

**Diplomarbeit**

**Das österreichische Gentechnikgesetz aus medizinischer  
Perspektive und im Vergleich zum deutschen  
Gendiagnostikgesetz mit Anmerkungen zur  
amerikanischen Rechtslage**

eingereicht von

**Hatice Karatas**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin**

unter der Anleitung von Betreuer

**Ao.Univ.-Prof. Mag. Dr.med.univ. Thomas Wagner**

Graz, den 27.04.2023

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 27. April 2023*

*Hatice Karatas eh.*

## **Danksagungen**

Hiermit möchte ich mich bei Herrn Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. med. univ. MA Thomas Wagner für die Betreuung und Ermöglichung dieser Arbeit bedanken. Unter seiner Leitung ist es mir gelungen diese Diplomarbeit zu verfassen.

Zudem möchte ich ganz besonders meinen Eltern Metin und Nurcan Karatas danken, die mir im Studium ihre uneingeschränkte Unterstützung gegeben haben. Auch bedanken möchte ich mich selbstverständlich bei meinen jüngeren Geschwistern Tugce Dalkiran und Cengizhan Karatas, die mich in den schwierigsten Zeiten meines Studiums nicht allein gelassen haben.

Ein besonderer Dank geht an meinen Großvater Memduh Karatas (\*12.10.1946 in Kayseri, Tomarza †02.12.2021 in Stuttgart). Er war nicht nur ein Großvater, sondern auch ein Teilzeitvater für mich. Einer seiner größten Wünsche war es meinen Abschluss mitzuerleben. Er war vor allem am Ende meines Studiums die größte Motivation für mich.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Großeltern Döndü Karatas, İlhan Karatas und Kemal Karatas bedanken, die ihren Glauben an mich nie verloren haben und mich mit all ihren Möglichkeiten grenzenlos unterstützt haben.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG.....</b>	<b>I</b>
<b>GLOSSAR.....</b>	<b>III</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>V</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>VII</b>
<b>1 EINFÜHRUNG IN DIE GESETZLICHE REGELUNG DER HUMANGENETISCHEN DIAGNOSTIK.....</b>	<b>1</b>
1.1 Stand der Wissenschaft und Technik in Bezug auf die Humangenetik:.....	1
1.2 Grundlagen der Gesetzesentwürfe.....	1
<b>2 EINFÜHRUNG IN DAS ÖSTERREICHISCHE UND DEUTSCHE GESETZ UND DER UNTERSCHIED ZU DEN USA.....</b>	<b>4</b>
2.1 Österreichisches Gentechnikgesetz.....	4
2.2 Deutsches Gendiagnostikgesetz.....	5
2.3 Gesetzliche Regelungen in den USA.....	6
<b>3 MEDIZINISCHE HINTERGRÜNDE.....</b>	<b>6</b>
3.1 Grundlagen der Humangenetik.....	6
3.2 Vererbung.....	7
3.2.1 Merkmalseigenschaften und -ausprägung.....	8
3.2.1.1 Der Genotyp.....	8
3.2.1.2 Dominanz und Rezessivität.....	8
3.2.1.3 Der Phänotyp.....	9
3.2.2 Klassische und spezielle Vererbungsformen.....	10
3.2.2.1 Monogene Vererbung:.....	10
3.2.2.2 Polygene/multifaktorielle Vererbung.....	13
3.2.2.3 Mitochondriale Vererbung.....	14
3.2.3 Weitere Mechanismen und Begriffe der Merkmalsausprägung.....	14

<b>3.3</b>	<b>Mutationen.....</b>	<b>16</b>
3.3.1	Mutationsarten.....	17
3.3.2	Spezielle Mutationspathomechanismen.....	23
3.3.2.1	Epigenetik und Genomic Imprinting.....	23
3.3.2.2	Dynamische Mutationen.....	24
<b>3.4</b>	<b>Diagnostik.....</b>	<b>25</b>
3.4.1	Zytogenetische und molekular-zytogenetische Methoden.....	25
3.4.1.1	Karyotypisierung.....	25
3.4.1.2	Fluoreszenz in-Situ Hybridization.....	26
3.4.1.3	Comparative Genomic Hybridization.....	26
3.4.1.4	Array-CGH.....	27
3.4.2	Molekulargenetische Analysen.....	28
3.4.3	Exkurs: Major Histocompatibility Complex (MHC).....	30
3.4.4	Weitere Gentests.....	32
3.4.5	Direct-to-Consumer Gene-Testing.....	32
3.4.6	Anwendung von Gendiagnostik in der Humanmedizin.....	33
3.4.6.1	Präimplantationsdiagnostik.....	33
3.4.6.2	Pränataldiagnostik.....	34
3.4.6.3	Genetische Untersuchungen nach der Geburt.....	35
<b>4</b>	<b>ANWENDUNG DER GESETZE AM MENSCHEN ZU MEDIZINISCHEN ZWECKEN IM DIREKTEN VERGLEICH.....</b>	<b>35</b>
<b>4.1</b>	<b>Indikationen zur genetischen Untersuchung.....</b>	<b>35</b>
4.1.1	Fallbeispiel 1.....	43
<b>4.2</b>	<b>Nicht einwilligungsfähige Patienten.....</b>	<b>46</b>
4.2.1	Fallbeispiel 2.....	48
<b>4.3</b>	<b>Genetische Untersuchungen in der Schwangerschaft.....</b>	<b>49</b>
<b>4.4</b>	<b>Neugeborenen Screening.....</b>	<b>50</b>
<b>5</b>	<b>HUMANGENETISCHE BERATUNG.....</b>	<b>51</b>

