischen Methoden nach den Buchstaben a) und b) (zytogenetische und molekulargenetische Analyse) unter c) auch die Genproduktanalyse genannt wird, die zumeist im Rahmen der Diagnostik durch allgemeine labormedizinische Bestimmungen erfolgt.

Dass gesetzlich nicht intendiert ist, jede Untersuchung auf Genprodukte in den Anwendungsbereich des GenDG einzubeziehen, ergibt sich aus der Konstruktion der Legaldefinition einer genetischen Untersuchung, die § 3 Nr. 1 a und § 3 Nr. 2 GenDG verzahnt. Es heißt dort "Im Sinne dieses Gesetzes 1. ist genetische Untersuchung eine auf den Untersuchungszweck gerichtete a) genetische Analyse zur Feststellung genetischer Eigenschaften...". Dies bedeutet, dass – da diese Voraussetzung in jedem Fall erfüllt sein muss – Genproduktanalysen nur dann dem GenDG unterfallen, wenn bei Untersuchungen zu medizinischen Zwecken, die eine diagnostische oder prädiktive genetische Untersuchung gemäß § 3 Nr. 7 oder Nr. 8 GenDG darstellen, die Genproduktanalyse die Feststellung genetischer Eigenschaften bezweckt. Dies kann nur angenommen werden, wenn im konkreten Fall die Genproduktanalyse überhaupt Rückschlüsse auf die genetischen Eigenschaften erlaubt und dieser Rückschluss auf die genetische Disposition gewollt, d.h. bezweckt ist.

Die Diskussion in der GEKO mündete aufgrund dieser Überlegungen in eine erste sog. „Mitteilung“, wonach Genproduktanalysen unter bestimmten Umständen genetische Untersuchungen sein können, jedoch nicht sein müssen. Zwar weisen etwa die Hälfte aller labormedizinischen Tests auch genetisch (mit-)bestimmte Eigenschaften nach. Auf der Grundlage der gesetzlichen Begriffsbestimmungen geht die GEKO jedoch davon aus, dass

eine Analyse der Nukleinsäuren oder ihrer Produkte eine genetische Untersuchung sein kann, aber nicht in jedem Fall sein muss.

Wichtig ist dabei zunächst, aber nicht nur, die Eignung der Untersuchung im Sinne von Aussagekraft der konkreten Untersuchung zur Bestimmung genetischer Eigenschaften:

In bestimmten Fällen erlaubt die Analyse von Genprodukten bereits den eindeutigen Rückschluss auf das Vorliegen genetischer Eigenschaften.⁴

Die Legaldefinition in § 3 Nr. 1 GenDG besagt aber – wie oben dargelegt – zudem, dass eine genetische Untersuchung im Sinne des GenDG nur eine auf den jeweiligen „Untersuchungszweck“ „gerichtete“ genetische Analyse zur Feststellung genetischer Eigenschaften ist.

Unabhängig von der Art des Analyten ist es für die Einordnung einer Untersuchung in den Geltungsbereich des GenDG deshalb entscheidend, für welchen konkreten Untersuchungszweck die Analyse veranlasst wird. So sind z. B. die Bestimmung der Homogentisinsäure bei Verdacht auf Alkaptonurie oder die Bestimmung der Cholesterinkonzentration in Serum oder Plasma bei Verdacht auf eine familiäre Hypercholesterinämie als "genetische Untersuchungen" im Sinne des GenDG aufzufassen, da ihre Zweckbestimmung im Sinne von § 3 GenDG eine genetische Abklärung darstellt. In solchen Fällen ist der Patient vor der Untersuchung entsprechend GenDG aufzuklären und es ist eine Einwilligung zur genetischen Untersuchung einzuholen. Dies gilt nach Auffassung der GEKO z. B. nicht für eine Bestimmung der Cholesterinkonzentration in Serum oder Plasma im Rahmen der allgemeinen Gesundheitsvorsorge. Die Einordnung der Analyse von Stoffwechselprodukten ist innerhalb der GEKO strittig geblieben.

Resümee

Die GEKO geht von folgendem Verständnis aus: „Medizinische Laboratoriumsuntersuchungen sind dann genetische Analysen im Sinne des GenDG, wenn diese durch die verantwortliche ärztliche Person mit der expliziten Fragestellung nach bestimmten genetischen Eigenschaften veranlasst werden“ (1. Mitteilung der GEKO)⁵. Dabei ist sich die GEKO darüber im Klaren, dass auch diese Definition nicht sämtliche Zweifelsfragen beseitigt.

⁴ BT-Drs. 16/10532, S. 21; <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/105/1610532.pdf>, zugegriffen am 10.04.2013

⁵ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilung_01.html, zugegriffen am 10.04.2013

2. Arztvorbehalt

2.1. Genetische Beratung (§ 7 Abs. 3 in Verbindung mit § 27 Abs. 4 GenDG)

Die meisten Regelungen des GenDG traten mit der sog. allgemeinen Inkrafttretensregelung nach § 27 Abs. 1 GenDG am 1. Februar 2010 in Kraft, darunter auch die rechtliche Konkretisierung der Regelungen über Aufklärung und Einwilligung und die Pflichten zum Angebot einer genetischen Beratung im Zusammenhang mit diagnostischen und prädiktiven genetischen Untersuchungen.

Traditionell war die Qualifikation zur genetischen Beratung ausschließlich in der Weiterbildungsordnung für Ärzte geregelt und zuletzt ausschließlich Fachärzten und Fachärztinnen für Humangenetik und Ärzten und Ärztinnen mit der Zusatzbezeichnung „Medizinische Genetik“ vorbehalten.

Mit der Ausweitung der Pflicht zum Angebot einer genetischen Beratung auch bei allen weiteren genetischen diagnostischen oder prädiktiven Untersuchungen durch Ärzte wie Fachärzte sollte sichergestellt werden, dass auch diese genetische Beratung („fachgebundene genetische Beratung“) mit Wirkung zum 1.2.2012 nur durch entsprechend § 7 Abs. 3 GenDG qualifizierte Ärztinnen und Ärzte durchgeführt werden darf (vgl. § 27 Abs. 4 GenDG).

Der Gesetzgeber hat die GEKO nach § 23 Abs. 2 Nr. 2 a und Nr. 3 GenDG beauftragt, die im GenDG genannten Anforderungen an die Inhalte der genetischen Beratung und an die Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung in einer Richtlinie festzulegen.

Für die GEKO ergaben sich aus diesem Gesetzesauftrag vor allem zwei Herausforderungen. Zum einen berühren Regelungen zur fachlichen Qualifikation das ärztliche Berufsrecht, wobei die Umsetzung der ärztlichen Fort- und Weiterbildung Sache der Länder ist. Deshalb war der GEKO an einem konstruktiven Austausch mit der Bundesärztekammer und den Ländern gelegen. In zumindest einem Bundesland (Niedersachsen) ist die Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung bereits in die Weiterbildungsordnung für Ärzte aufgenommen worden. Dies zeigt, dass und auf welche Weise ärztliches Berufsrecht – hier im Bereich des ärztlichen Weiterbildungsrechts – und GenDG in Einklang zu bringen sind.

Zum anderen hat die GEKO die große Diskrepanz erkannt zwischen der Vielzahl von Ärztinnen und Ärzten, für die die Qualifikation von Interesse ist, und der vergleichsweise geringen Zahl derjenigen, die die nach ihrem Verständnis mit einem gewissen organisatorischen und zeitlichen Aufwand verbundenen Qualifikationsmaßnahmen innerhalb der durch § 27 Abs. 4 GenDG vorgegebenen Frist durchführen können. Die GEKO hat die Lösung in einer Übergangsfrist gesehen, innerhalb derer eine bereits bestehende Qualifikation für die theoretischen Kenntnisse durch eine Wissenskontrolle ohne vorherige

Qualifikationsmaßnahme belegt werden konnte. Für den praktischen Teil der Qualifikationsmaßnahme sieht die GEKO-Richtlinie eine solche Übergangsfrist nicht vor. Jedoch kann der Nachweis des Erwerbs der psychosomatischen Grundversorgung oder äquivalenter Weiterbildungs- oder Fortbildungsinhalte den Nachweis praktischer Übungen nach Abschnitt VII 3.4. der Richtlinie ersetzen.

Die GEKO musste feststellen, dass die Wissenskontrollen zum Teil inadäquat durchgeführt und die geforderten praktischen Qualifikationsanteile vor Zuerkennung der Qualifikation unbeachtet blieben. Die GEKO hat deshalb in ihrer 6. Mitteilung insbesondere die Umsetzung des praktischen Teils angemahnt.⁶

Resümee

Die GEKO regt Untersuchungen über den Stand der Umsetzung ihrer „Richtlinie über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG“⁷ sowohl auf der formalen Ebene als auch auf der praktischen Ebene an. Wird das Ziel des Gesetzgebers, die Qualität der genetischen Beratung für Patienten und Patientinnen zu verbessern, erreicht? Ein Fokus sollte dabei auf der Kommunikation genetischer Risiken und ihrer psychosozialen Auswirkungen liegen, die vor allem im Rahmen der vorgeburtlichen genetischen Untersuchung und vorgeburtlichen Risikoabklärung besondere Anforderungen stellt.

2.2. Aspekte der Aufklärung am Beispiel des Neugeborenen-Screenings

Da es sich beim Neugeborenen-Screening um genetische Untersuchungen handelt, gilt der Arztvorbehalt. Die Kinder-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sehen vor, dass die Eltern (Personensorgeberechtigten) des Neugeborenen vor der Durchführung des Screenings eingehend und mit Unterstützung eines vorgegebenen Informationsblattes durch den verantwortlichen Arzt (§ 7 Abs. 1) aufzuklären sind. Nach § 7 Abs. 1 gilt für den Fall, dass die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger verantwortlich geleitet wurde, dass die Hebamme oder der Entbindungspfleger für die Durchführung des Neugeborenen-Screenings verantwortlich ist und in gegenseitigem Einvernehmen einen verantwortlichen Arzt benennen soll. Ist eine Benennung ausnahmsweise nicht möglich, hat

⁶ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilungen_06.html, zugegriffen am 10.04.2013

⁷ <http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-GenetischeBeratung.pdf>, zugegriffen am 10.04.2013

die Hebamme oder der Entbindungspfleger das Screening in eigener Verantwortung durchzuführen, wenn die Rückfragemöglichkeit an einen Arzt gewährleistet ist. Nur in diesem Ausnahmefall kann auch die Aufklärung durch die Hebamme oder den Entbindungspfleger erfolgen, die/der die Geburt verantwortlich geleitet hat (vgl. § 4 Abs. 1 und § 7 Abs. 1 der Anlage 2 der Kinder-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschuss, BAnz. Nr. 40 (S. 1013) vom 11.3.2011). Eine Durchsetzung des formalen Arztvorbehaltes, wie es das GenDG an sich vorsieht, hätte zur Konsequenz gehabt, dass der hohe Erfassungsgrad der Vergangenheit sinkt und dass u. U. Neugeborene schwere Schädigungen erlitten hätten. Die GEKO hat sich in ihren beiden Richtlinien für die Anforderungen an die „Inhalte zur Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG“⁸ sowie die „Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG“⁹ mit dieser praktikablen Lösung des Gemeinsamen Bundesausschusses auseinandergesetzt und sie sich dort teilweise zu eigen gemacht.

Resümee

In mit besonderer Dringlichkeit begründeten Ausnahmefällen kann die Aufklärung durch standardisierte Aufklärungsmaterialien bei ergänzend gewährleisteten und angebotenen Rückfragemöglichkeiten an eine ärztliche Person auch durch Nicht-Ärzte erfolgen. Die Aufklärung über das Neugeborenen-Screening kann also in Ausnahmefällen, in denen eine Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger verantwortlich geleitet wurde und die Benennung eines verantwortlichen Arztes zur Durchführung des Neugeborenen-Screenings ausnahmsweise nicht möglich war, durch diese erfolgen, wenn die Rückfragemöglichkeit an einen Arzt gewährleistet ist. Die nun in den Kinder-Richtlinien des G-BA für das Neugeborenen-Screening gefundene praktikable Regelung sollte in das GenDG einfließen, damit Gesetz und Praxis in Einklang kommen.

3. Aufklärung bei Anwendung von genomweiten „ungezielten“ Untersuchungsmitteln (§ 9 Abs. 2 Nr. 1 GenDG)

Eine Aufklärung nach den gesetzlichen Vorgaben ist nach Ansicht der GEKO im Falle der gezielten Suche nach krankheitsauslösenden Mutationen in einem Gen oder in einigen wenigen Genen in der täglichen Praxis regelmäßig durchzuführen. Die Inhalte der Aufklärung, über „Zweck, Art, Umfang, Aussagekraft, Untersuchungsmittel, klinische

⁸ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Aufklaerung_med_Zwecke_geaendert.pdf, zugegriffen am 10.04.2013

⁹ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Reihenuntersuchung.pdf, zugegriffen am 10.04.2013

Relevanz, Konsequenzen (klinische Validität und klinischer Nutzen), Untersuchungsrisiken, Widerrufsrecht“ und insbesondere die Vorgabe, über „die Bedeutung der zu untersuchenden genetischen Eigenschaften für eine Krankheit“ aufzuklären, dürften in diesem Kontext wörtlich umsetzbar sein.

