

Genetische Diagnostik und Beratung bei neurologischen Erkrankungen

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Die molekulargenetische Labordiagnostik muss mit dem Angebot einer genetischen Beratung verbunden sein.
- Die molekulargenetische Diagnostik bedarf der ausdrücklichen Einwilligung des Patienten bzw. Ratsuchenden.
- Eine genetische Diagnostik ist bei Minderjährigen in der Regel nur als Differenzialdiagnostik einer bestehenden Symptomatik zur Feststellung einer Erkrankungsursache indiziert.
- Eine Präimplantationsdiagnostik ist in Deutschland, in der Schweiz und Österreich nach derzeit geltendem Recht verboten.

Leitlinien zur molekulargenetischen Diagnostik

(Berufsverband Medizinische Genetik e. V. 1996a)

- Bei der genetischen Diagnostik ist zwischen der Untersuchung von manifest erkrankten Patienten und der präsymptomatischen Diagnostik von Ratsuchenden ohne klinische Krankheitszeichen zu unterscheiden. Letztere stellt zusätzliche Anforderungen, die unten separat aufgeführt sind. Die pränatale Diagnostik ist ein Sonderfall der präsymptomatischen Diagnostik.
- Grundsätzlich gilt, dass eine genetische Diagnostik freiwillig ist und nur nach expliziter Aufklärung mit Einwilligung des Patienten (in der Regel schriftlich) erfolgen darf.
- Die Aufklärung erfolgt über die zu untersuchende Erkrankung, ihren Erbgang und über Implikationen für die Familie. Sie schließt Informationen über mögliche Verlaufsformen der Erkrankung und (fehlende) Therapiemöglichkeiten ein.
- Auch manifest erkrankten Patienten soll vor einer genetischen Diagnostik eine genetische Beratung angeboten werden.
- Die Befundmitteilung muss in einem persönlichen Gespräch von einem hinsichtlich der Erkrankung erfahrenen Arzt erfolgen. Keinesfalls soll ein genetischer Befund schriftlich an den Patienten versandt oder ihm fernmündlich mitgeteilt werden.
- Familienangehörige dürfen nur auf Wunsch des Patienten einbezogen werden. Wenn aber davon auszugehen ist, dass bei einem Verwandten eine ernste Gefahr der Erkrankung besteht, so ist in Österreich der die genetische Diagnostik veranlassende Arzt dazu angehalten, der untersuchten Person zu empfehlen, ihren möglicherweise betroffenen Verwandten zu einer humangenetischen Untersuchung oder Beratung zu raten.
- In Österreich dürfen genetische Untersuchungen (der Keimbahn), sowohl was die Differenzialdiagnostik manifest Erkrankter als auch die präsymptomatische Diagnostik betrifft, nur von Fachärzten aus dem jeweiligen Indikationsgebiet bzw. von einem Facharzt für Humangenetik veranlasst werden.

*Die sonst für die Leitlinien üblichen Definitionen von Evidenzstärke sind auf die vorliegende Leitlinie nicht anwendbar, so dass auf entsprechende Angaben verzichtet wurde.

Genetische Beratung

(Berufsverband Medizinische Genetik e. V. 1996)

- Die genetische Beratung hat das Ziel, dem Ratsuchenden zu helfen, medizinisch-genetische Fakten zu verstehen, Entscheidungsalternativen zu bedenken und eine individuelle Entscheidung zu fällen.
- Eine genetische Beratung erfolgt auf der Basis einer umfassenden Eigen- und Familienanamnese und in Kenntnis der vorliegenden medizinischen Untersuchungsbefunde.
- Bei Bedarf werden wiederholte Gespräche angeboten. Der Berater soll sich rückversichern, dass der Ratsuchende alle wichtigen Fakten verstanden hat.
- Zur genetischen Beratung gehören eine schriftliche gutachterliche Stellungnahme und eine schriftliche Zusammenfassung für den Ratsuchenden, in der die wichtigsten Informationen allgemein verständlich zusammengefasst sind.
- Die Beratung erfolgt nicht-direktiv und personenzentriert. Ziel muss eine umfassende Informiertheit des Patienten als Basis für eine freie Entscheidung sein.