<b>5.1</b>	<b>Informed Consent.....</b>	<b>52</b>
<b>5.2</b>	<b>Nicht-Direktivität.....</b>	<b>55</b>
<b>5.3</b>	<b>Recht auf Nicht-Wissen.....</b>	<b>55</b>
<b>5.4</b>	<b>Drittbezug.....</b>	<b>56</b>
<b>6</b>	<b>RESÜMEE &amp; CONCLUSIO.....</b>	<b>56</b>
	<b>ANHANG.....</b>	<b>62</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>64</b>

## Abkürzungen und deren Erklärung

6-TGN	Azathioprin-derived-6-thioguanin Nukleotide
Abs.	Absatz
BRCA-1	Breast Cancer 1
CCD	Charged-coupled Device
cffDNA	zellfreie fetale DNA
CGH	Comparative Genomic Hybridization
CGS	Contiguous Gene Syndrome
CMS	Centers of Medicare and Medicaid Services
CNP	Copy Number Polymorphisms
CNV	Copy Number Variants
dBGB	deutsches Bürgergesetzbuch
ddNTP	Didesoxyribonukleotide- Triphosphate
dGG	deutsches Grundgesetz
DNA	Desoxyribose Nucleic Acid
DSGVO	Datenschutz-Grundverordnung der EU
dStGB	deutsches Strafgesetzbuch
DTC	Direct-to-Consumer
E.coli	Escheria Coli
EschG	Embryonenschutzgesetz
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluorescence in-Situ Hybridization
FmedG	Fortpflanzungsmedizin Gesetz
GEKO	Gendiagnostikkommission
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GINA	Genetic Information Non-Discrimination Act
GTG	Gentechnikgesetz
GVO	Genetisch veränderte Organismen
GWAS	Genome Wide Association Studies
Hb-AS	Hämoglobin AS
HFE	High FE

HGP	Human Genome Project
HLA	Humane Leukozytenantigene
i.S.d.	im Sinne des
i.S.v.	im Sinne von
kb	Kilobase
LOH	Loss of Heterozygosity
Lt.	Laut
Mb	Megabase
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMS	Mikrodeletions- und Mikroduplikationssyndrome
mRNA	messenger Ribonucleic Acid
NIPS	Non-invasive prenatal screening
NIPT	Non-invasive prenatal testing
Nr.	Nummer
öABGB	österreichisches Allgemeinbürgerliches Gesetzbuch
PCR	Polymerase Chain Reaction
PID	Präimplantationsdiagnostik
SNP	Single Nucleotid Polymorphisms
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
TNF	Tumor Nekrose Faktor
TPMT	Thiopurin-S-Methyltransferase
u.a.	unter anderem
USA	United States of America
v.a.	vor allem
v.v.	vice versa
WES	Whole Exome Sequencing
WGS	Whole Genome Sequencing
Z.	Zeile
z.B.	zum Beispiel

## **Glossar**

Assoziation: Assoziation beschreibt den relativen Zusammenhang zweier voneinander abhängigen Variablen (Variable 1= Mutation, Variable 2= Ausprägung) zueinander. Also wie hoch die relative Wahrscheinlichkeit der Erkrankung bei Nicht-Trägern\*innen der Mutation ist gegenüber denen die Träger\*innen sind.

Epigenetik: Die Epigenetik beschreibt Veränderungen des Phänotyps unabhängig von Veränderungen im Genotyp. Sie beschreibt die Wechselwirkungen zwischen der Funktion des Gens und der Umwelt miteinander. Sie baut auf die Humangenetik auf und ist keine selbstständige Wissenschaft.

Expressivität: Die Expressivität beschreibt die Polymorphie einer Mutationserkrankung. Sie kann für dieselbe Mutation variabel sein. Manifestiert sich dieselbe Mutation bei einer Person milder als bei einer anderen oder in anderen Organen, so spricht man von der variablen Expressivität dieser Mutationserkrankung.

Genomic Imprinting: ist ein Genregulationsmechanismus, der von den Eltern an die Kinder vererbt wird. Verschiedene Modifikationsprozesse können sich auf Gene auswirken und diese entweder in der Expression verstärken oder vermindern.

Genotyp: Der Genotyp ist definitionsgemäß „die Gesamtheit der genetischen Information im Menschen“. Der Begriff wird aber im engsten Sinn im Rahmen der Vererbung für die Kombination der Allele an einem bestimmten Genlocus verwendet.

Kausalität: Die Kausalität beschreibt, wie die Veränderung einer Variablen die andere absolut beeinflusst. Das bedeutet, dass die Veränderung einer Variablen zu einer direkten Veränderung der anderen führt.

Penetranz: Die Penetranz gibt relativ an wie viele Personen, bei denen im Genotyp die Mutation nachweisbar ist, auch tatsächlich phänotypisch auffällig werden.

Phänotyp: Der Phänotyp ist das menschliche Erscheinungsbild, welches abhängig von Genotyp-Konstellationen ist.

Prädiktiv: Prädiktiv beschreibt die relative Vorhersagung eines bestimmten Ereignisses. Die prädiktive Medizin befasst sich mit der Kalkulation und der Vorhersagung des individuellen Risikos für das Ausbrechen einer bestimmten Erkrankung in der Lebensdauer einer Person.

Prädisposition: Eine Prädisposition beschreibt in der Genetik die Empfänglichkeit einer Person für eine bestimmte Erkrankung in Abhängigkeit der genetischen Anlage. Sie wird auch häufig genetische Suszeptibilität genannt.

## **Zusammenfassung**

Die Humangenetik ist ein Teilgebiet der Genetik und beschäftigt sich mit der Vererbungslehre des Menschen. Sie stellt sich den Herausforderungen bezüglich der Komplexität und Vielfältigkeit der Mutations- und Vererbungsvorgänge in der menschlichen DNA und befasst sich sowohl mit der Gendiagnostik als auch mit der Entstehung von Erbkrankheiten.