Im Falle des Einsatzes von „ungezielten“ Untersuchungsmitteln, wie der molekularen Karyotypisierung (post- und pränatal), ist eine detaillierte Aufklärung über jedes denkbare Ergebnis der genetischen Untersuchung nicht möglich. Gleiches gilt im Grunde auch bei der seit Jahrzehnten praktizierten zytogenetischen Karyotypisierung und anderen, nicht-genetischen Untersuchungsmitteln in der Medizin wie Röntgen, Ultraschall und MRT. Hier kann der Arzt vorab nicht über jeden denkbaren Befund im Detail aufklären. Aus Sicht der GEKO hat der Gesetzgeber in der Begründung des Regierungsentwurfs zu § 9 Abs. 2 Nr. 1 GenDG bereits Bezug auf diese Umsetzungsproblematik genommen, insofern er zwar fordert, dass über die Möglichkeit der Gewinnung von „Überschussinformationen“ im Sinne von unerwarteten genetischen Eigenschaften, die nicht vom Untersuchungszweck umfasst sind, informiert werden muss, nicht jedoch verlangt, dass jede denkbare genetische Eigenschaft in der Aufklärung antizipiert werden muss.¹⁰

Beim Einsatz von „ungezielten“ Untersuchungsmitteln sollte bereits bei der Aufklärung darauf hingewiesen werden, dass nicht alle möglicherweise gesundheitsrelevanten Informationen über genetische Eigenschaften bei der Ergebnismitteilung berücksichtigt werden können. Im Rahmen der Aufklärung muss ein Einvernehmen zwischen der betroffenen Person und der verantwortlichen ärztlichen Person über Art und Umfang einer Befundauswahl hergestellt werden. Es kann dabei auch einvernehmlich geregelt werden, dass die betroffene Person die Auswahl mitzuteilender Befunde der verantwortlichen ärztlichen Person überlässt (siehe auch Abschnitt II.4.). Es existieren hier allerdings noch keine international konsentierten Vorgaben, die eine Grundlage für eine solche Auswahl bieten würden.

Resümee

Die GEKO hat in ihrer „Richtlinie für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG“¹¹ im Falle des Einsatzes von „ungezielten“ Untersuchungsmitteln, welche unerwartete genetische Eigenschaften feststellen können, eine allgemeine Aufklärung für ausreichend gehalten, bei der auf die Möglichkeit unerwarteter Befunde deutlich hingewiesen wird.

¹⁰ BT-Drs. 16/10532, S. 27; <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/105/1610532.pdf>, zugegriffen am 10.04.2013

¹¹ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Aufklaerung_med_Zwecke_geaendert.pdf, zugegriffen am 10.04.2013

4. Mitteilung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen (§ 11 GenDG)

4.1. Vereinbarungen mit dem Patienten zur Ergebnismitteilung

Nach § 11 GenDG darf die Ergebnismitteilung nur durch die verantwortliche ärztliche Person und an andere Personen nur mit ausdrücklicher und schriftlicher Zustimmung der betroffenen Person erfolgen.

Die GEKO hat sich sehr eingehend mit diesen Regelungen befasst, nachdem bekannt wurde, dass in der Praxis massive Verunsicherungen aufgetreten waren. In der Realität des klinischen Alltages sind die vom Gesetzgeber angenommenen Abläufe ohne eine Vertretungs- und Notfallregelung auch bei gutem Willen der Beteiligten kaum umzusetzen. Unter Umständen gefährden sie sogar diejenigen, die sie schützen wollen, wenn z. B. beim Neugeborenen-Screening eine Ergebnismitteilung innerhalb von 72 Stunden nach Blutentnahme nicht erfolgen kann, weil die verantwortliche ärztliche Person nicht persönlich erreichbar ist. Die GEKO hat daher in ihrer 5. Mitteilung ihr Gesetzesverständnis in folgender Weise präzisiert und sich dabei von den berechtigten Interessen des Inanspruchnehmers genetischer Untersuchungen leiten lassen:

„Die GEKO geht davon aus, dass den Vorgaben in den §§ 7 und 11 GenDG im Regelfall durch organisatorische Vorkehrungen so entsprochen werden kann, dass Vertretungsfälle auf das notwendige Maß begrenzt werden können.“

Im Rahmen dieser Mitteilung hat sich die GEKO mit Situationen wie der zeitweiligen Unerreichbarkeit der verantwortlichen ärztlichen Person durch die beauftragte Einrichtung oder den Patienten beschäftigt. Beide Situationen könnten zur Folge haben, dass eine unverzügliche, medizinisch notwendige Mitteilung der Ergebnisse nicht stattfinden kann. Unter definierten Umständen soll der Patient die Möglichkeit haben, in eine Ergebnismitteilung durch eine weitere, in gleicher Weise kompetente ärztliche Person, einzuwilligen.

Resümee

Der Patient kann der ärztlichen Person, die die genetische Untersuchung durchführt, die Einwilligung erteilen, dass ihm das Untersuchungsergebnis auch durch weitere, in gleicher Weise kompetente ärztliche Personen mitgeteilt werden kann, wenn anderenfalls eine Verzögerung bei der Ergebnismitteilung eintreten würde,

- die für den Patienten unzumutbar wäre oder
- die für den Patienten mit medizinischen Nachteilen verbunden wäre.

Eine daran angelehnte Empfehlung wurde auch für die Ergebnismitteilung durch die beauftragte Person oder Einrichtung (§ 7 Abs. 2 GenDG) an die Auftrag gebende ärztliche Person gegeben:

Resümee

Der Patient kann die Einwilligung erteilen, dass das Labor das Untersuchungsergebnis auch den vertretenden Ärzten mitteilen kann, wenn anderenfalls eine Verzögerung bei der Ergebnismitteilung eintreten würde,

- die für den Patienten unzumutbar wäre oder
- die für den Patienten mit medizinischen Nachteilen verbunden wäre.

Liegt eine Äußerung des Patienten zur Ergebnismitteilung nicht vor, bleibt es grundsätzlich bei dem gesetzlichen Regelfall. Nähere Ausführungen dazu finden sich in der 5. Mitteilung der GEKO¹². Der GEKO ist bewusst, dass mit diesen Lösungsvorschlägen nicht alle Probleme in Bezug auf die Ergebnismitteilung lösbar sind.

4.2. Umgang mit Ergebnissen genetischer Untersuchungen, die nicht dem Untersuchungszweck unterliegen („unerwartete genetische Eigenschaften“)

Ein weiteres Problem hat sich der GEKO immer wieder gestellt, ohne dass sich bislang eine umfassend befriedigende Lösung hat finden lassen. Es geht dabei um unerwartete, medizinisch relevante genetische Eigenschaften im Sinne der „Richtlinie der GEKO für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen sowie für die Möglichkeiten, sie zu vermeiden, ihnen vorzubeugen oder sie zu behandeln gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1a GenDG“¹³. Diese werden in der allgemeinen Diskussion auch Überschuss-, Zufalls- oder Nebenbefunde (engl. incidental [= zufällige] findings oder unsolicited [= unverlangte] findings) genannt und dienen nicht zwangsläufig dem Untersuchungszweck. Können aufgrund der eingesetzten Untersuchungsmittel solche Ergebnisse anfallen, ist der Betroffene darüber nach § 9 Abs. 1 GenDG in allgemeiner Form aufzuklären und kann selbst entscheiden, ob ihm diese Ergebnisse bekanntgemacht werden sollen (vgl. Abschnitt II.3.). Im internationalen Vergleich wird die Frage, welche „Zufallsbefunde“ im Sinne unerwarteter genetischer Eigenschaften mitgeteilt werden sollten und welche nicht, uneinheitlich diskutiert (Berg 2011, PHG

¹² http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilungen_05.html, zugegriffen am 10.04.2013

¹³ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Med_Bedeutung_genet_Eigenschaften.pdf, zugegriffen am 10.04.2013

Foundation 2011, American College of Medical Genetics 2012, Berg 2013, Christenhusz 2013, PHG Foundation 2013). Da es sich bei genetischen Befunden in der Regel um Wahrscheinlichkeitsaussagen handelt und „genetische Risiken“ die beiden Dimensionen Eintrittswahrscheinlichkeit und Auswirkung (Schweregrad einer Erkrankung) umfassen, sind Entscheidungen über die Mitteilung solcher Befunde stets nach Abwägung im Einzelfall (European Society of Human Genetics 2012) zu treffen (Bsp.: (Solomon 2012)). Ein spezielles Problem stellen zudem potentielle systematische Fehler der Hochdurchsatzsequenzierungen (next generation sequencing, NGS) dar, die eine Mitteilung auf der Basis der ‚Rohsequenz‘-Daten ausschließen, d.h. immer eine konfirmatorische Analyse notwendig machen (Kohane 2012). Angelehnt an Empfehlungen zur Mitteilung von Untersuchungsergebnissen in der medizinischen Forschung (Fabsitz 2010) haben amerikanische Wissenschaftler geschätzt, dass von bisher publizierten Krankheits-assoziierten genetischen Varianten (Online Mendelian Inheritance (OMIM), Human Gene Mutation Database (HGMD) und Datenbanken zu genomweiten Assoziationsstudien) 4000 bis 17000 genetische Varianten des menschlichen Genoms Mitteilungscharakter haben (Cassa 2012).

Resümee

Es bleibt, wenn möglich im europäischen Konsens, zu klären, wie das Verhältnis der widerstreitenden Interessen des Rechts auf Wissen und des Rechts auf Nichtwissen, also das Verhältnis von Mitteilung von „Zufallsbefunden“ zum Verschweigen von „Zufallsbefunden“, zu sehen ist. Die GEKO wird sich weiter intensiv mit dieser Fragestellung befassen. Hier sei auch auf Teil III dieses Tätigkeitsberichts verwiesen.

4.3. Ergebnisse genetischer Untersuchungen mit Bedeutung für verwandte Personen

Das Konzept des GenDG geht im Wesentlichen von den bei der zu untersuchenden Person auftretenden Fragen im Zusammenhang mit genetischen Untersuchungen aus. In § 10 Abs. 3 GenDG wird auf genetisch Verwandte der betroffenen Person eingegangen:

„Ist anzunehmen, dass genetisch Verwandte der betroffenen Person Träger der zu untersuchenden genetischen Eigenschaft mit Bedeutung für eine vermeidbare oder behandelbare Erkrankung oder gesundheitliche Störung sind, umfasst die genetische Beratung auch die Empfehlung, diesen Verwandten eine genetische Beratung zu empfehlen.“

Bei einem unaufgeforderten allgemeinen Hinweis auf eine möglicherweise eigene genetische Betroffenheit liegt ein komplexer Konflikt zwischen Selbstbestimmung der untersuchten Person, Fürsorge- bzw. Nichtschadensverpflichtungen gegenüber Angehörigen und der Wahrung der Selbstbestimmung der Angehörigen vor. Wird den Angehörigen das Untersuchungsergebnis der Indexperson mitgeteilt, so erhalten sie hierdurch Kenntnis über ihr eigenes erhöhtes Erkrankungsrisiko, d.h. es wird deren Interesse, unter Umständen sogar deren Recht auf Nichtwissen berührt. Wird ihnen das Ergebnis nicht mitgeteilt, so wird ebenfalls deren Interesse, unter Umständen sogar deren Recht auf Wissen berührt und ihnen dadurch auch die Möglichkeit genommen, selbst zu entscheiden, eine genetische Beratung oder Untersuchung in Anspruch zu nehmen.

Es ist Aufgabe der verantwortlichen ärztlichen Person, im Einzelfall zu beurteilen, ob es sich um eine genetische Eigenschaft mit Bedeutung für eine vermeidbare oder behandelbare Erkrankung oder gesundheitliche Störung handelt und entsprechend dem Patienten zu empfehlen, seinen Verwandten eine genetische Beratung zu empfehlen.

Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung zur Auslegung der Fürsorgepflicht eines Arztes sind auch Fälle denkbar, in denen im Interesse des Drittschutzes die Anregung von Beratungsbedarf Dritter in angemessener Weise auch direkt durch die verantwortliche ärztliche Person geboten sein kann, sofern dieser die betroffenen verwandten Dritten ebenfalls bereits betreut.