Genetische Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen

(Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik e. V. 2000a)

- Bei Minderjährigen ist eine molekulargenetische Diagnostik nur zur differenzialdiagnostischen Abklärung einer manifest bestehenden klinischen Symptomatik indiziert.
- Diese Beschränkung dient dem Schutz der individuellen Entscheidungsautonomie des Kindes und gilt in Deutschland auch dann, wenn die Eltern eine prädiktive Testung ausdrücklich wünschen. In Österreich ist die prädiktive Diagnostik bei Minderjährigen laut Gentechnikgesetz möglich, wenn ein Erziehungsberechtigter die schriftliche Einwilligung erteilt (Satzinger 2006).
- Ausnahmen sind nur dann zu sehen, wenn mit der Testung die Möglichkeit für medizinische Maßnahmen zur Prävention einhergehen bzw. Interventionsmöglichkeiten eröffnet werden.
- Eine Untersuchung des Überträgerstatus für eine autosomal rezessive Erkrankung sollte bei Minderjährigen nicht durchgeführt werden. Für weitere Fragen in diesem Zusammenhang wird auf die Stellungnahme der Gesellschaft für Humangenetik zur genetischen Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen verwiesen (Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik e. V. 2000a).

Postnatale prädiktive genetische Diagnostik

(Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik e. V. 2000b)

- Unter prädiktiver genetischer Diagnostik versteht man die genetische Untersuchung eines gesunden Menschen auf Anlagen, die zu einer Erkrankung im späteren Leben prädisponieren.
- Eine prädiktive genetische Diagnostik darf nur nach einer genetischen Beratung eingeleitet werden. Der Ratsuchende ist auf Vor- und Nachteile sowie die psychologische Belastung hinzuweisen, die mit der Kenntnis des Untersuchungsbefundes einhergehen können. Ferner ist er über das komplexe Erscheinungsbild der Erkrankung und womöglich fehlende Therapieoptionen zu informieren.

- Im Rahmen der genetischen Beratung muss Hilfe bei der Bewältigung bestehender bzw. durch die genetische Diagnostik neu entstandener Probleme angeboten werden. Daher ist sowohl eine Beratung vor der genetischen Diagnostik erforderlich als auch eine Beratung nach der Testdurchführung anzubieten.
- Im Rahmen der genetischen Diagnostik wird eine psychotherapeutische Begleitung angeboten. Diese soll helfen, sich bei Unsicherheit zunächst für oder gegen einen Test zu entscheiden und bei Bedarf psychotherapeutische Unterstützung zu erhalten.
- Der Ratsuchende ist auf potenzielle Nachteile hinzuweisen, die ihm durch eine präsymptomatische genetische Diagnostik bei dem Abschluss privater Versicherungen entstehen können (s. u.).
- Zwischen dem Aufklärungsgespräch und der Blutabnahme für die Diagnostik liegt in der Regel eine Bedenkzeit von mindestens einem Monat, möglichst länger. Der Ratsuchende kann bis zur Befundmitteilung den Diagnostikprozess ohne Nachteile für sich und ohne explizite Begründung jederzeit abbrechen. Er kann auch seine DNA-Probe zurückfordern.
- Während der Wochen, die die genetische Diagnostik in Anspruch nimmt, sollte der Patient mindestens eine Person haben, der er sich anvertraut und die ihn zu weiteren Gesprächen und zur Befundmitteilung begleitet.
- Der Patient ist darüber aufzuklären, dass er den Prozess der genetischen Diagnostik jederzeit abbrechen kann, ggf. auch noch unmittelbar vor der Befundmitteilung. Die genetische Information wird dann für niemanden zugänglich sein.
- Die Befundmitteilung muss in einem persönlichen Gespräch von einem mit der Erkrankung erfahrenen Arzt erfolgen. Keinesfalls soll ein genetischer Befund schriftlich an den Patienten versandt oder ihm fernmündlich mitgeteilt werden.
- Familienangehörige dürfen nur auf Wunsch des Patienten einbezogen werden.
- Bei Minderjährigen ist eine prädiktive Diagnostik nur bei therapeutischer, präventiver Konsequenz zulässig (s. o.).
- International oder national geltende Richtlinien zur Durchführung prädiktiver genetischer Tests wie z. B. die Richtlinien für molekulargenetische Untersuchungen bezüglich Morbus Huntington (Canella et al. 2001, Tibben 2007, International Huntington Association [IHA] and the World Federation of Neurology [WFN] Research Group on Huntington's Chorea 1994) sind einzuhalten.