Die Forschungsergebnisse aus dem 19. und 20. Jahrhundert führten zu Erkenntnissen über die Krankheitsentstehung und hereditäre Merkmalsausprägung. Im Laufe der Jahrhundertwende gelang es der Technik den wissenschaftlichen Fortschritt zu überholen und das gesamte Erbgut des Menschen zu entschlüsseln.

Die präzisere Detektion von genetischen Mutationen liefert Daten über die DNA-Konstellation, jedoch folgt weder Vererbung noch die Mutationsentstehung einer einheitlichen Regel. Deshalb ist die Interpretation in der Praxis um ein Vielfaches schwerer als die Sicherstellung der Mutation in einem DNA-Abschnitt.

Weshalb nicht jede Mutation eine direkte Kausalität zu einer Erkrankung aufweist und wieso einfache mathematische Wahrscheinlichkeitsberechnungen nicht auf die Genetik übertragbar sind, wird deutlicher je mehr Faktoren die Krankheitsentstehung beeinflussen.

Neben dieser Interpretationsschwierigkeiten und der Erkenntnis, dass die DNA für jedes Individuum einzigartig ist, ist es von Nöten den Umgang mit dem genetischen Material rechtlich festzulegen.

Zum Schutz der einzelnen Personen und zur qualitativen Verbesserung der genetischen Interpretation wurden in verschiedenen Ländern unterschiedliche Gesetze entworfen und erlassen.

In dieser Literaturrecherche liegt der Fokus auf den europäischen Ländern Österreich und Deutschland. Beide Nationen haben Gesetze erlassen, die sich in einigen Aspekten ähneln und in anderen unterscheiden.

Zur Verdeutlichung von Unterschieden im Umgang mit der genetischen Information im internationalen Raum außerhalb der EU, wird in relevanten Abschnitten Bezug auf die Gesetzeslage in den USA genommen.

Zum besseren Verständnis der Komplexität des Fachgebiets der Humangenetik um damit einhergehend die erlassenen Gesetze aus der Sicht des Anwenders sowohl juristisch als auch medizinisch interpretieren zu können, wurde die Arbeit so ausgelegt, dass ein

Grundverständnis für die Humangenetik erarbeitet wird und darauf aufbauend die Gesetzestexte zur Anwendung in der Praxis analysiert werden.

## **Abstract**

Human genetics is a branch of genetics that deals with the principles of inheritance in humans. It addresses the challenges related to the complexity and diversity of mutations and inheritance processes in human DNA and deals with both gene diagnostics and the development of hereditary diseases.

Research results from the 19th and 20th centuries led to insights into disease development and hereditary traits expression. During the turn of the century, technology succeeded in overtaking scientific progress and decoding the entire human genome.

While the more precise detection of genetic mutations provides information about DNA configuration, but neither inheritance nor mutation formation follows a uniform rule. Therefore, interpretation in practice is much more difficult than verifying a mutation in a DNA segment. This is because not every mutation has a direct causality to a disease, and simple mathematical probability calculations are not transferable easily to genetics. This becomes clearer the more factors influence disease development.

In addition to these interpretational challenges and the realization that DNA is unique for everyone, it is necessary to establish legal guidelines for handling genetic material to protect individuals and improve the quality of genetic interpretation. Different countries have drafted and enacted various laws for this purpose.

This literature review focuses on the European countries Austria and Germany, which have enacted laws that are similar in some respects and different in others. Relevant sections also refer to the legal situation in the United States to illustrate differences in handling genetic information outside the EU.

For a better understanding of the complexity on the field of human genetics and interpret the enacted laws from both legally and medically user perspectives, the work is designed to provide a basic understanding of human genetics followed by an analysis of the laws for application in practice.

# **1 Einführung in die gesetzliche Regelung der humangenetischen Diagnostik**

## **1.1 Stand der Wissenschaft und Technik in Bezug auf die Humangenetik:**

Durch die wissenschaftlichen und technischen Erfolge seit Mitte des 20. Jahrhunderts wurde das Spektrum der genetischen Analysen deutlich erweitert.

Die Kluft zwischen der technischen Erweiterung und der wissenschaftlichen Erkenntnisse wird durch die Faktoren die im Abschnitt „medizinische Hintergründe“ aufgeführt werden in der Neuzeit immer größer.

Während die neuesten Techniken bezüglich der Sequenziermethoden durchaus in der Lage sind das gesamte Genom zu entschlüsseln, können die wissenschaftlichen Fortschritte nicht mithalten.

Die wissenschaftliche Interpretation der technischen Daten ist zum heutigen Zeitpunkt nicht eindeutig möglich. Ursächlich dafür ist, dass es den Forschern noch nicht gelungen ist die Komplexität der Krankheitsentstehung im Zusammenhang mit der Epigenetik und den Pathomechanismen der Mutationsausprägung vollkommen zu verstehen.

Die Genetik folgt keinen bestimmten Regeln, weshalb die Technik heutzutage fortschrittlicher ist als die Wissenschaft auf diesem Gebiet.(1)

## **1.2 Grundlagen der Gesetzesentwürfe**

Die DNA des Menschen ist bis auf eine Ausnahme nach dem heutigen Stand der Wissenschaft und Technik für jeden einzelnen einzigartig. Sie wird von unseren biologischen Erzeugern vererbt und ist nur im Falle eineiiger Zwillinge bei der Befruchtung identisch. Doch selbst eineiige Zwillinge unterscheiden sich teilweise in ihren DNA-Sequenzen. Nicht durch die Heredität, sondern durch Spontanmutationen oder durch exogene Faktoren können sich die Erbmaterialien im Laufe der Embryonalentwicklung differenzieren.(2)

Die Fortschritte in der Forschung und Wissenschaft im Rahmen der Humangenetik benötigt den Eingriff in die menschliche DNA. Der menschliche Genotyp liefert sowohl

Aussagen über exprimierte phänotypische Merkmale als auch über jene die nicht exprimiert werden. (3)

Die genetische Diversität beschäftigt die Menschheit schon über Jahrzehnte. Die Eugenik (aus dem griechischen „eu“= gut und „genos“= Geschlecht) ist ein Beispiel für die Entstehung von „Rassenpolitik“ und „Rassenhygiene“. Die Grundlage der Eugenik ist die Erkenntnis der Merkmalsvererbung.