Resümee

Vor diesem Hintergrund erscheint es angemessen, im Rahmen der Aufklärung über Möglichkeiten nachzudenken, von Anfang an stärker die Familie mit einzubeziehen. Hierzu gehört auch die Berücksichtigung der Selbstbestimmung der Angehörigen bei der Entscheidung, ob sie eine genetische Untersuchung vornehmen lassen möchten. In anderen Ländern, z. B. in den USA, wird eine proaktive Mitteilung im Sinn eines familienzentrierten Ansatzes favorisiert, um weitere Risikopersonen in der Familie identifizieren und beraten zu können (McGuire 2008). Diese internationale Diskussion wird weiter zu verfolgen sein.

5. Aufbewahrung und Vernichtung von genetischen Proben (§ 13 Abs. 1 GenDG) und Ergebnissen (§ 12 Abs. 1 GenDG)

5.1. Gesetzliche Aufbewahrungsfristen und individuelle Vereinbarungen im Hinblick auf die Aufbewahrung genetischer Proben

Die ausnahmslos unverzügliche Vernichtung genetischer Proben gemäß § 13 Abs. 1 Satz 2 GenDG zum Schutz vor unbefugtem Zugriff bzw. unbefugter Weitergabe und Verwendung kann unter Umständen in der täglichen Praxis der genetischen Untersuchung bei familiären Fragestellungen zu Folgeproblemen führen. So kann z. B. die unverzügliche Vernichtung von Untersuchungsmaterial schwer erkrankter Personen, die nach der genetischen Untersuchung versterben, weitergehende genetische Untersuchungen im Zusammenhang mit der Risikoabklärung bei genetisch verwandten Personen unmöglich machen.

Resümee

Diese Problematik kann dahingehend aufgelöst werden, dass die zu untersuchende Person einer längeren Aufbewahrungsfrist genetischer Proben im Rahmen der Einwilligung zustimmt. Für solche Fälle wird empfohlen, eine längere Aufbewahrungszeit vertraglich zu regeln.

5.2. Gesetzliche Aufbewahrungsfristen und individuelle Vereinbarungen im Hinblick auf die Aufbewahrung genetischer Untersuchungsergebnisse

Wie in Abschnitt II.5.1. ausgeführt, kann auch die gesetzlich vorgeschriebene Vernichtung der Untersuchungsergebnisse in den, die jeweilige Person betreffenden, Behandlungsunterlagen nach 10 Jahren einen Verlust an Information bedeuten, die dann für eine spätere Weiterführung der Diagnostik oder für die generationenübergreifende genetische Beratung von Anverwandten nicht mehr zur Verfügung steht.

Resümee

Diese Problematik kann dahingehend aufgelöst werden, dass die zu untersuchende Person einer längeren Aufbewahrungsfrist von Untersuchungsergebnissen im Rahmen der Einwilligung zustimmt. Für solche Fälle wird empfohlen, eine längere Aufbewahrungszeit vertraglich zu regeln.

6. Genetische Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen (§ 14 Abs. 2 Nr. 1 GenDG)

Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen sind grundsätzlich nur erlaubt bei unmittelbarem Nutzen für die betroffene Person. Ein solcher Nutzen tritt ein, wenn durch eine genetische Abklärung therapeutische Konsequenzen folgen oder ein negativer Befund belastende klinische Behandlungen überflüssig machen kann. So lassen sich bei Ausschluss einer familiär bedingten genetischen Erkrankung weitere diagnostische Belastungen vermeiden, wie beispielsweise eine jährliche Darmspiegelung bei Familiärer Adenomatöser Polyposis (FAP).

Die GEKO hat entsprechend in ihrer „Richtlinie zu genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen nach § 14 in Verbindung mit § 23 Abs. 2 Nr. 1c GenDG“¹⁴ genetische Untersuchungen mit einem entsprechenden Untersuchungsziel geregelt. Das Gesetz selbst spricht nur von der Vermeidung, der Vorbeugung oder Behandlung einer gesundheitlichen Störung. Allerdings lässt sich bei teleologischer Auslegung auch die Vermeidung einer überflüssigen Therapie unter gesundheitliche Störung subsumieren.

Die GEKO hat sich mit der Regelung auseinandergesetzt, dass Untersuchungen im Drittinteresse nur im Hinblick auf reproduktive Entscheidungen, nicht dagegen bei eigener Risikoabklärung für spätmanifestierende Erkrankungen ohne weiteres reproduktives Interesse zulässig sind. So wäre es ausgeschlossen, dass z. B. eine nicht-einwilligungsfähige demenzkranke Person als „Indexfall“ genetisch untersucht wird, wenn es darum ginge, ein Erkrankungsrisiko bei bereits lebenden nahen Verwandten prüfen zu können.

Bei Ergebnissen, die Minderjährige betreffen und daher nach § 14 GenDG unter Berücksichtigung des Selbstbestimmungsrechts nicht oder erst zu einem späteren Zeitpunkt mitgeteilt werden sollten, wird dies im Ausland ähnlich wie unter Abschnitt II.4.3. diskutiert. Hierbei wird in der Debatte dem Drittschutz mehr Recht eingeräumt als dem Recht auf Nichtwissen der nicht-einwilligungsfähigen Person, was dem GenDG widerspricht.

Resümee

Die GEKO hat erkannt, dass nur eine Gesetzesänderung diese Konflikte lösen könnte.

¹⁴ <http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-GenetischeUntersuchung.pdf>, zugegriffen am 10.04.2013

7. Vorgeburtliche genetische Untersuchungen (§ 15 GenDG)

Die GEKO ist in ihren Beratungen zu vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen zu dem Ergebnis gekommen, dass eine Konkretisierung der Kriterien, die eine vorgeburtliche Untersuchung nach § 15 Abs. 1 GenDG erlauben, nicht notwendig ist. Alle wesentlichen Eckpunkte sind im GenDG bereits hinreichend definiert.

Die GEKO hat zudem festgestellt, dass die geläufigen Krankheits- bzw. Gesundheitsbegriffe (z. B. der WHO, BZgA, Jakarta Declaration) in diesem Kontext nicht hilfreich sind, sondern im Gegenteil im Rahmen des gesetzlichen Richtlinienauftrages Probleme verursachen, da sie einerseits sehr unterschiedlich sind und andererseits in ihrer Aussage zur Gesundheit keine sinnvolle Abgrenzung verschiedener genetischer Merkmale erlauben.

7.1. Verbot der vorgeburtlichen genetischen Untersuchung genetischer Eigenschaften für eine Erkrankung, die erst nach dem 18. Lebensjahr ausbricht

Die gesetzliche Formulierung des Verbots vorgeburtlicher genetischer Untersuchungen in Bezug auf eine Erkrankung, die „nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik erst nach Vollendung des 18. Lebensjahres ausbricht“, d.h. im Erwachsenenalter, ist einzelfallbezogen auslegungsbedürftig. Gesetzgeberisches Anliegen war es, dass Entscheidungen über Untersuchungen, die genetische Eigenschaften mit Relevanz für im Erwachsenenalter auftretende Erkrankungen betreffen, nicht pränatal, sondern postnatal vom betroffenen, einwilligungsfähigen Individuum unter Abwägung seines informationellen Selbstbestimmungsrechts selbst getroffen werden sollten.

Resümee

Aufklärung und genetische Beratung müssen sich mit dieser Fragestellung jeweils einzelfallbezogen und unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Wissenschaft und Technik sehr intensiv auseinandersetzen.

8. Genetische Reihenuntersuchungen (§ 16 GenDG)

Mit einer genetischen Reihenuntersuchung darf nur begonnen werden, wenn die GEKO die Untersuchung in einer schriftlichen Stellungnahme bewertet hat (§ 16 Abs. 1 GenDG). Kriterien, anhand derer die GEKO eine Bewertung vornimmt und ihre Stellungnahme verfasst, sind in der „Richtlinie für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG“ veröffentlicht.

Es bedarf der Auslegung, wann genau von einer genetischen Reihenuntersuchung auszugehen ist. Es wurde z. B. diskutiert, ob bereits eine durch einen ärztlichen Verband (Fachgesellschaft, Berufsverband) ausgesprochene Empfehlung ein „systematisches Angebot“ darstellt und von einer Reihenuntersuchung gesprochen werden kann, wenn ein solches Angebot in der Regel in Anspruch genommen wird. Es wird heute z. B. davon ausgegangen, dass die große Mehrheit aller Schwangeren eine vorgeburtliche Risikoabklärung vornehmen lässt. In der Begründung des Regierungsentwurfs wird als einzige etablierte genetische Reihenuntersuchung das Neugeborenen-Screening genannt.¹⁵ Im Ergebnis hat die GEKO die Einschätzung, bereits fachliche Empfehlungen würden eine genetische Reihenuntersuchung darstellen, nicht geteilt. Es wird vielmehr davon ausgegangen, dass der Gesetzgeber die Bestimmungen des § 16 GenDG nur auf systematische Angebote auf gesetzlicher Grundlage angewandt sehen will, bei denen nicht eine individuelle Motivation bzw. eine individuelle Indikation im Vordergrund steht.

Zu klären war, ob eine Erweiterung des Neugeborenen-Screenings um zusätzliche Krankheiten – in der Diskussion steht die Zystische Fibrose (Mukoviszidose) – unter den Anwendungsbereich einer Richtlinie nach § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG fällt und einer Stellungnahme nach § 16 Abs. 2 GenDG durch die GEKO bedarf. Aus der Formulierung in § 16 Abs. 2 GenDG, dass mit einer Reihenuntersuchung erst "begonnen werden darf", wenn eine Stellungnahme der GEKO vorliegt, lässt sich der Schluss ziehen, dass bereits etablierte Reihenuntersuchungen von § 16 GenDG gar nicht erfasst werden. Entsprechend ließe sich argumentieren, dass das Neugeborenen-Screening, welches dem Gesetzgeber vor Augen stand, auch nach der Aufnahme neuer Krankheitsbilder bereits praktiziert wurde und nicht in das Anwendungsfeld des § 16 GenDG falle, also ohne weiteres erweitert werden kann. Dies erscheint mit Sinn und Zweck des § 16 Abs. 2 GenDG schwerlich vereinbar, weil der Schutzmechanismus über die Stellungnahme der GEKO beliebig unterlaufen werden könnte. Wenn eingeführte genetische Reihenuntersuchungen um eine Zielkrankheit ergänzt werden sollen, bedarf dies vorab einer Stellungnahme der GEKO nach § 16 Abs. 2 GenDG, und es ist insoweit auch die „Richtlinie der GEKO für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG“ anzuwenden.

Die GEKO kann eine bereits abgegebene Stellungnahme nach § 16 Abs. 2 GenDG überprüfen und in geeigneter Weise öffentlich darlegen, wenn diese nicht mehr dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik entspricht.

¹⁵ BT-Drs. 16/10532. S. 33; <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/105/1610532.pdf>, zugegriffen am 10.04.2013

Resümee

Wenn eingeführte genetische Reihenuntersuchungen um eine Zielkrankheit ergänzt werden sollen, bedarf dies vorab einer Stellungnahme der GEKO nach § 16 Abs. 2 GenDG. Die „Richtlinie der GEKO für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG“¹⁶ ist insoweit anzuwenden.

9. Genetische Untersuchungen zur Klärung der Abstammung (§ 17 GenDG)

Bei Untersuchungen zur Klärung der Abstammung handelt es sich nicht um eine ärztliche Tätigkeit zu medizinisch-diagnostischen Zwecken, sondern um eine gendiagnostische "Dienstleistung", die vor dem Hintergrund durchgeführt wird, auf der Grundlage des Untersuchungsergebnisses das soziale und rechtliche Verhältnis zwischen den jeweils untersuchten Personen (z. B. Eventualvater und Kind) zu klären.

Für die Praxis hat dies zur Folge, dass der Auftrag zu einer genetischen Untersuchung zur Klärung der Abstammung in der Regel nicht von einer ärztlichen Person ausgeht, sondern von einer (oder allen) zu untersuchenden Person(en), die eine Klärung ihrer Verwandtschaftsverhältnisse wünschen (bzw. von einem Gericht im Rahmen rechtlicher Verfahren zur Klärung der Abstammung). Die GEKO sah daher das Erfordernis, in den Richtlinien für die Anforderungen an die „Inhalte der Aufklärung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG bei genetischen Untersuchungen zur Klärung der Abstammung“¹⁷ sowie „Durchführung genetischer Analysen zur Klärung der Abstammung und an die Qualifikation von ärztlichen und nichtärztlichen Sachverständigen gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 4 und Nr. 2b GenDG“¹⁸ sicher zu stellen, dass

- a) der/die ärztliche/nichtärztliche Sachverständige als verantwortliche Person im Sinne des § 17 Abs. 4 in Verbindung mit § 7 Abs. 3 GenDG sowohl für Aufklärung und Einwilligung als auch für die Entnahme der genetischen Proben zuständig ist und auch eigenverantwortlich entscheidet, wer für eine ggf. erforderliche externe Probenentnahme eine ausreichende Sachkunde besitzt, und

¹⁶ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Reihenuntersuchung.pdf, zugegriffen am 10.04.2013

¹⁷ <http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-AufklaerungAbstammung.pdf>, zugegriffen am 10.04.2013

¹⁸ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Qualifikation_Abstammungsbegutachtung.pdf, zugegriffen am 10.04.2013

- b) die Labore, die Aufträge zur Durchführung genetischer Analysen zur Klärung der Abstammung erhalten, sich anhand eines schriftlichen Nachweises davon überzeugen, dass die Proben nach richtlinienkonformer Aufklärung und Einwilligung entnommen wurden.