Pränatale genetische Diagnostik

(Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik e. V. und Berufsverband Medizinische Genetik e. V. 1993)

- Die pränatale Diagnostik stellt einen Sonderfall der prädiktiven Diagnostik dar, weil die Gewinnung embryonaler bzw. fetaler Zellen mit Risiken für Mutter und Kind verbunden sind.
- Eine pränatale Diagnostik sollte nur angeboten werden, wenn vom Ergebnis der Untersuchung die Entscheidung für oder gegen einen Schwangerschaftsabbruch abhängt.
- Insofern stellt die pränatale Diagnostik in besonderem Maße eine individuelle Entscheidung mit großem Konfliktpotenzial dar.
- Der Arzt hat eine grundsätzlich schützende Haltung gegenüber dem ungeborenen Leben einzunehmen. Es wird aber anerkannt, dass eine nicht behebbare Erkrankung des Kindes für die Schwangere so schwer wiegen kann, dass von ihr die Fortsetzung der Schwangerschaft nicht verlangt werden kann. Keinesfalls darf der Arzt aus seiner Bewertung der medizinischen Fakten dem Ungeborenen den Lebenswert absprechen. Vielmehr sind die Belange des ungeborenen

Kindes und die der Schwangeren so in die Beratung einzubeziehen, dass die individuelle Entscheidung trotz ihrer Konflikthaftigkeit für die Schwangere tragbar ist.

- Eine pränatale genetische Diagnostik sollte nur nach einer genetischen Beratung erfolgen. Bei dieser gelten jedoch nicht die Bedenkzeiten, die sonst für die präsymptomatische Diagnostik empfohlen werden. Vielmehr ist in diesem Fall ein möglichst schneller Ablauf der genetischen Diagnostik anzustreben.

Präimplantationsdiagnostik

(Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik e. V. 1995)

- Unter einer Präimplantationsdiagnostik versteht man die gezielte genetische Diagnostik an einzelnen embryonalen Zellen nach einer künstlichen Befruchtung vor einer Implantation des Embryos.
- Eine Selektion von Embryonen nach genetischen Merkmalen ist in Deutschland und in der Schweiz verboten.
- In Österreich ist allerdings die genetische Analyse des (unbefruchteten) Polkörpers erlaubt (Polkörperchendiagnostik) und wird auch auf wissenschaftlicher Basis durchgeführt (Bioethikkommission beim Bundeskanzleramt 2004).