Schon im Werk *Politeia* von *Platon* (aus dem griechischen „Der Staat“, 5. Buch) wird Bezug auf eine utopische eugenische Politik genommen.(4)

Ein abschreckendes Exempel ist die Eugenik in der nationalsozialistischen Zeit im Dritten Reich. Genetisch Benachteiligte, die nach der Definition des Nationalsozialismus als „lebensunwert“ geltende Individuen waren, wurden sterilisiert oder gar getötet, damit keine Vererbung der „negativen“ Eugenik zustande kommt. (5, 6)

Mit der Aktion T4, die im Jahr 1940/41 in der Tiergartenstraße 4 in Berlin stattfand, gewann das Wort Euthanasie (veraltet: Sterbehilfe) eine neue Bedeutung. Die Massenermordung von etwa 70.000 pflegebedürftigen und hospitalisierten Menschen war der Beginn der selektiven Tötung zur Erschaffung einer Gesellschaft mit vom Regime gesetzten Kriterien zur „Verbesserung der Erbanlage eines Volkes“. Die Opfergruppen waren zum größten Teil neurologisch und psychisch Erkrankte, Menschen mit einer physischen Behinderung und jener Teil der Gesellschaft, der für die Regierung als Ballast galt, da sie durch Dritte versorgt werden mussten.(6)

Dieser Genozid war nicht der Erste im dritten Reich, jedoch der Umbruch zum Beginn des Holocaust im Jahr 1941. Wichtig ist hierbei die Differenzierung der Euthanasie an Kranken und/oder Behinderten von der spezifischen Tötung der jüdischen Bevölkerung. Während der Holocaust non-selektiv ein bestimmtes Volk im Fokus hatte, wurde beim deutschen Eugenik Programm eine „Verstärkung“ des arischen Gens angestrebt.(7)

Das nationalsozialistische Deutschland war nicht das einzige Land in der Geschichte der Eugenik zur „Verbesserung“ des Erbguts. Es gibt zahlreiche andere Nationen, die für ihre Ideologie einer „Rassenhygiene“ die Menschenrechte außer Acht gelassen haben, um eine für sie spezifizierte, akzeptable Gesellschaft verwirklichen zu können.(8)

Um derartigen Diskriminierungen bei dem Spektrum an genetischen Untersuchungsmöglichkeiten entgegen wirken zu können sowie den Missbrauch dieser erhobenen Daten zu vermeiden, sind heutzutage in vielen Ländern die rechtlichen Grundlagen zu Gunsten des Patienten ausgelegt.

Neben gesellschaftlichen, ethischen und politischen Ursachen für die Regelung von genetischer Diagnostik und Forschung, ist auch die prädiktive Diagnostik im Zusammenhang mit der Penetranz und variabler Expressivität der Gene eine der grundlegenden Gründe, weshalb der Umgang mit humangenetischen Informationen gesetzlich festgelegt werden sollte.(9)

Nach der Veröffentlichung der Publikation „Molecular Structure of Nucleic acids: A structure of Desoxyribose Nucleic Acid “ am 25. April 1953 und in diesem Zusammenhang die erste Isolierung der menschlichen DNA durch Watson und Crick, hat sich die Molekulargenetik expansiv entwickelt.(10)

Es folgte im Jahr 1969 die Isolierung einer Endonuklease in E. coli (Escheria Coli) Bakterien durch die Wissenschaftler Arber und Linn. Dies war ein Wendepunkt in der genetischen Forschung und führte dazu, dass die Gentechnik ihren Platz in der Humangenetik gefunden hat. (11)

Durch die Erfindung von der PCR (Polymerase Chain Reaction) Ende der 80er Jahre hat sich für die molekulargenetische Diagnostik und Gentechnik eine neue Form von Gensequenzierung etabliert.(12)

Die Sequenzierungsmethoden und damit die Einführung der WGS (Whole Genome Sequencing) (s. Kapitel 3.4.2) steigerte den Bedarf an einer guten Regelung der genetischen Testungen sowohl auf internationaler als auch auf nationaler Ebene in der Humangenetik drastisch. Die Kostensenkung von genomweiten Analysen nach der Beendigung des Human Genome Projects (HGP) erleichterte den Zugriff auf diese Art von Methoden. (9)

Aus den oben genannten Gründen wurden auf internationaler Ebene zu verschiedenen Zeiten von unterschiedlichen Organisationen und Staatsverbänden Richtlinien zum Umgang mit dem menschlichen Genom erlassen.