Bei der Formulierung der Richtlinien ergaben sich eine Reihe von sachlichen Fragestellungen zur Umsetzung der Vorgaben des GenDG, die ausgehend vom § 17 vor allem die §§ 8 und 9 sowie 11 und 12 GenDG betreffen. Daher hat die GEKO schon sehr früh beschlossen, dass die nach § 23 Abs. 2 GenDG zu erstellenden Richtlinien mit Bezug auf die genetische Untersuchung zur Klärung der Abstammung separat formuliert werden sollten.

Die GEKO hat es im Zusammenhang mit den Regelungen zu genetischen Untersuchungen zur Klärung der Abstammung mehrfach für erforderlich gehalten, schon vor der Erstellung von Richtlinien Mitteilungen zu veröffentlichen, um ihr Verständnis der Gesetzeslage zu verdeutlichen. Diese Mitteilungen betrafen die Regelungen zur Identitätsfeststellung bei Abstammungsgutachten (2. Mitteilung der GEKO)¹⁹, zur Akkreditierung von Einrichtungen, die genetische Analysen zur Klärung der Abstammung durchführen (3. Mitteilung der GEKO)²⁰ und die Rolle der verantwortlichen Person bei einer genetischen Untersuchung zur Klärung der Abstammung (4. Mitteilung der GEKO)²¹.

9.1. Sonderregelungen in § 17 Abs. 8 GenDG

Die besonderen Vorgaben des § 17 Abs. 8 GenDG zu "genetischen Untersuchungen an einem Mundschleimhautabstrich, die zum Nachweis eines Verwandtschaftsverhältnisses im Verfahren nach dem Pass- oder Personalausweisgesetz und im Verfahren der Auslandsvertretungen und der Ausländerbehörden zum Familiennachzug nach dem Aufenthaltsgesetz beigebracht werden", sind durch zahlreiche Querverweise schwer lesbar. Vor allem jedoch sind sie inhaltlich insoweit problematisch, als sie den Antragstellern wesentliche der in den §§ 8 und 9 sowie 12 und 13 GenDG festgeschriebenen Rechte (z. B. umfassende Aufklärung, Recht auf Widerruf, Vernichtungsgebot für genetische Proben) entziehen und zudem eine sachlich kaum nachvollziehbare mögliche Weiterleitung der Befunde an Behörden zum Zwecke der Strafverfolgung erlauben. Diese Sonderregelung bringen die sachverständigen Personen in einen erheblichen Rollenkonflikt; denn auch diese

¹⁹ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilung_02.html, zugegriffen am 10.04.2013

²⁰ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilung_03.html, zugegriffen am 10.04.2013

²¹ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilung_04.html, zugegriffen am 10.04.2013

Form der Abstammungsbegutachtung erfolgt im privaten und nicht im öffentlichen Auftrag. Die z. B. den Familiennachzug beantragende Person fungiert als Auftraggeber und hat die Kosten der Untersuchung zu tragen, während die sachverständige Person ihm als Auftragnehmer im Rahmen eines Werkvertrages nach § 631 ff. BGB vertraglich verpflichtet ist.

Folglich können die in § 17 Abs. 8 GenDG erfolgten Einschränkungen der im GenDG ursprünglich verankerten Rechte zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Vertrauensverhältnisses zwischen der sachverständigen Person und dem Auftraggeber führen (Eberbach 2010, Rittner 2011). Es ist nicht nachvollziehbar, warum hier eine gesonderte gesetzliche Regelung getroffen wurde, da auch diese Form der genetischen Untersuchung zur Klärung der Abstammung unter Wahrung aller im GenDG verankerten Rechte der Probanden durchgeführt werden könnte.

Resümee

Unabhängig von der Diskussion zur Frage, ob durch die einschränkende Wirkung der Bestimmungen des § 17 Abs. 8 GenDG zweierlei Recht geschaffen wurde, sollte der Auftraggeber aus Sicht der GEKO die Entscheidung über eine Mitteilung "seines" Untersuchungsergebnisses an eine Auslandsvertretung oder eine Ausländerbehörde selbst treffen können – natürlich in dem Wissen, dass ein Nicht-Weiterleiten die Ablehnung seines Antrages zur Folge haben kann.

III. Bewertung der Entwicklungen in der genetischen Diagnostik (§ 23 Abs. 4 GenDG)

Seit Inkrafttreten des GenDG haben genomweite Untersuchungsmittel Eingang in die medizinisch-genetische Diagnostik gefunden. Hierzu zählen die molekulare Karyotypisierung zur hochauflösenden Analyse von Chromosomenaberrationen (Miller 2010) – ein Untersuchungsverfahren, das seit 2011 Bestandteil der Regelversorgung in der GKV geworden ist (EBM-Ziffer 11500), „universelle“ Heterozygotentests (Bell 2011, Kingsmore 2012) und die Gesamtexom- (whole exome sequencing, WES) bzw. Gesamtgenomsequenzierung (whole genome sequencing, WGS) (Ashley 2010, Durbin 2010, Lupski 2010, Roach 2010, Bainbridge 2011, Saunders 2012, Sikkema-Raddatz 2012). Diese neuen Technologien stellen neue, allerdings bereits in der Begründung des Regierungsentwurfs zum GenDG vorausgesehene Herausforderungen insbesondere auch für die vom GenDG erfassten Regelungsbereiche Aufklärung, Einwilligung und Mitteilung von Untersuchungsergebnissen dar.²² Im folgenden Teil des Tätigkeitsberichts werden diese Zusammenhänge erläutert.

1. Molekulare Karyotypisierung

Die konventionelle zytogenetische Karyotypisierung war mehr als fünf Jahrzehnte lang der höchste Standard zum Nachweis numerischer und struktureller Chromosomenstörungen. Die Entwicklung der Array-Technologie zur molekularen Karyotypisierung (Array-basierte vergleichende Genomhybridisierung (Array CGH) oder sog. „DNA chips“) hat das Auflösungsvermögen zum Nachweis von chromosomalen Imbalancen deutlich erhöht und damit zu einer Erweiterung der humangenetischen Diagnostik bei der Ursachenabklärung angeborener Entwicklungsstörungen beigetragen (Miller 2010). Das Verfahren könnte zukünftig auch in der vorgeburtlichen genetischen Diagnostik vermehrt Anwendung finden (Held 2012). Beide Untersuchungstechniken gehören zu den „ungerichteten Untersuchungsmitteln“, deren Analyt der gesamte menschliche Chromosomensatz ist.

1.1. Prinzip der molekularen Karyotypisierung

Die molekulare Karyotypisierung beruht auf der vergleichenden Hybridisierung von verschiedenfarbig fluoreszenzmarkierter Referenz- und Patienten-DNA auf komplementäre, immobilisierte Zielsequenzen („Array“). Das Intensitätsverhältnis von Kontroll- und Patienten-

²² BT-Drs. 16/10532; <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/105/1610532.pdf>, zugegriffen am 10.04.2013

DNA reflektiert die relative Kopienzahl der jeweiligen genomischen Abschnitte. Hierbei wird ein Zugewinn bzw. ein Verlust von genomischer DNA im Patientengenom im Vergleich zur Referenz-DNA als Kopienzahlveränderung (copy number variation; CNV) nachgewiesen. Bei der molekularen Karyotypisierung handelt es sich somit um eine quantitative Analyse auf Imbalancen. Das tatsächliche Auflösungsvermögen dieser molekularzytogenetischen Methode hängt von der Anzahl und der Verteilung der jeweiligen Zielsequenzen über das Genom ab. Je höher die Anzahl der verschiedenen Zielsequenzen, umso besser ist in der Regel die Abdeckung des Genoms und damit die Auflösung des Arrays. Abhängig von der Verteilung der Sonden über das Genom unterscheidet man Arrays, die durch eine gleichmäßige Verteilung der Sonden das Genom gleichmäßig abdecken und sog. *targeted arrays*, bei denen nur bestimmte genomische Bereiche, wie beispielsweise Regionen mit bekannten Mikrodeletionssyndromen, hochauflösend analysiert werden können. Beim sog. SNP („single nucleotide polymorphism“)-Array werden Einzelbasenpolymorphismen untersucht, die in großer Zahl über das gesamte menschliche Genom verteilt sind. Gegenüber der Array-CGH bieten SNP-Arrays den Vorteil, dass sie neben einer Bestimmung der Kopienzahl (vergleichende Genomhybridisierung) auch eine Genotypisierung durch die Analyse der SNPs ermöglichen. Dadurch können z. B. homozygote Regionen identifiziert werden, die Hinweise auf eine autosomal-rezessive Erkrankung bei elterlicher Blutsverwandtschaft geben.

1.2. Vergleich mit der konventionellen Karyotypisierung

Vorteile:

- **Auflösung:** Die Auflösung ist wesentlich höher und liegt in Abhängigkeit von der Methode bei nur wenigen Tausend Basenpaaren, während die Grenze der mikroskopischen Auflösung nicht unter 5 Millionen Basenpaaren liegt. Dadurch konnte die Erkennungsrate von chromosomalen Imbalancen bei Patienten mit nicht-syndromaler Entwicklungsverzögerung bzw. Intelligenzminderung oder bei multiplen angeborenen Fehlbildungen verdoppelt werden.
- **Material:** Eine vorherige Zellkultivierung entfällt, d.h. die molekulare Karyotypisierung kann direkt mit aus Primärproben isolierter DNA durchgeführt werden. Daher können auch schwer zu kultivierende Gewebe und Zellen und asserviertes Material verwendet werden.
- **Analysedauer:** Die Analysezeit ist kurz und erfolgt teilweise automatisiert. Es entfällt die mikroskopische Beurteilung des Karyogramms, welche hohe Anforderungen an die auswertende Person (Zytogenetiker) stellt und eine mehrjährige Analyseerfahrung voraussetzt.

Nachteile:

- **Interpretation von Varianten:** Während mikroskopisch nachweisbare chromosomale Veränderungen mehrere Millionen Basenpaare umfassen und daher aufgrund ihrer Größe und des damit verbundenen Gengehalts in der Regel eine klinische Symptomatik erklären, erfordert die Interpretation von Ergebnissen der molekularen Karyotypisierung aufgrund der wesentlich besseren Auflösung einen höheren Aufwand. Es ist in vielen Fällen notwendig, die Pathogenität einer festgestellten Normabweichung (CNV) anhand von Vergleichsfällen in den einschlägigen Registern zu prüfen, die genomische (Genotyp-) mit klinischen (Phänotyp-) Daten korrelieren. Mit zunehmender Erfahrung und Verfügbarkeit von Daten wird allerdings der Anteil der Veränderungen, denen keine eindeutige Aussage bezüglich der Pathogenität zugewiesen werden kann, geringer und damit die Interpretation von genetischen Varianten verbessert.
- **Balancierte Chromosomenstörungen:** Durch die vergleichende Hybridisierung ist der Nachweis balancierter chromosomaler Umbauten ohne Zugewinn oder Verlust von genetischem Material (z. B. Translokationen oder Inversionen), sowie von Polyploidien (z. B. 69,XXX) derzeit nicht möglich. Für diese Fragestellungen ist weiterhin die konventionelle Zytogenetik bzw. FISH-Analytik erforderlich.
- **Mosaik:** Für den Nachweis chromosomaler Mosaik, d.h. des Vorhandenseins von mindestens zwei Zelllinien mit unterschiedlichen Chromosomensätzen im gleichen Individuum, sind derzeit die konventionellen, Einzelzell-basierenden zytogenetischen Methoden noch der molekularen Karyotypisierung überlegen.
- **Unerwartete genetische Eigenschaften:** Mit hochauflösenden Untersuchungsmethoden werden im Vergleich zur konventionellen Zytogenetik in einem höheren Maße zusätzliche Untersuchungsergebnisse (unerwartete genetische Eigenschaften) erhoben, die mit dem Untersuchungszweck nicht in Verbindung stehen, aber für die Gesundheit der untersuchten Person und für die genetischen Risiken von Angehörigen dennoch eine Bedeutung haben können.