Versicherungstechnische Aspekte genetischer Diagnostik

- Vor dem Abschluss privater Versicherungen müssen die Ergebnisse einer (prädiktiven) genetischen Diagnostik in Deutschland – so wie Vorerkrankungen – angegeben werden, wenn die Versicherung dies verlangt. Andernfalls ist die Versicherung im Versicherungsfall möglicherweise nicht zur Leistungserbringung verpflichtet. Dies betrifft insbesondere den Abschluss von privaten Kranken- oder Pflegeversicherungen sowie von Berufsunfähigkeits- und Lebensversicherungen. Eine familiäre Belastung mit einer erblichen Erkrankung muss nicht angegeben werden, wenn für den Versicherungsnehmer bisher keine Diagnostik erfolgte. Daher sollte die Reihenfolge zwischen präsymptomatischer Diagnostik und Versicherungsabschluss sorgfältig geprüft werden.
- Von Seiten der Lebensversicherungswirtschaft besteht in Deutschland zum Zeitpunkt der Drucklegung ein Moratorium, demzufolge die Durchführung von Gentests nicht zur Voraussetzung von Lebensversicherungsabschlüssen gemacht wird. In diesem Moratorium verzichtet die Lebensversicherungswirtschaft darüber hinaus auf die explizite Nachfrage nach Ergebnissen etwaiger Gentests vor Vertragsabschlüssen für Lebensversicherungen, auch wenn die Gesetzeslage dies zulässt (Gesamtverband der Deutschen Versicherungswirtschaft e. V. [GDV] und Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. [GfH] 1999).
- In der Schweiz (Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen [GUMG]) darf niemand wegen seines Erbgutes diskriminiert werden. Versicherungseinrichtungen dürfen von der antragstellenden Person die Offenlegung von Ergebnissen aus früheren präsymptomatischen oder pränatalen genetischen Untersuchungen oder Untersuchungen zur Familienplanung nur in Ausnahmen verlangen (so z. B. bei einer Lebensversicherung mit einer Versicherungssumme von mehr als 400000 Franken oder bei einer freiwilligen Invaliditätsversicherung mit einer Jahresrente von mehr als 40000 Franken).
- In Österreich ist es Versicherern (und Arbeitgebern) generell verboten, Ergebnisse von

genetischen Analysen von Versicherungswerbern (Arbeitnehmern oder Arbeitssuchenden) zu erheben, zu verlangen, anzunehmen oder sonst zu verwerten.

Datenschutz und Dokumentation

- Wie bei allen medizinischen Daten sind die bei genetischen Analysen gewonnenen personenbezogenen Daten entsprechend vertraulich zu halten. Zu beachten ist, dass der untersuchten Person auf deren Verlangen hin Einsicht in die sie betreffenden Daten zu gewähren ist.
- In Österreich dürfen Ergebnisse einer genetischen Untersuchung von manifest Erkrankten oder präsymptomatisch getesteten Personen (sofern die Möglichkeit einer Therapie für die Erkrankung besteht) nur dann auf herkömmliche Weise automationsunterstützt (d. h. mithilfe von EDV-Systemen) in Krankengeschichten und Arztbriefen dokumentiert werden, wenn der Patient dem nicht schriftlich widersprochen hat. Der Patient ist in jedem Fall auf die Möglichkeit eines solchen Widerspruches hinzuweisen. Bei der Testung präsymptomatischer Personen im Falle von Erkrankungen ohne Prophylaxe und Therapie sowie bei Widerspruch des Patienten zur herkömmlichen Dokumentation sind Untersuchungsergebnisse gesondert von anderen Datenarten aufzubewahren bzw. dürfen automationsunterstützt nur dann verarbeitet werden, wenn sichergestellt ist, dass der Zugriff nur unmittelbar betroffenen Personen innerhalb der Krankenanstalt ermöglicht ist.

Praktisches Vorgehen

Wo finde ich eine humangenetische Beratungsstelle?

Eine Liste humangenetischer Beratungsstellen wird von der Gesellschaft für Humangenetik e. V. auf folgender Homepage geführt: <http://www.gfhev.de/de/beratungsstellen/beratungsstellen.php>

Wo erhalte ich eine genetische Diagnostik für welche Erkrankung?

Der Bundesverband Deutscher Humangenetiker stellt eine Datenbank der Anbieter für genetische Diagnostik zur Verfügung. In dieser kann gezielt nach Labors gesucht werden, die die genetische Diagnostik für eine spezielle Erkrankung anbieten. Die Informationen finden sich auf folgender Homepage:

- für Deutschland: <http://www.hggn.org/>
- für Österreich: <http://www.oegh.at/diagnostik.html>
- für die Schweiz: http://www.ssgm.ch/sections/Clingen/clinical_genetics.htm

Welches Röhrchen muss ich wie verschicken?