Im April 1997 wurde in der EU (europäische Union) ein Übereinkommen zum „Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Verwendung von der Biologie und Medizin: Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin“ beschlossen. Dieser Kontrakt befasst sich mit den Fortschritten in der Biologie und der Medizin sowie deren Anwendung. Im Zentrum steht die private Person, um eine Diskriminierung zu vermeiden und das Recht auf Selbstbestimmung aufrecht zu erhalten. (13)

34 von 47 EU-Staaten haben den Vertrag unterzeichnet und 23 von ihnen ratifiziert. Die Länder Österreich und Deutschland haben dieses Abkommen weder unterzeichnet noch ratifiziert.(14)

Ursächlich dafür waren unter anderem für beide Staaten die Zusatzprotokolle zur „Transplantation von menschlichen Organen und Geweben“, die 2002 in Straßburg verabschiedet worden sind. (Stand 19.Dezember 2022) (14, 15, 16)

Auf internationaler Ebene haben die Vereinten Nationen im November 1997 die „Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights“ beschlossen. Im Fokus steht die Menschenwürde, das Recht des\*der Patienten\*Patientin, die Forschung und die internationale Zusammenarbeit.

Da dies ein universales Dokument ist, ist die Erklärung allgemein gültig.(17)

Die Internationalen Richtlinien und Übereinkommen führten in den folgenden Jahren zu Erlassungen von unterschiedlichen Gesetzestexten auf nationaler Ebene.

In den USA gelten solche Übereinkommen als „soft law“, da sie nicht ratifiziert wurden. Sie dienen lediglich als Richtlinien für die Gesetzesentwürfe in den Vereinigten Staaten. (1)

## **2 Einführung in das österreichische und deutsche Gesetz und der Unterschied zu den USA**

### **2.1 Österreichisches Gentechnikgesetz**

Mit dem Inkrafttreten des österreichischen Gentechnikgesetzes (GTG) im Jahr 1994 war Österreich einer der ersten Staaten in Europa, der eine Regelung im Umgang mit der menschlichen DNA zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken aufgestellt hat. (18)

Das österreichische Gentechnikgesetz wurde 1994 im Nationalrat beschlossen und ist am 1.1.1995 In Kraft getreten.

Die Fassung vom Jahre 1995 beinhaltet bereits den Umgang mit dem menschlichen Genom. Um die Gesetze der wissenschaftlichen und technischen Entwicklung anzupassen, wurde im Jahr 2005 eine Reform des Gesetzes erlassen, die vor allem (v.a.) Änderungen im Bereich der genetischen Analyse am Menschen im Fokus hatte.(19)

Die Novelle des Gesetzes beinhaltet zwölf Abschnitte und 113 Paragraphen.

Wesentliches Ziel des Gentechnikgesetzes ist der Schutz der Gesundheit des Menschen und seiner Nachkommen. Zum einen zur Vermeidung von gravierenden Auswirkungen durch die Veränderungen der Umwelt und den Auswirkungen der gentechnisch

veränderten Organismen (GVO). Zum anderen um die Schäden, die durch den Eingriff in das menschliche Genom entstehen könnten zu verhindern. (§1 Absatz (Abs.)1 GTG)

Während das deutsche Gendiagnostikgesetz (GenDG) lediglich die Untersuchungen am Menschen regelt, umfasst das österreichische Gentechnikgesetz zudem den Umgang mit der Gentechnik im Zusammenhang mit dem Arbeiten mit GVO, Inverkehrbringen und Freisetzung dieser und das Verwenden von GVO zu therapeutischen Zwecken. (§2 GTG Abs.1 ZZ 1ff)

Der für diese Arbeit relevante Abschnitt ist der IV. Abschnitt „Genetische Analysen und Anwendung von GVO zu therapeutischen Zwecken“. Dieser beinhaltet das gesamte Reglement für die Verwendung und Untersuchung des genetischen Materials des Menschen. (20)

## 2.2 Deutsches Gendiagnostikgesetz

Das deutsche Gendiagnostikgesetz (GenDG) wurde am 31.Juli 2009 verkündet und ist am 1. Februar 2010 in Kraft getreten. Das Gesetz ist in acht Abschnitte aufgeteilt und beinhaltet 27 Paragraphen. Dieses Gesetz dient lediglich der genetischen Diagnostik am Menschen mit all ihren Aspekten. Zu den Aspekten zählen sowohl die Durchführung, Indikation und Voraussetzungen für eine genetische Analyse als auch die Verwendung des Untersuchungsmaterials. (§2 GenDG) Im Fokus steht die Nicht-Diskriminierung, um damit die Benachteiligung der zu untersuchenden Personen und deren Nachkommen oder Vorfahren ausnahmslos zu vermeiden. (§4 GenDG) Die ethische Relevanz besteht darin, eine Massendiskriminierung im Zusammenhang auf den Verwandtschaftsgrad von Personengruppen vorzubeugen. Ein weiteres Ziel ist die „staatliche Verpflichtung zur Achtung und zum Schutz der Würde des Menschen und des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung“ (§1 GenDG).

Jedoch wird im GenDG, im Vergleich zum GTG (§66), die Verwendung von genetischem Material und Daten zu Forschungszwecken nicht geregelt. (§2 Abs.1 Z 1) (21)

In Deutschland wurde die Regelung der Forschung im letzten Entwurf aus dem Jahr 2008 herausgenommen, um die Wissenschaft mit der fortschreitenden Entwicklung nicht ausdrücklich zu begrenzen. Auf der Forschungsebene gelten das deutsche Datenschutzgesetz (DSGVO), deutsche Bürgergesetzbuch (BGB) und das deutsche Strafgesetzbuch (dStGB). (22)

Beide Gesetze sind Bundesgesetze und unterliegen nach der Normenhierarchie den Bundesverfassungsrechten.

## 2.3 Gesetzliche Regelungen in den USA

Die amerikanische Rechtslage ist durch die Staatsform als föderaler Bundesstaat etwas abweichend von der in Kontinentaleuropa. Einige gesetzliche Regelungen in Bezug auf humangenetische Untersuchungen werden auf der Bundesebene erlassen und andere auf Staatenebene. (1)

Die Bundesebene regelt die Anforderungen an die genetischen Tests über die FDA (Food and Drug Administration), die Anforderungen an die Rahmenbedingungen für die humangenetischen Labore über die CMS (Centers of Medicare and Medicaid Services), die Vermarktung von genetischen Testungen, den Datenschutz und die genetische Nicht-Diskriminierung durch das im Jahr 2008 erlassene GINA (Genetic Information Non-Discrimination Act).