2. *Next-Generation Sequencing*

2.1. Stand von Wissenschaft und Technik

Unter dem Namen Next Generation Sequencing (NGS) werden einige neuartige genanalytische Verfahren zusammengefasst. Gemeinsam ist diesen Verfahren, dass sie eine sehr große Anzahl von DNA-Molekülen parallel sequenzieren können. Dazu wird die

genomische DNA, z. B. aus den Leukozyten eines Probanden, in Fragmente zerlegt, die vereinzelt, vervielfacht und nachfolgend sequenziert werden. Auf diese Weise wird jeder Abschnitt des Genoms vielfach parallel analysiert. Die Zuordnung der Einzelsequenzen erfolgt durch Software-Algorithmen im Vergleich zum Referenzgenom des Humangenomprojekts. Dabei werden durch die Mehrfachanalyse jedes Gens Sequenzierfehler statistisch ausgesondert. Die Kapazität der größten Maschinen dieser Art ist ausreichend, um z. B. – ausgehend von einer normalen Blutprobe – alle kodierenden Bereiche eines individuellen Genoms (das ist die Summe aller Gene = das Exom) in einem Ansatz zu untersuchen. Die Erzeugung der Rohdaten benötigt weniger als zwei Wochen, die Analyse der Daten hingegen kann je nach Fragestellung ein Vielfaches davon erfordern. Diese Verfahren haben inzwischen eine technische Zuverlässigkeit erreicht, die ihre Anwendung in der Patientenversorgung möglich macht (Saunders et al. 2012). Während der Aufwand auf der technischen Seite sinkt, steigen allerdings die Anforderungen an den „Interpretationsaufwand“.

Im diagnostischen Kontext kommen derzeit zwei Anwendungsprotokolle in Frage, die sich v. a. im Hinblick auf die Feststellung unerwarteter genetischer Eigenschaften unterscheiden:

- A) Beim sog. „target enrichment“ wird bereits die Anreicherung und Vervielfältigung der Patienten-DNA gezielt auf diejenigen Gene beschränkt, die aufgrund der klinischen Symptomatik des Patienten bzw. der Verdachtsdiagnose des Arztes in Frage kommen. Nur diese Gene werden nachfolgend auch analysiert und vom Ergebnis her beurteilt.
- B) Beim whole exome sequencing (WES) erfolgt eine ungezielte Anreicherung und Sequenzierung aller kodierenden Bereiche des Genoms (des Exoms), beim whole genome sequencing (WGS) wird das gesamte Genom sequenziert. Eine Auswahl von Genen wird gegebenenfalls erst auf der Ebene der Beurteilung der Rohdaten getroffen (Datenfilterung). Prinzipiell liegt bei diesem Vorgehen aber die Sequenzinformation über das gesamte Exom bzw. das gesamte Genom vor, in dem sich ggf. relevante Nebenbefunde verbergen können.

Beide Vorgehensweisen haben Vor- und Nachteile.

Ad A) Das „target enrichment“ hinkt prinzipiell immer der wissenschaftlichen Entwicklung hinterher. Wenn heute für eine Erkrankung oder eine Gruppe von Erkrankungen 10 kausale Gene bekannt sind, kann sich diese Anzahl mit dem Erkenntnisfortschritt innerhalb kurzer Zeit vervielfachen. Zudem müssten zunächst für viele Krankheitsgruppen Anreicherungsverfahren erst noch entwickelt und validiert werden, die dann wieder Gefahr laufen, rasch zu veralten. Ein Vorteil ist, dass es Nebenbefunde im Sinne von unerwarteten genetischen Eigenschaften bei diesem

Vorgehen kaum gibt. Deshalb stellen sich auch im Hinblick auf Aufklärung und Einwilligung im Sinne des GenDG keine grundsätzlich neuen Fragen. Bereits heute muss in vielen Situationen darüber aufgeklärt werden, dass bei gegebener Verdachtsdiagnose unter Umständen mehrere Gene untersucht werden müssen.

Ad B) Nach einer erfolgreichen WES bzw. WGS steht grundsätzlich die Information des gesamten Exoms bzw. Genoms zur Verfügung. Es entfällt damit die mögliche Problematik einer zu engen Vorauswahl von Kandidatengen für den konkreten Fall. Es ist eine schrittweise Beurteilung der Analyseergebnisse möglich, wenn z. B. in den Genen der ersten Wahl keine kausale(n) Mutation(en) gefunden werden konnte(n). Ein Nachteil dieser Methode kann in der Feststellung unerwarteter genetischer Eigenschaften und/oder schwer interpretierbarer Nebenbefunde liegen.

2.2. Anwendung von NGS in der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD)

Einen besonderen Anwendungsbereich des NGS stellt die Analyse fetaler DNA aus dem Blutkreislauf Schwangerer dar. Aufgrund von zellulären Abbauprozessen in der Plazenta gelangen DNA-Fragmente fetalen Ursprungs in solchen Mengen in den mütterlichen Blutkreislauf, dass ihre Analyse mit NGS-Verfahren anhand einer mütterlichen Blutprobe möglich ist. Das Verfahren wurde bereits zum Nachweis der Trisomie 21 (Benn 2012) und weiterer Chromosomenzahlveränderungen (Chen 2011, Chiu 2011, Ehrich 2011, Palomaki 2011, Sehnert 2011, Bianchi 2012, Canick 2012, Dan 2012, Nicolaidis 2012, Norton 2012, Palomaki 2012, Sparks 2012, Ashoor 2013, Mersy 2013) validiert und wird seit August 2012 in Deutschland angeboten. Aus technischer Sicht gibt es keine grundsätzlichen Hindernisse, diese Verfahren auch auf andere genetische Eigenschaften oder als WES bzw. WGS anzuwenden. Nach derzeitigem Kenntnisstand kann die NIPD bereits im ersten Trimenon der Schwangerschaft eingesetzt werden, d.h. vor einer differenzierten Ultraschalldiagnostik. Die Risiken einer Fehlgeburt, die mit einer fetalen Probenahme (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) verbunden sind, entfallen.

Aufgrund des früheren Untersuchungszeitpunkts, des fehlenden Eingriffsrisikos und der Möglichkeit der Ausweitung der Untersuchungsziele ist mittelfristig von der Tendenz auszugehen, NIPD mit einem breiteren Untersuchungsspektrum einzusetzen, als dies bislang im Rahmen herkömmlicher Pränataldiagnostik erfolgt. Damit wird es aus ethischer Sicht noch mehr problematische Situationen geben, in denen sich zukünftige Eltern entscheiden müssen. Besondere Anforderungen sind in diesem Zusammenhang an die Aufklärung und genetische Beratung im Vorfeld einer NIPD zu stellen.

2.3. Untersuchungen mit NGS auf Anlageträgerschaft für rezessive Erkrankungen

Es sind NGS-Protokolle entwickelt worden, mit denen gleichzeitig auf eine Vielzahl von rezessiven Krankheiten untersucht wird (Kingsmore 2012). Diese Verfahren wurden an zahlreichen Patienten validiert und erreichen eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität. Sie können sowohl für diagnostische Untersuchungen an Betroffenen als auch zur gezielten Identifizierung von heterozygoten Anlageträgern eingesetzt werden. Untersuchungen auf Anlageträgerschaft für rezessive Erkrankungen sind i. S. des GenDG prädiktive genetische Untersuchungen. Daher sind die entsprechenden Vorgaben des Gesetzes anzuwenden, nicht zuletzt, weil sich erhebliche medizinische und ethische Fragestellungen ergeben können.

2.3.1. Diagnostische genetische Untersuchungen an manifest Erkrankten

Die meisten rezessiven monogenen Erkrankungen sind in gemischten Bevölkerungen jeweils sehr selten, stellen in der Summe jedoch einen signifikanten Anteil der pädiatrischen Erkrankungen. Es wird geschätzt, dass 3-4% aller frühkindlichen Erkrankungen und 20-30% der todbringenden Erkrankungsfälle auf monogene rezessiv vererbte Genveränderungen zurückgehen (Bell 2011). Aus den ersten Daten der WGS-Projekte kann man ableiten, dass in genetisch gemischten Bevölkerungen jedes Individuum etwa 3-4 heterozygote Mutationen trägt (Bell 2011). NGS-Protokolle für die Diagnose von manifest Erkrankten mit Verdacht auf eine genetisch bedingte Stoffwechselerkrankung (zumeist Kinder) lösen die bisherigen biochemischen oder genetischen Untersuchungsmethoden ab, die jeweils von einem konkreten klinischen Verdacht oder einer Stoffwechselproduktanalyse geleitet werden müssen. Gegenüber diesen bisherigen, sequenziellen Tests bieten die „universellen“ Tests Vorteile, können jedoch auch unerwartete genetische Eigenschaften feststellen, nämlich heterozygote Anlageträgerschaften außerhalb des Untersuchungszwecks und ohne medizinische Relevanz für die untersuchte Person selbst.

2.3.2. Identifizierung von heterozygoten Anlageträgern

Gezielte Heterozygotentests beschränkten sich bisher auf Anlagen, die in bestimmten Bevölkerungen besonders häufig waren, wie z. B. die Thalassämien in Mittelmeerländern oder auf Krankheitsanlagen, für die ein familiär bedingtes Risiko bestand. Mithilfe der „universellen Heterozygotentests“ können nunmehr Individuen oder Paare „ungezielt“ auf eine Vielzahl (mehrere Hundert) rezessiver Anlagen hin untersucht werden. Auch bei Anwendung eines universellen Heterozygotentests lassen sich die gewonnenen

Informationen auf eine kleinere Zahl von Genen filtern, z. B. solche, die mit relativ häufigen oder besonders schweren Krankheitsbildern assoziiert sind.

3. Vereinbarkeit von molekularer Karyotypisierung, WES oder WGS mit den gesetzlichen Rahmenbedingungen

3.1. Konsequenzen für das Arzt-Patienten Verhältnis und für die betroffenen Personen: Aufklärung, Einwilligung, Ergebnismitteilung und genetische Beratung

Gemäß § 9 GenDG ist die betroffene Person vor Durchführung einer genetischen Untersuchung über Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der im Rahmen des Untersuchungszwecks erzielbaren Ergebnisse aufzuklären. In Verbindung mit § 7 GenDG gilt dafür ein Arztvorbehalt. Diese Anforderungen sind unabhängig von der Art des Arzt-Patientenkontakts und der Art des Angebots einer genetischen Untersuchung zu beachten. Sie gelten z. B. in der Arztpraxis ebenso wie bei Internetangeboten. Aufklärung und Einwilligung im Zusammenhang mit einer geplanten genetischen Untersuchung sind umso präziser umsetzbar, je enger die klinische Fragestellung gefasst ist. Das GenDG ist offensichtlich von einer regelhaften Situation ausgegangen, bei der aufgrund einer klinischen Verdachts- bzw. Differentialdiagnose nur diejenigen Gene gezielt analysiert und vom Analyseergebnis her beurteilt werden, die nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik mit der in Frage stehenden Erkrankung assoziiert sein können. Wenn NGS-Technologien wie unter Abschnitt III.2.1 beschrieben im Sinne eines „target enrichment“ angewandt werden, entstehen hinsichtlich Aufklärung und Einwilligung keine neuartigen Aspekte gegenüber dem Einsatz konventioneller Technologien. Bei der molekularen Karyotypisierung bzw. der WES oder WGS können jedoch unerwartete genetische Eigenschaften aufgedeckt werden. Grundsätzlich besteht damit die Problematik, dass ggf. „nicht erfragte“ Information im Sinne unerwarteter genetischer Eigenschaften erzeugt wird, die gesundheitlich oder in anderer Weise für die untersuchte Person relevant sein kann. Der angemessene Umgang mit solchen Daten liegt nicht auf der Hand, da sowohl die Mitteilung als auch die Nicht-Mitteilung solcher Daten die informationelle Selbstbestimmung des Patienten verletzen könnten.

Diese Problematik wurde bereits in der Begründung des Regierungsentwurfs zu § 9 Abs. 2 Nr. 1 GenDG ausführlich thematisiert. Danach ist bei der beabsichtigten Verwendung eines Untersuchungsmittels, welches „bei der genetischen Analyse weitere als die mit der genetischen Untersuchung abzuklärenden genetischen Eigenschaften zur Verfügung stellt“, die betroffene Person darüber vollständig aufzuklären und auf die Möglichkeit der

Vernichtung solcher Überschussinformationen hinzuweisen.²³ Dies soll die betroffene Person in die Lage versetzen, „darüber zu entscheiden, ob und gegebenenfalls in welchem Umfang die mit einem solchen genetischen Untersuchungsmittel erzielbaren Informationen über genetische Eigenschaften in die Untersuchung einbezogen werden sollen.“

Bei Anwendung der o. g. Analysemethoden ist, wie ebenfalls bereits in der Begründung des Regierungsentwurfs benannt, „über die Möglichkeit eines unerwarteten Untersuchungsergebnisses zu informieren“²⁴. Es ist insbesondere individuell festzulegen, ob und in welchem Umfang solche „Nebenbefunde“ mitgeteilt werden sollen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit des Formulierens von Kriterien für den Umgang mit Informationen über „nicht erfragte“, unerwartete genetische Eigenschaften. Es werden unterschiedliche Lösungsansätze verfolgt werden müssen, in Abhängigkeit davon, ob medizinische Dringlichkeit (vgl. „unmittelbare Gefahr für Leib und Leben“), Wohlbefinden des Patienten, Verpflichtung zur Schadensvermeidung, Fürsorgeprinzip, Selbstbestimmung des Patienten bezogen auf die selbstbestimmte Entscheidung zur Durchführung der genetischen Analyse, Selbstbestimmung des Patienten bezogen auf die Möglichkeiten zur Lebensgestaltung, Praktikabilität oder andere Faktoren im konkreten Fall als zentral erachtet werden. Es ergeben sich daher angesichts der zu erwartenden Informationsfülle und Komplexität der Zusammenhänge neue Herausforderungen an den Kommunikationsprozess bei Aufklärung und Einwilligung.