Für die molekulargenetische Diagnostik wird in der Regel EDTA-Blut verwendet. Um eine unabhängige Probe für Kontrolluntersuchungen zur Verfügung zu haben, sollten in der Regel 2 EDTA-Röhrchen abgenommen werden. Meist ist die Zusendung von 2 10-ml-Röhrchen erwünscht. Bei Kindern und in Einzelfällen, die mit dem Untersuchungslabor abgesprochen werden sollten, sind aber auch kleinere Volumina ausreichend. Nach Absprache mit dem untersuchenden Labor sind auch andere Gewebe wie Wangenabstrich, Fibroblasten oder Biopsiematerial grundsätzlich für die Diagnostik einsetzbar. Das Blut sollte unverzüglich nach der Abnahme mit der normalen Post an das Diagnostiklabor versandt werden. Kühlung oder ein Kurier sind in der Regel nicht erforderlich.

Wo finde ich eine Vorlage für die Einverständniserklärung?

Einverständniserklärungen und Untersuchungsaufträge werden meist auf der Homepage von genetischen Diagnostiklaboratorien angeboten. Ansonsten kann aber auch eine formlose Aufklärung erfolgen, die die zu untersuchende Erkrankung erwähnen sollte.

Expertengruppe

Prof. Dr. J. M. Burgunder, Neurologische Klinik, Universität Bern, Schweiz

Prof. Dr. M. Dichgans, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Großhadern, München

Dr. A. Rieß, Medizinische Genetik, Universität Tübingen

Prof. Dr. A. Rolfs, Neurologische Klinik, Universität Rostock

Prof. Dr. L. Schöls, Neurologische Klinik, Universität Tübingen

Univ-Prof. Dr. F. Zimprich, Neurologische Klinik, Universität Wien, Österreich

Federführend: *Prof. Dr. Ludger Schöls, Neurologische Klinik und Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Universität Tübingen*

E-Mail: ludger.schoels@uni-tuebingen.de

Literatur

Berufsverband Medizinische Genetik e. V. Leitlinien zur molekulargenetischen Labordiagnostik. Medgen 1996a;8(3):4.

Berufsverband Medizinische Genetik e. V. Leitlinien zur genetischen Beratung. Medgen 1996b;8(3):1– 2.

Bioethikkommission beim Bundeskanzleramt: Bericht über die Präimplantationsdiagnostik, 2004;
http://www.bundeskanzleramt.at/2004/11/25/bid_bericht_endfassung.pdf.

Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) <http://www.admin.ch/ch/d/ff/2004/5483.pdf>.

Cannella M, Simonelli M, D'Alessio C, et al. Presymptomatic tests in Huntington's disease and dominant ataxias. *Neurol Sci* 2001;22(1):55– 56.

Gesamtverband der Deutschen Versicherungswirtschaft e. V. (GDV) und Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH). Gedankenaustausch zum Thema Lebensversicherung und Genetik. *Medgen* 1999;11:47.

International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology* 1994;44(8):1533– 1536.

Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik e. V. Stellungnahme zur Präimplantationsdiagnostik. *Medgen* 1995;7:420.

Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik e. V. Stellungnahme zur genetischen Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen. *Medgen* 2000a;12:376.

Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik e. V. Stellungnahme zur postnatalen prädiktiven genetischen Diagnostik. *Medgen* 2000b;12:376– 377.

Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik e. V. und Berufsverband Medizinische Genetik e. V. Stellungnahme zur vorgeburtlichen Diagnostik und zum Schwangerschaftsabbruch. *Medgen* 1993;5:176.

Satzinger G. Genetische Analysen – Die Rechtslage in Österreich. *J Neurol Neurochir Psychiat* 2006;7(4):4– 18.

Tibben A. Predictive testing for Huntington's disease. *Brain Res Bull* 2007;72(2– 3):165– 171.