Auf Staatenebene werden die genetische Beratung, Präimplantationsdiagnostik, Neugeborenen Screening, der Datenschutz und die genetische Nicht-Diskriminierung geregelt.(23)

Da in dieser Arbeit lediglich rechtliche Auszüge aus der amerikanischen Rechtslage aufgeführt werden, baut sich die Arbeit auf die Unterschiede zwischen den zwei europäischen Staaten auf. Zudem gibt es keine spezifische Regelung in der medizinischen Humangenetik auf Bundesebene in den USA. Auszüge aus dem amerikanischen Recht werden bei eindeutigen Kontroversen aufgeführt.

## 3 Medizinische Hintergründe

### 3.1 Grundlagen der Humangenetik

Mit der im Jahr 1866 vom österreichischen Augustiner Mönch Gregor Mendel veröffentlichten „Versuche über Pflanzenhybride“, wurde zum ersten Mal mit Hilfe eines Kreuzungsexperiments die Vererbung von Eigenschaften beschrieben. Diese Beobachtungen legte er mit den Mendelschen Regeln fest, die heute noch eine Bedeutung in der Vererbungslehre haben. (24, 25)

Zu dem Zeitpunkt als Mendel seine Versuche durchführte existierte das Wort Genetik nicht. Der Begriff der Genetik wurde im Jahr 1906 durch den englischen Biologen William Bateson in Verbindung zu den Mendelschen Regeln geprägt. Die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse führten zur rapiden Entwicklung der Forschung in diesem Gebiet.(26)

Entdeckungen wie diese wurden durch einfache Beobachtungen gemacht. Die Wissenschaftler James Watson und Francis Crick legten einen Meilenstein in der Genetik mit der im Jahr 1953 veröffentlichten Publikation über den Aufbau der DNA (Desoxyribose Nucleid Acid). Sie entdeckten die Doppelhelix-Struktur des genetischen Materials indem sie diese isolierten.(10, 27)

Die Gesamtheit dieser wissenschaftlichen Erkenntnisse und weitere Forschungen auf dem Gebiet der Humangenetik ermöglicht heute die Einsicht bis in die kleinste molekulare Ebene des Erbguts (Genom).

Das am 1. Oktober 1990 gestartete und im April 2003 beendete Human Genome Project (HGP) wurde zur Entschlüsselung der gesamten menschlichen DNA initiiert, die aus etwa drei Milliarden Basenpaare besteht. Das Ergebnis dieses Projekts lieferte ca. 20 000 proteincodierte Gene, die für die Integrität jedes menschlichen Individuums verantwortlich sind und einen einprozentigen Anteil der Gesamt-DNA ausmachen. Eine zusätzliche Erkenntnis des HGP war die Feststellung, dass sich die DNA von zwei verschiedenen Menschen um 0,1% unterscheidet. (25, 28)

Die Diversität des menschlichen Geno- und Phänotyps ist in erster Linie in den Genen verankert. Die Merkmalsanlagen, die zur Hälfte von der biologischen Mutter und zur Hälfte vom biologischen Vater vererbt werden, können durch Mutationen verändert und durch andere Mechanismen modifiziert werden. Diese Determinanten bilden die Basis der Gendiagnostik in der Humangenetik.

Die folgenden Abschnitte bauen auf die Mutations- und Vererbungslehre auf, um die Problematik in der exakten Auswertung der genetischen Diagnostikmethoden und damit die Anwendung der gesetzlichen Grundlagen zu verdeutlichen.

### **3.2 Vererbung**

Die Vererbung stellt das Resultat der Reproduktionsfähigkeit jedes Lebewesens dar. Mit dem Auge sichtbare bis hin zu mikroskopisch detektierbare zelluläre Merkmale sind das Ergebnis der Befruchtung der Eizelle durch das Spermium unserer Erzeuger.(29)

Die Vererbungslehre ist ein wichtiger Baustein der genetischen Diagnostik. Und lässt Humangenetiker die Wahrscheinlichkeiten für die Weitergabe der genetischen Eigenschaften berechnen. Eine genetische Diagnostik baut bei bereits entstandenen Erkrankungen in der klinischen Praxis in erster Linie auf die Untersuchung der Person mit den allgemein anerkannten diagnostischen Methoden im Rahmen der ärztlichen Konsultation auf. Danach folgt die Familienanamnese, mit der die Eruiierung der möglichen Erbllichkeit der Vorbefunde Anhaltspunkte für eine genetische Testung liefert. (30)

### **3.2.1 Merkmalseigenschaften und -ausprägung**

#### **3.2.1.1 Der Genotyp**

Der diploide Chromosomensatz ( $2n=46$ ) ist der Träger des genetischen Materials von beiden haploiden Chromosomensätzen ( $n=23$ ) der Eltern. Folglich besteht jedes Chromosomenpaar aus einer Genomvariante des Vaters und einer von der Mutter. Diese unterschiedlichen Ausführungen der Gene werden „Allele“ genannt. (1)

Die variablen Varianten der Allele beschreiben unseren Genotyp. Der Genotyp ist definitionsgemäß zwar die Gesamtheit der genetischen Information im Menschen, wird aber im engsten Sinn im Rahmen der Vererbung für die Kombination der Allele an einem bestimmten Genlocus verwendet. (31)