Als möglicher Lösungsansatz wurde bereits vor längerem (vgl. z. B. (Elias 1994)) die Möglichkeit eines breiten, sog. „generic consent“ vorgeschlagen, bei dem keine detaillierte Aufklärung erfolgt, sondern lediglich in allgemeiner Weise auf mögliche Konsequenzen der genetischen Untersuchung hingewiesen wird. Diese Vorgehensweise wird angesichts der negativen Implikationen für die Selbstbestimmung der betroffenen Personen kontrovers diskutiert (Rudnik-Schöneborn 2013) – ein Zusammenhang, der insbesondere vor dem Hintergrund des GenDG, dessen Intention zweifellos in der Förderung der Selbstbestimmung der Patienten besteht, kritisch zu sehen ist.

Eine vergleichbare Problematik ergibt sich in Bezug auf die genetische Beratung, welche die betroffene Person gemäß § 10 GenDG bei diagnostischen genetischen Untersuchungen nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses und bei prädiktiven genetischen Untersuchungen vor der genetischen Untersuchung und nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses erhalten soll. Je weniger detailliert vor einer genetischen Untersuchung Art, Umfang und Aussagekraft der möglicherweise resultierenden Ergebnisse

²³ BT-Drs. 16/10532, S. 27; <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/105/1610532.pdf>, zugegriffen am 10.04.2013

²⁴ *Ib.*

beschrieben werden können, desto weniger kann eine eingehende Erörterung der möglichen medizinischen, psychischen und sozialen Fragen im Zusammenhang mit einer Vornahme oder Nichtvornahme der genetischen Untersuchung erfolgen.

Zudem kann sich für die betroffenen Personen das Zurechtkommen mit einer erhöhten Zahl an Untersuchungsergebnissen und insbesondere mit nicht erfragten genetischen Informationen in psychosozialer und ethischer Hinsicht als schwierig erweisen und negativ auf die Möglichkeiten selbstbestimmter Lebensgestaltung auswirken. Auf diese Gesichtspunkte sollte bereits vor Durchführen einer genetischen Untersuchung detailliert eingegangen werden. Bei der nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses erfolgenden genetischen Beratung muss umfassend auf die relevanten Zusammenhänge und möglicherweise auftretenden Schwierigkeiten eingegangen werden, um den betroffenen Personen ein umfassendes Verständnis ihrer Situation zu ermöglichen und um einer möglichen negativen Beeinträchtigung von Wohlbefinden und Selbstbestimmung entgegenzuwirken. Im Sinne des GenDG erscheint das Einrichten erweiterter Möglichkeiten zur psychosozialen Unterstützung der betroffenen Personen angemessen.

3.2. Filterung exomischer bzw. genomischer Daten

Bei einer Begrenzung der Ergebnismitteilung auf Daten, die ausschließlich dem ursprünglichen Untersuchungszweck dienen, sollte sich das Problem der Aufdeckung unerwarteter genetischer Eigenschaften nicht oder nur selten stellen. Möglicherweise ist die Problematik damit jedoch nicht gelöst; denn eine untersuchte Person könnte nachträgliche Ansprüche an den untersuchenden Arzt stellen, dass ihr wichtige Informationen vorenthalten worden sind, die ihre Lebensentscheidungen bei rechtzeitiger Kenntnis hätten beeinflussen können. Diese Gefahr erscheint vor allem bei unvollständiger oder unpräziser Aufklärung und Einwilligung gegeben und setzt voraus, dass die erzeugte genetische Information, die über die Beantwortung des ursprünglichen Untersuchungsziels hinausgeht, überhaupt beurteilt wurde. Wie bereits in Abschnitt III.2.1 ausgeführt, müssen Analyseergebnisse jedoch nicht notwendigerweise in ihrer Gesamtheit beurteilt, sondern können vielmehr vor einer möglichen Beurteilung herausgefiltert, also ignoriert und damit auch der untersuchten Person nicht mitgeteilt werden. Auch bei einem solchen Vorgehen könnten allerdings nachträgliche Ansprüche an den untersuchenden Arzt gestellt werden, vorausgesetzt die Analyseergebnisse bleiben auch dann Bestandteil der Patientenunterlagen, wenn sie nicht in die Beurteilung eingegangen sind. Zur Wahrung des Selbstbestimmungsrechts ist es erforderlich, im Rahmen von Aufklärung und Einwilligung eine Entscheidung für oder gegen die Aufbewahrung von genetischen Rohdaten gemeinsam mit der zu untersuchenden Person zu treffen. Technisch betrachtet ist die Aufbewahrung genomischer Rohdaten dann kein Problem, wenn sie sich auf die Abweichungen vom Referenzgenom beschränkt.

Resümee

Die folgende Tabelle 3 fasst die technischen Optionen neuer genomischer Technologien und Vorschläge für eine angemessene Aufklärung zusammen. Es wird im Folgenden darauf abgehoben, dass es einen Unterschied macht, ob Informationen nur entstehen oder darüber hinaus auch ausgewertet und beurteilt werden.

Tabelle 3: Aufklärungsinhalte in Abhängigkeit vom genomischen Untersuchungsmittel

Methode	Auswertung	Aufklärungsinhalte	Beispiel
Molekulare Karyotypisierung	vollständig	erzielbare Ergebnisse im Rahmen des Untersuchungszwecks und Information über mögliche Feststellung unerwarteter genetischer Eigenschaften	Syndromverdacht
	gefiltert	spezifisch auf erzielbare Ergebnisse im Rahmen des Untersuchungszwecks	Eltern eines Kindes mit Syndromverdacht
WES, WGS	vollständig	erzielbare Ergebnisse im Rahmen des Untersuchungszwecks und Information über mögliche Feststellung unerwarteter genetischer Eigenschaften	Syndromverdacht
	gefiltert	spezifisch auf erzielbare Ergebnisse im Rahmen des Untersuchungszwecks	Locusheterogenität

Tabelle 3 (Fortsetzung): Aufklärungsinhalte in Abhängigkeit vom genomischen Untersuchungsmittel

Methode	Auswertung	Aufklärungsinhalte	Beispiel
Universeller Heterozygotentest	vollständig	erzielbare Ergebnisse im Rahmen des Untersuchungszwecks nach Krankheitskategorien mit Beispielen	„Kingsmore-Test“ (Kingsmore 2012)
	gefiltert	spezifisch auf erzielbare Ergebnisse im Rahmen des Untersuchungszwecks	10 häufigste Krankheiten

Die molekulare Karyotypisierung dient der Suche nach submikroskopisch kleinen Verlusten oder Zugewinnen genomischer Abschnitte. In der Regel ist die Indikation für eine solche Untersuchung die gleiche, wie die für eine vorausgegangene Chromosomenanalyse, die ein unauffälliges Ergebnis erbrachte. Ein Beispiel ist die Untersuchung eines Kindes mit Syndromverdacht (Entwicklungsverzögerung und körperliche Auffälligkeiten). Der Array ist dann vollständig auszuwerten. Aufgeklärt werden muss darüber, dass Informationen erzeugt und beurteilt werden können, die mit dem vermuteten Syndrom nicht in Zusammenhang stehen, wie z. B. intragenische Deletionen in Genen, die mit Krebserkrankungen assoziiert sind. Zur Absicherung der Krankheitsrelevanz einer gefundenen genomischen Veränderung ist es regelmäßig notwendig, die Eltern des Kindes zu untersuchen. Dies kann mit einer anderen Methode oder auch mit dem gleichen Array geschehen. Die Auswertung kann dann auf die beim Kind gefundenen, fraglich krankheitsrelevanten Abschnitte beschränkt („gefiltert“) werden, aber auch nicht ursprünglich nachgefragte Ergebnisse mit Krankheitsrelevanz für die Eltern oder weitere Nachkommen dieser Eltern einschließen. Entsprechend kann und muss vorab spezifisch aufgeklärt werden.

Die vollständige Auswertung einer WES oder WGS ist dann indiziert, wenn es im konkreten Krankheitsfall keine Kenntnisse über Kandidatengene gibt oder diese durch spezifische Untersuchungen ausgeschlossen wurden. Dann gilt das Gleiche wie für den Fall einer vollständigen Auswertung der molekularen Karyotypisierung: es muss über die Möglichkeit aufgeklärt werden, dass Informationen entstehen und beurteilt werden können, die nicht im Zusammenhang mit der eigentlichen Fragestellung stehen. Denn es kann erst dann

ermessen werden, ob eine genetische Veränderung mit der ursprünglichen Fragestellung in einen Zusammenhang zu bringen ist, wenn diese Veränderung ausgewertet wurde.

Wird die WES oder WGS jedoch nur deswegen als Untersuchungstechnik gewählt, weil sie den herkömmlichen Techniken in Bezug auf ihre Effizienz überlegen ist, Kandidatengene für die aufzuklärende Erkrankung aber bekannt sind, dann kann auf diese „gefiltert“ werden. Es sind dann zwar nicht erfragte Informationen entstanden, diese werden jedoch nicht ausgewertet und beurteilt. Entsprechend kann sich die Aufklärung auf die spezifischen Aspekte der Kandidatengene beschränken.

„Universelle“ Heterozygotentests können, wie bereits dargestellt, sowohl für diagnostische Untersuchungen an Betroffenen als auch zur Analyse auf heterozygote Anlageträgerschaften für eine Vielzahl (mehrere hundert) rezessiv vererbbarer Krankheiten angewendet werden. Eine detaillierte Aufklärung über jede erfasste Krankheit kann hier nicht erfolgen, sondern nur an Beispielen darüber aufgeklärt werden, dass Parameter wie Schweregrad, Krankheitsbeginn und Behandelbarkeit unterschiedlich sein können. Dennoch ist es auch in diesen Fällen grundsätzlich möglich zu „filtern“. Beispielsweise könnten nur die gewonnenen Informationen über die zehn häufigsten Erkrankungen ausgewertet und beurteilt werden; über diese hätte vorher jeweils im Detail aufgeklärt werden müssen.

3.3. Ausbildung der Ärzte und verstärkte interdisziplinäre Kooperation mit nicht-ärztlichen Leistungserbringern

Eine breite Anwendung von NGS könnte den bereits bestehenden Trend, klinische Diagnostik durch Labordiagnostik zu ersetzen, weiter vorantreiben. Profunde Kenntnisse in klinischer Anamnese und Untersuchung werden aber notwendiger als zuvor sein, weil die Genotyp-Phänotyp-Beziehungen komplexer werden.

Es ist demnach eine wichtige Aufgabe der ärztlichen Aus-, Weiter- und Fortbildung, Konzepte und Curricula zu entwickeln, die diesem Bedarf Rechnung tragen können. Da alle klinischen Fächer mit solchen Daten konfrontiert werden, erscheint es sinnvoll, diese Kenntnisse und Fähigkeiten bereits im Studium zu vermitteln und in der fachärztlichen Weiter- und Fortbildung zu vertiefen. Die Gründung von „Zentren für seltene Erkrankungen“ im Vorgriff auf den nationalen Aktionsplan für seltene Erkrankungen (www.namse.de) ist dabei ein erster Schritt zur Bündelung der Expertise, die auch einem angemessenen Umgang mit genetischen Daten bei häufigen Erkrankungen zugutekommen kann.

Mit diesen Entwicklungen wachsen die Anforderungen an die ärztliche Aufklärung und die genetische Beratung auch in der Primärversorgung weiter an. Angesichts der Schnelligkeit, mit der neue Erkenntnisse in die Praxis umgesetzt werden dürften, stellen sich hier Herausforderungen insbesondere an die ärztliche Fortbildung.

Resümee

Mit der Verbreitung der neuen Technologien zur genomweiten Analyse nehmen die Bedeutung der Kommunikation genetischer Risiken und ihrer psychosozialen Auswirkungen sowie die Anforderungen an die genetische Beratung zu.

Der kompetenz-basierte Lernzielkatalog der ärztlichen Approbationsordnung sollte überprüft und diesen Erfordernissen angepasst werden. Entsprechendes gilt für die Weiterbildungsordnungen und Fortbildungsangebote für Ärzte.