Wenn beide Eltern dasselbe Allel vererben, so ist der Genotyp für dieses Gen homozygot. Sind zwei unterschiedliche Allele auf einem Genlocus, so ist die Konstellation des Genotyps heterozygot. (25)

Bei zwei mutierten Allelvarianten an einem Genort spricht man in der Genetik von einer Compound-Heterozygotie. (32)

Hemizygotie hingegen bezeichnet das einfache Vorkommen des X-Chromosoms im männlichen Genotyp (XY). (31)

#### **3.2.1.2 Dominanz und Rezessivität**

Allele können nach ihrer Überlegenheit oder Unterlegenheit gegenüber dem anderen Allel differenziert werden. Allele, die in ihrer Normvariante vorkommen, werden als Wildtypallel bezeichnet. Dominant sind jene, die sich zum anderen Allel am selben Locus überlegen verhalten. Daraus ergibt sich, dass sich das dominante Allel im heterozygoten Zustand dem Wildtyp gegenüber durchsetzt und ausprägt. Die, die sich rezessiv, also unterlegen dem Wildtyp gegenüber verhalten, prägen sich erst im homozygoten Zustand aus.(1)

Demzufolge führt die Dominanz zu einer funktionellen Stimulation in diesem Genlocus, die vom Wildtyp nicht ausbalanciert werden kann. Rezessive Merkmale gehen mit einer funktionellen Abschwächung einher und können vom Wildtyp ausgeglichen werden. (31)

*Semidominanz und komplette Dominanz:* In bestimmten Pathologien bringt eine heterozygote Allelkonstellation ein leichteres Erscheinungsbild hervor als die Homozygote. Solche Allele werden semidominant bezeichnet. Ursächlich dafür ist die parallele Ausprägung beider Merkmalsanlagen im Phänotyp. Beispiele für semidominante Erkrankungen sind die Tay-Sachs-Erkrankung und die Familiäre Hypercholesterinämie. Bei anderen Erkrankungen genügt die Heterozygotie aus zur vollständigen Manifestation der Krankheit. Diese Allele werden „komplett dominant“ bezeichnet. Als Paradebeispiel gilt die Chorea Huntington Erkrankung. (25, 31, 33)

*Kodominanz:* Die Kodominanz der Allele für die Blutgruppen A und B im AB0-Blutgruppensystems zeigt das gleichzeitige Auftreten von zwei unterschiedlichen Eigenschaften auf. Das Allel für die Blutgruppe 0 verhält sich den anderen gegenüber rezessiv. Der Genlocus befindet sich auf dem Chromosom 9 und wird auch AB0 Locus genannt.

Das AB0-Blutgruppensystem hat eine große Bedeutung in der Transfusionsmedizin.

Personen, die im Genotyp Blutgruppe A tragen bilden Antikörper gegen Blutgruppe B und vice versa (v.v.). Dem gegenüber gestellt bilden Personen mit der Blutgruppe 0 keine Antikörper.

Die Verteilung der dominierenden Blutgruppen ist global unterschiedlich. In Europa überwiegt die Blutgruppe A. Wofür diese Antikörper gebildet werden, ist zum heutigen Zeitpunkt noch nicht gänzlich geklärt. Es gibt lediglich Aufzeichnungen über Assoziationen mit bestimmten Erkrankungen. (34)

*Dominant negativer Effekt:* der dominant negative Effekt ist ein komplexer Vorgang, bei der die Mutation in einem Protein ein anderes nicht mutiertes Genprodukt beeinflusst. Obwohl die Funktion des eigentlichen Proteins erhalten ist, führt es durch die Integration von einem fehlerhaften Protein in einem Multimer zu einem negativen Effekt. (31)

### 3.2.1.3 Der Phänotyp

Genotyp-Konstellationen wirken sich unterschiedlich auf das menschliche Erscheinungsbild (Phänotyp) aus. Die Mutation eines Gens kann sich auf verschiedenen Ebenen präsentieren. Diese können sich auf die Transkription des Proteins, die Translation oder die Synthese beschränken. Die Veränderungen in diesen Prozessen führen nicht zwangsläufig zu einer Dynamik im subjektiven Empfinden der betroffenen Person. Proteinveränderungen, die ein Individuum nicht bemerkt, die jedoch durch das veränderte Molekül oder das Nicht-Vorhandensein des Moleküls präsent sind, können durch die Messung des Genprodukts oder der Funktionsüberprüfung nachgewiesen werden. Solche phänotypischen Modifikationen sind auf molekularer bzw. zellulärer Ebene erkennbar.

Die Auswirkungen auf Organfunktionen oder Stoffwechselstörungen können durch die Messung laborchemischer Parameter identifiziert werden. Diese müssen sich ebenfalls weder klinisch äußern noch einen pathogenitätswert haben. Dieser organstrukturelle, biochemische Phänotyp ist die zweite Etage der Merkmalsmanifestation.

Beide Phänotypenebenen sind im Gegensatz zum klinischen Phänotyp weniger von Umweltfaktoren abhängig. Der klinische Phänotyp wirkt sich auf das Erscheinungsbild und die subjektive Wahrnehmung der Betroffenen aus.