Die GEKO geht zurzeit davon aus, dass die Anwendung der neuen Technologien im medizinisch-diagnostischen Kontext keine gesetzgeberischen Aktivitäten voraussetzt und auf der Ebene untergesetzlicher Normen (Richtlinien der GEKO, Richtlinien der Bundesärztekammer) zu regeln ist.

APPENDIX A Glossar

Allel	Als Allele werden mögliche Ausprägungen eines Gens (→ <i>Gen</i>) bezeichnet. Bei einem Menschen liegt jedes genetische Merkmal in zwei Kopien vor, deren eine von der Mutter, die andere vom Vater stammt. Diese beiden Zustandsformen eines Gens nennt man mütterliches und väterliches Allel.
Amniozentese	„Fruchtwasseruntersuchung“; Verfahren der vorgeburtlichen Diagnostik, bei dem einer Schwangeren durch Punktieren der Fruchthöhle Fruchtwasser entnommen wird. Die aus dem Fruchtwasser gewonnenen Zellen, die überwiegend von der Eihaut, teilweise auch von der äußeren Haut und den Schleimhäuten des → <i>Fötus</i> stammen, können nach der Entnahme kultiviert und biochemisch, zytogenetisch und molekulargenetisch untersucht werden.
Anamnese	Die Leidensgeschichte eines Patienten aus dessen persönlicher Erfahrung. Die Informationen aus der Anamnese sind der erste Schritt auf dem Weg zu einer Diagnose und dienen als Entscheidungsgrundlage für weitere Untersuchungen.
autosomal-rezessiv	Beim autosomal-rezessiven Erbgang muss ein defektes → <i>Allel</i> auf beiden homologen → <i>Chromosomen</i> vorliegen, damit das Merkmal phänotypisch (→ <i>Phänotyp</i>) in Erscheinung treten kann.
Chorionzottenbiopsie	Verfahren der vorgeburtlichen Diagnostik, bei dem einer Schwangeren mit einer durch die Bauchdecke oder durch die Scheide eingeführten Kanüle Chorionzottengewebe entnommen wird, das fetalen Ursprungs ist und zytogenetisch bzw. molekulargenetisch untersucht werden kann.
chromosomale Imbalancen	Verlust oder Zugewinn von Chromosomensegmenten (→ <i>Chromosomen</i>).
Chromosomen	Aus → <i>DNA</i> und Proteinen aufgebaute Bestandteile innerhalb eines Zellkerns, welche die Erbinformation enthalten und die bei Zellteilungsvorgängen mikroskopisch sichtbar aggregieren. Die Anzahl und Gestalt der Chromosomen ist artspezifisch. Beim Menschen enthält jede Körperzelle 23 Chromosomenpaare: 22 Paare von Autosomen, ein Paar Geschlechtschromosomen, XX oder XY. Keimzellen (Eizellen und Spermien) enthalten die Chromosomen nicht paarweise, sondern jeweils nur ein Exemplar der 22 Autosomen und entweder ein X- oder ein Y-Chromosom.
Chromosomenaberrationen	Lichtmikroskopisch sichtbare strukturelle oder zahlenmäßige Veränderungen der → <i>Chromosomen</i> eines Organismus oder einer Zelle.

Copy number variant	Auch „Copy number variation“= Kopienzahlvariation. Eine Form struktureller Variation des Erbmaterials, die aus Abweichungen der Anzahl der Kopien eines bestimmten → <i>DNA</i> -Abschnittes besteht. Beim Menschen sind mehrere zehntausend solcher Varianten bekannt.
DNA	Desoxyribonukleinsäure, die die chemischen Bausteine der → <i>Chromosomen</i> als Träger der Erbinformation darstellt. Die DNA besteht aus einer Abfolge von chemischen Bausteinen (ca. 3 Milliarden sog. Basen), die in zwei parallelen Strängen angeordnet sind („Doppelhelix“). Die Stränge sind den Regeln der Basenpaarung folgend zueinander komplementär.
DNA-Hybridisierung	Verfahren der Molekulargenetik, bei dem zwei komplementäre → <i>DNA</i> -Einzelstränge zusammengebracht werden, so dass durch Basenpaarungen → <i>DNA</i> -Doppelstränge entstehen.
dominant	Merkmale (→ <i>Allele</i>), die sich, im Unterschied zu → rezessiv vererbten Merkmalen, in der Regel schon dann phänotypisch ausprägen, wenn das Merkmal nur auf einem der elterlichen Chromosomen vorhanden ist.
Embryo	Im medizinischen Sprachgebrauch die Leibesfrucht bis zum Abschluss der Organentwicklung.
epigenetische Phänomene	Vererbare Merkmale, die nicht in der <i>DNA</i> -Sequenz festgelegt sind.
Exom	Die Gesamtheit der Exons (Protein-codierende → <i>DNA</i> -Sequenzen) eines Organismus.
FISH-Analytik	"FISH" = Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung. Eine Methode zum Nachweis von Nukleinsäuren bzw. Nukleinsäureabschnitten in Geweben, Einzelzellen oder Metaphasechromosomen, unter Verwendung von künstlich hergestellten, ihrerseits aus Nukleinsäuren hergestellten und mit Fluoreszenzfarbstoffen markierten "Sonden".
Fötus	Im medizinischen Sprachgebrauch die Leibesfrucht nach Abschluss der Organentwicklung.
Gen	Funktionelle Einheit des → <i>Genoms</i> , welche die genetische Information (→ <i>DNA</i>) für ein Genprodukt enthält. Ein Gen befindet sich an einem bestimmten Ort („Gen-Locus“) auf einem → <i>Chromosom</i> oder im mitochondrialen Genom.
Generic consent	Allgemeine (im Gegensatz zu spezifischer) Zustimmung. Bsp.: Ein Proband könnte der Verwendung seiner → <i>DNA</i> "zu Forschungszwecken" zustimmen ("generic consent") oder nur zur Forschung an bestimmten, festgelegten Erkrankungen ("specific consent").
genetische Untersuchung	Sammelbezeichnung für alle Untersuchungen, die unmittelbar auf den Zweck abzielen, Aufschluss über die genetische Ausstattung eines Menschen zu erhalten.
Genom	Gesamtheit aller genetischen Informationen einer Zelle oder eines Organismus.

genomweite Untersuchungsverfahren	Analysemethoden, mit denen (alle) Erbinformationen des → <i>Genoms</i> gleichzeitig auf qualitative oder quantitative Veränderungen untersucht werden können (→ <i>Molekulare Karyotypisierung</i> , → <i>Sequenzierung</i> des → <i>Exoms</i> oder → <i>Genoms</i>).
Genotyp	Mit dem Begriff Genotyp wird die individuelle Kombination von Erbinformationen bezeichnet, die sich in einem Merkmal (→ <i>Phänotyp</i>) manifestieren können. Der Genotyp ergibt sich aus der Kombination der mütterlichen und väterlichen Erbinformationen (→ <i>Allele</i>).
heterozygot	Mischerbig für ein bestimmtes → <i>Gen</i> , d.h. die beiden → <i>Allele</i> eines Gens sind nicht identisch.
Heterozygotentest	Nachweis des Vorhandenseins der Anlagetragerschaft für ein bestimmtes → <i>rezessives</i> , und damit phänotypisch (→ <i>Phänotyp</i>) nicht erkennbares, → <i>Allel</i> .
homozygot	Reinerbig für ein bestimmtes → <i>Gen</i> , d.h. die beiden → <i>Allele</i> eines Gens sind identisch.
Humangenomprojekt	Das 2003 nach 13 Jahren abgeschlossene Vorhaben des Internationalen Humangenomsequenzierungs-Konsortium, die gesamte → <i>DNA</i> -Sequenz (ca. 3 Mrd. Basen) des Menschen zu ermitteln und als öffentliche Datenbank, die seitdem regelmäßig aktualisiert wird, zur Verfügung zu stellen. Ermöglicht wurde das Humangenomprojekt durch hochauflösende Genkarten, Genbanken, automatisierte → <i>Sequenzierung</i> und leistungsfähige Rechnerprogramme. Auf der Basis dieser Rohsequenz ist die Aufklärung der Funktion bzw. des Zusammenspiels der → <i>Gene</i> sowie die Identifizierung von → <i>DNA</i> -Varianten, die für Erkrankungen prädisponieren, möglich.
Inversion	Drehung eines Chromosomenabschnitts um 180°.
Kandidatengene	Krankheitsassoziierte → <i>Gene</i> ; Bezeichnung für Gene, die pathophysiologisch mit hoher Wahrscheinlichkeit von zentraler Bedeutung für eine Erkrankung sind.
Karyogramm	Ein Karyogramm ist die geordnete Darstellung aller → <i>Chromosomen</i> einer Zelle. Geordnet wird dabei nach morphologischen Gesichtspunkten wie Größe und Zentromerlage.
Locusheterogenität	Mutationen in verschiedenen → <i>Genen</i> führen zu identischen Phänotypen (Krankheiten).
Mikrodeletionssyndrom	Mikrodeletionssyndrome werden durch den kombinierten Verlust benachbarter → <i>Gene</i> verursacht und weisen typischerweise einen charakteristischen → <i>Phänotyp</i> auf (z. B. DiGeorge-Syndrom). Die Deletionen sind zumeist so klein, dass sie mit konventionellen zytogenetischen Methoden nicht darstellbar sind. Ihr Nachweis erfolgt durch → <i>FISH</i> oder → <i>molekulare Karyotypisierung</i> .

Molekulare Karyotypisierung	Auch Array-CGH. Verfahren zur Beurteilung der Anzahl von Abschnitten innerhalb eines menschlichen → <i>Genoms</i> . Durch vergleichende → <i>DNA-Hybridisierung</i> mit einem → <i>Referenzgenom</i> werden Abweichungen von der „normalen“ Anzahl sichtbar gemacht. Die molekulare Karyotypisierung ist eines der → <i>genomweiten Untersuchungsverfahren</i> .
monogen	Von monogen vererbten Krankheitsursachen spricht man, wenn eine Erkrankung auf Veränderungen eines einzigen → <i>Gens</i> zurückzuführen ist.
Mutation	Spontane oder durch Umwelteinflüsse hervorgerufene Veränderung der → <i>DNA-Sequenz</i> .
Next Generation Sequencing (NGS)	Technische Verfahren der Hochdurchsatz-Sequenzierung, die auf der massiven parallelen Sequenzierung von Millionen → <i>DNA-Fragmenten</i> in einem einzigen Ansatz beruhen.
Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD)	Vorgeburtliche genetische Untersuchung, die anhand der Analyse freier fetaler → <i>DNA</i> aus einer mütterlichen Blutprobe gewonnen wird und genetische Eigenschaften des Fötus nachweisen kann.
Penetranz	In der Genetik wird unter Penetranz die prozentuale Wahrscheinlichkeit verstanden, mit der ein bestimmter → <i>Genotyp</i> zur Ausbildung des zugehörigen → <i>Phänotyps</i> führt. Im Zusammenhang mit der Diagnostik → <i>monogener</i> Erkrankungen entspricht der positiv prädiktive Wert der klassischerweise so bezeichneten „Penetranz“. Unter dem positiv prädiktiven Wert ist der Anteil der Personen mit richtig positivem Ergebnis an der Gesamtzahl aller Personen mit positivem Ergebnis zu verstehen.
Phänotyp	Ausprägung eines Merkmals (→ <i>Allel</i>), das durch die Wechselwirkung zwischen der genetischen Information (→ <i>Genotyp</i>) und Umwelteinflüssen entsteht.
Pharmakogenetik	Die Erforschung des Einflusses der menschlichen Variabilität auf die Wirkung von Arzneimitteln und die Anwendung solcher Erkenntnisse in der personalisierten Medizin.
Polyploidie	Das Vorhandensein von mehr als zwei Chromosomensätzen (→ <i>Chromosomen</i>) pro Körperzelle ("Genommutation").
postnatal	Nach der Geburt.
pränatal	Vor der Geburt.
Pränataldiagnostik (PND)	Untersuchungen des ungeborenen Kindes zur Früherkennung von Krankheiten (z. B. vorgeburtliche genetische Untersuchung).

Referenzgenom	Das Referenzgenom ist das Endergebnis des → <i>Humangenomprojekts</i> und beschreibt die gesamten ca. 3 Mrd. Basenpaare des menschlichen Genoms. Das Referenzgenom ermöglicht die Feststellung individueller Abweichungen einzelner Personen oder Personengruppen von diesem „Standard“ und den Vergleich mit den → <i>Genomen</i> anderer Organismen.
rezessiv	Merkmale (→ <i>Allele</i>), die sich, im Unterschied zu → <i>dominant</i> vererbten Merkmalen, in der Regel nur dann phänotypisch ausprägen, wenn das Merkmal von beiden Elternteilen vererbt wurde.
Sensitivität, analytische	Wahrscheinlichkeit, mit der ein Test (genetische Analyse) positiv ausfällt, wenn die Person das Merkmal (die genetische Eigenschaft) aufweist.
Sensitivität, klinische	Wahrscheinlichkeit, mit der ein Test (genetische Untersuchung) positiv ausfällt, wenn die Person das Merkmal (die Erkrankung oder gesundheitliche Störung) aufweist bzw. im Prognosezeitraum ausbildet.
Sequenzierung	Bestimmung der Abfolge der Bausteine der → <i>DNA</i>
SNP	(engl.: single nucleotide polymorphism, „Snip“ ausgesprochen) Varianten einzelner Basenpaare in der menschlichen → <i>DNA</i> .
Spezifität, analytische	Wahrscheinlichkeit, mit der ein Test (genetische Analyse) negativ ausfällt, wenn die Person das Merkmal (die genetische Eigenschaft) nicht aufweist.
Spezifität, klinische	Wahrscheinlichkeit, mit der ein Test (genetische Untersuchung) negativ ausfällt, wenn die Person das Merkmal (die Erkrankung oder gesundheitliche Störung) nicht aufweist bzw. im Prognosezeitraum nicht ausbildet.
Target enrichment	Eine Methode zur Anreicherung von denjenigen Zielsequenzen, die analysiert werden sollen, z. B. → <i>Chromosomen</i> oder Chromosomenabschnitte oder Gruppen von → <i>Genen</i> .
Translokation	Eine Verlagerung von Chromosomenabschnitten (→ <i>Chromosom</i>) oder ganzer Chromosomen an eine regelwidrige Position innerhalb des Chromosomenbestandes („Chromosomenmutation“)
Validität	Gütekriterium für Testverfahren, das beschreibt, wie geeignet Verfahren zur Abbildung eines zu messenden Sachverhalts sind; zur Prüfung der Validität dienen unter anderem Vergleiche mit Messungen anderer Merkmale am gleichen Individuum oder die Prüfung der Vereinbarkeit der Messergebnisse mit dem zugrunde liegenden theoretischen Konstrukt; die Validität wird anhand von → <i>Sensitivität, analytische</i> oder <i>klinische</i> und → <i>Spezifität, analytische</i> oder <i>klinische</i> des Tests beurteilt.
Variable Expressivität	Unterschiedliche phänotypische (→ <i>Phänotyp</i>) Ausprägung ein und desselben → <i>Genotyps</i> bei verschiedenen Trägern dieses Genotyps.

APPENDIX B Dank

Ein besonderer Dank gilt den externen Sachverständigen, die die Arbeitsgruppen der GEKO in inhaltlichen Einzelfragen beraten haben:

- **Prof. Dr. Max P. Baur**
Medizinische Fakultät und Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie, Universität Bonn
- **Prof. Dr. Georg Ertl**
Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz, Universität Würzburg
- **Prof. Dr. Bernhard-Joachim Hackelöer**
em. Chefarzt für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Asklepios Klinik Barmbek der Semmelweis Universität Budapest
- **Prof. Dr. Georg F. Hoffmann**
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Heidelberg
- **PD Dr. Oliver Kagan**
Universitätsfrauenklinik Tübingen
- **Prof. Dr. Constantin von Kaisenberg**
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Hochschule Hannover
- **Prof. Dr. Michael Krawczak**
Institut für Medizinische Informatik und Statistik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
- **Prof. Dr. Heidemarie Neitzel**
Institut für Humangenetik, Charité Berlin
- **Dr. Robin Schwerdtfeger**
Zentrum für Pränatalmedizin und Humangenetik Hannover
- **Prof. Dr. Peter Wiegand**
Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Ulm
- **Uwe Zimmermann**
Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH (DAkkS)

Literatur

- American College of Medical Genetics (2012) Points to Consider in the Clinical Application of Genomic Sequencing.
(URL: http://www.acmg.net/StaticContent/PPG/Clinical_Application_of_Genomic_Sequencing.pdf, zugegriffen am 10.04.2013).
- Ashley EA, Butte AJ, Wheeler MT, Chen R, Klein TE, Dewey FE et al. (2010) Clinical evaluation incorporating a personal genome. *Lancet* 375 (9725): 1525-1535.
(URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2937184/pdf/nihms-221253.pdf>, zugegriffen am 10.04.2013).
- Ashoor G, Syngelaki A, Wang E, Struble C, Oliphant A, Song K et al. (2013) Trisomy 13 detection in the first trimester of pregnancy using a chromosome-selective cell-free DNA analysis method. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41 (1): 21-25.
- Bainbridge MN, Wiszniewski W, Murdock DR, Friedman J, Gonzaga-Jauregui C, Newsham I et al. (2011) Whole-genome sequencing for optimized patient management. *Sci Transl Med* 3 (87): 87re3.
(URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3314311/pdf/nihms364113.pdf>, zugegriffen am 10.04.2013).
- Bell CJ, Dinwiddie DL, Miller NA, Hateley SL, Ganusova EE, Mudge J et al. (2011) Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing. *Sci Transl Med* 3 (65): 65ra4.
- Benn P, Cuckle H, Pergament E (2012) Non-invasive prenatal diagnosis for Down syndrome: the paradigm will shift, but slowly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 39 (2): 127-130.
- Berg JS, Khoury MJ, Evans JP (2011) Deploying whole genome sequencing in clinical practice and public health: meeting the challenge one bin at a time. *Genet Med* 13 (6): 499-504.
- Berg JS, Adams M, Nassar N, Bizon C, Lee K, Schmitt CP et al. (2013) An informatics approach to analyzing the incidentalome. *Genet Med* 15 (1): 36-44.
- Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP et al. (2012) Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol* 119 (5): 890-901.
- Bundesministerium für Gesundheit (2009) Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG). *BGBl Teil I* (50): 2529-2538.
(URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gendg/gesamt.pdf>, zugegriffen am 10.04.2013).
- Canick JA, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Ehrich M, van den Boom D et al. (2012) DNA sequencing of maternal plasma to identify Down syndrome and other trisomies in multiple gestations. *Prenat Diagn* 32 (8): 730-734.
- Cassa CA, Savage SK, Taylor PL, Green RC, McGuire AL, Mandl KD (2012) Disclosing pathogenic genetic variants to research participants: quantifying an emerging ethical responsibility. *Genome Res* 22 (3): 421-428.
(URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3290777/pdf/421.pdf>, zugegriffen am 10.04.2013).

- Chen EZ, Chiu RW, Sun H, Akolekar R, Chan KC, Leung TY et al. (2011) Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing. *PLoS One* 6 (7): e21791.
(URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3130771/pdf/pone.0021791.pdf>,
zugegriffen am 10.04.2013).
- Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC et al. (2011) Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ* 342:c7401 (online publiziert). DOI:10.1136/bmj.c7401
(URL: http://www.bmj.com/highwire/filestream/344005/field_highwire_article_pdf/0/bmj.c7401.full.pdf, zugegriffen am 10.04.2013).
- Christenhusz GM, Devriendt K, Dierickx K (2013) To tell or not to tell? A systematic review of ethical reflections on incidental findings arising in genetics contexts. *Eur J Hum Genet* 21 (3): 248-255.
- Dan S, Wang W, Ren J, Li Y, Hu H, Xu Z et al. (2012) Clinical application of massively parallel sequencing-based prenatal noninvasive fetal trisomy test for trisomies 21 and 18 in 11,105 pregnancies with mixed risk factors. *Prenat Diagn* 32 (13): 1225-1232.
- Durbin RM, Abecasis GR, Altshuler DL, Auton A, Brooks LD, Gibbs RA et al. (2010) A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature* 467 (7319): 1061-1073.
- Eberbach WH (2010) Das neue Gendiagnostikgesetz: Ein Überblick aus juristischer Sicht. *MedR* 28 (3): 155-163.
- Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R et al. (2011) Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol* 204 (3): 205.e1-11.
- Elias S, Annas GJ (1994) Generic consent for genetic screening. *N Engl J Med* 330 (22): 1611-1613.
- European Society of Human Genetics (2012) Whole Genome Sequencing and Analysis and the Challenges for Health Care Professionals: Working Recommendations of the European Society of Human Genetics.
(URL: https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/documents/PPPC/PPPC_WGS_WGA_Recommendations_for_Membership_Consultation_1...pdf, zugegriffen am 10.04.2013).
- Fabsitz RR, McGuire A, Sharp RR, Puggal M, Beskow LM, Biesecker LG et al. (2010) Ethical and practical guidelines for reporting genetic research results to study participants: updated guidelines from a National Heart, Lung, and Blood Institute working group. *Circ Cardiovasc Genet* 3 (6): 574-580.
(URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3090664/pdf/nihms272954.pdf>, zugegriffen am 10.04.2013).
- Held KR, Kähler C, Kerber S, Auber B (2012) Der Stellenwert der „array comparative genomic hybridization“ in der Pränataldiagnostik. *medgen* 24 (2): 108-113.
- Kingsmore S (2012) Comprehensive carrier screening and molecular diagnostic testing for recessive childhood diseases. *PLoS Curr* 4 (online publiziert).
DOI:10.1371/4f9877ab8ffa9
(URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3392137/>, zugegriffen am 10.04.2013).

- Kohane IS, Hsing M, Kong SW (2012) Taxonomizing, sizing, and overcoming the incidentalome. *Genet Med* 14 (4): 399-404.
- Lupski JR, Reid JG, Gonzaga-Jauregui C, Rio Deiros D, Chen DC, Nazareth L et al. (2010) Whole-genome sequencing in a patient with Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *N Engl J Med* 362 (13): 1181-1191.
(URL: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0908094>, zugegriffen am 10.04.2013).
- McGuire AL, Caulfield T, Cho MK (2008) Research ethics and the challenge of whole-genome sequencing. *Nat Rev Genet* 9 (2): 152-156.
(URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2225443/pdf/nihms37936.pdf>, zugegriffen am 10.04.2013).
- Mersy E, Smits LJ, van Winden LA, de Die-Smulders CE, The South-East Netherlands NIPT Consortium, Paulussen AD et al. (2013) Noninvasive detection of fetal trisomy 21: systematic review and report of quality and outcomes of diagnostic accuracy studies performed between 1997 and 2012. *Hum Reprod Update* XX (online publiziert). DOI:10.1093/humupd/dmt001
- Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP et al. (2010) Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 86 (5): 749-764.
- Nicolaidis KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G (2012) Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol* 207 (5): 374.e1-6.
- Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB et al. (2012) Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 207 (2): 137.e1-8.
- Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M et al. (2011) DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: An international clinical validation study. *Genet Med* 13 (11): 913-920.
- Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM et al. (2012) DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med* 14 (3): 296-305.
- PHG Foundation (2011) Next steps in the sequence: The implications of whole genome sequencing for health in the UK - Full Report: PHG Foundation.
(URL: <http://www.phgfoundation.org/file/10363/>, zugegriffen am 10.04.2013).
- PHG Foundation (2013) Managing incidental and pertinent findings from WGS in the 100,000 Genome Project - A discussion paper from the PHG Foundation.
(URL: <http://www.phgfoundation.org/news/13721/>, zugegriffen am 10.04.2013).
- Rittner C, Rittner N (2011) Aktuelle Rechtsfragen des privaten Abstammungsgutachtens. *Rechtsmedizin* 21 (2): 144-148.

- Roach JC, Glusman G, Smit AF, Huff CD, Hubley R, Shannon PT et al. (2010) Analysis of genetic inheritance in a family quartet by whole-genome sequencing. *Science* 328 (5978): 636-639.
(URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3037280/pdf/nihms247436.pdf>,
zugegriffen am 10.04.2013).
- Rudnik-Schöneborn S, Langanke M, Erdmann P, Robiński J (2013) Ethische und rechtliche Aspekte im Umgang mit genetischen Zufallsbefunden – Herausforderungen und Lösungsansätze. *Ethik in der Medizin XX* (online publiziert). DOI:10.1007/s00481-013-0244-x
- Saunders CJ, Miller NA, Soden SE, Dinwiddie DL, Noll A, Alnadi NA et al. (2012) Rapid whole-genome sequencing for genetic disease diagnosis in neonatal intensive care units. *Sci Transl Med* 4 (154): 154ra135.
- Sehnert AJ, Rhees B, Comstock D, de Feo E, Heilek G, Burke J et al. (2011) Optimal detection of fetal chromosomal abnormalities by massively parallel DNA sequencing of cell-free fetal DNA from maternal blood. *Clin Chem* 57 (7): 1042-1049.
- Sikkema-Raddatz B, Sijmons RH (2012) The Use of Arrays to Detect Copy-Number Variations in Clinical Practice. *Hum Mutat* 33 (6): 905.
- Solomon BD, Hadley DW, Pineda-Alvarez DE, Program NCS, Kamat A, Teer JK et al. (2012) Incidental medical information in whole-exome sequencing. *Pediatrics* 129 (6): e1605-1611.
- Sparks AB, Struble CA, Wang ET, Song K, Oliphant A (2012) Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 206 (4): 319.e1-9.