Erkrankungen, die klinisch präsent werden, sind auf allen Ebenen nachweisbar. (35, 36)

Die familiäre Hämochromatose ist eine systemische Eisenspeicherkrankheit, die sich auf allen drei phänotypischen Ebenen präsentiert. Insgesamt gibt es 4 verschiedene Genotyp-Konstellationen, die zur Hämochromatose führen können. Die häufigste genetischbedingte Hämochromatose ist die Hämochromatose Typ I, die durch die Mutation des HFE-Gens (High Fe) auf dem Chromosom 9p21.3 entsteht. HFE ist ein Humanes Leukozyten Antigen (HLA) Klasse-I -Gen und befindet sich auf dem HLA-H Locus. (37)

Erkennbar wird der klinische Phänotyp durch die Symptome, die der\*die Patient\*in wahrnimmt. Bei der Hämochromatose Typ I verändern sich die Organe und ihre Funktionen, in denen das Eisen akkumuliert pathologisch (Hepatomegalie, Leberzirrhose, Diabetes Mellitus). Auf der biochemischen Ebene kann man die Laborparameter für Eisen messen (Serumferritin, Transferrinsättigung), welche bei der Erkrankung erhöht sind. Die Messung des Hepsidins ist der Nachweis der Proteinveränderung. Mit dieser Messung könnte man den molekularen Phänotyp detektieren. (38)

Im Wesentlichen beschreibt unser Genotyp folglich die Allelkonstellation und unser Phänotyp ist das Resultat jener auf physischer und psychischer Ebene. Diese Korrelation

zwischen dem Genotyp und dem Phänotyp kann durch unterschiedliche Begriffe und Vererbungsformen beschrieben werden.

### **3.2.2 Klassische und spezielle Vererbungsformen**

#### 3.2.2.1 Monogene Vererbung:

Die älteste bekannte Vererbungsform ist die monogene Vererbung, die durch die Mendelschen Regeln beschrieben wird. Bei dieser Vererbungsform ist die Merkmalsausprägung von einem Gen abhängig. Durch die von Mendel im Jahr 1866 publizierte „Versuche über Pflanzen-Hybride“ wurden die Wörter dominant und rezessiv geprägt. Er forschte wie sich Merkmale im heterozygoten Zustand im Phänotypen äußern und äquivalent dazu wie sie sich im homozygoten Zustand äußern.(31)

Die Mendelschen Regeln sind noch heute gültig und kommen in der genetischen Untersuchung im Rahmen der Stammbaumanalysen zur Verwendung. Mit Hilfe des Punnett-Quadrats, dessen Ursprung sich in der Erstbeschreibung durch den Genetiker Reginald Punnett im Jahr 1905 befindet, werden im Rahmen der genetischen Beratung Erkrankungs-Wahrscheinlichkeiten für die Nachkommen berechnet. (39)

Bisher (Stand: 23.Dezember 2022) konnten 26 735 monogen vererbte Krankheiten registriert werden.(40)

Monogene Merkmale können sowohl autosomal als auch gonosomal weitergegeben werden. Gonosomen sind die Chromosomen 23 und stellen die geschlechtsbestimmenden Chromosomen (X, Y) dar. Die übrigen Chromosomen (eins bis 22) werden Autosomen genannt.(41)

Autosomale Merkmale sind geschlechtsunspezifisch und treten aus diesem Grund bei beiden Geschlechtern in gleicher Häufigkeit vor. Mutationen, die die Gonosomen betreffen, sind geschlechtsspezifisch. Im Falle einer rezessiven Vererbung verschieben sich aufgrund der Hemizygotie des X-Chromosoms die Ausprägungswahrscheinlichkeiten im Phänotyp.

#### *Autosomal dominanter Erbgang:*

Mit einer Häufigkeit von 7:1000 sind autosomal dominante Erkrankungen seltene Krankheiten. (25)

Jeder\*jede Merkmalsträger\*in wird bei einer autosomal dominanten Vererbung theoretisch phänotypisch auffällig und vererbt die Erbanlage statistisch gesehen zu 50% an die Nachkommen weiter. Sind beide Eltern heterozygote Träger der Mutation auf dem

Genlocus, so werden die Nachkommen mit einer 25%igen Wahrscheinlichkeit homozygote und zu 50% heterozygote Anlageträger. Die restlichen 25% prägen eine phänotypische und genotypische Normvariante aus.(42)

Homozygot autosomal dominant vererbte Krankheiten sind in der Humangenetik selten vertreten. Jedoch ist die phänotypische Ausprägung der meisten Erkrankungen im autosomal dominanten Erbgang bei einer homozygoten schwerwiegender als heterozygoten Allelkonstellation. Das Marfan-Syndrom ist ein Beispiel dafür. (43)

Das Marfan-Syndrom ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung. Die Mutation befindet sich auf dem FBN1 Gen. Durch diese wird die Fibrillin-1-Synthese beeinträchtigt. Fibrillin-1 ist ein Protein in der extrazellulären Matrix des Bindegewebes und ist der Hauptbestandteil der Mikrofibrillen. Die Betroffenen leiden unter Bindegewebsschwächen, die sich unterschiedlich auf diverse Organsysteme auswirken. (44)

#### *Autosomal rezessiver Erbgang:*

Die Ursache für viele Stoffwechselerkrankungen ist eine autosomal rezessive Vererbung. Die Manifestation erfolgt bei autosomal rezessiven Mutationen nur im homozygoten Zustand. (25)

Dadurch ist das Erkrankungsrisiko erst vorhanden, wenn beide Eltern zumindest heterozygote Träger der Mutation sind.

Die Wahrscheinlichkeiten für die phänotypische Ausprägung sind bei Eltern, die heterozygote Anlageträger sind wie folgt: 25% krank, 25% Träger und 50% gesund.

Die Verwandtenehe stellt hier ein hohes Risiko dar. Bezogen auf die Population ist durch die niedrige Frequenz einer Homozygotie oder Heterozygotie bei rezessiv verbbaren Erkrankungen die Konsanguinität ein enormer Faktor für die Ausprägung von rezessiven Vererbungskrankheiten.(45)

Erkrankungen dieser Art sind im heutigen Zeitalter vor allem (v.a.) in der westlichen Welt seltener, aber häufig mit schwereren Pathologien verbunden. Ein Beispiel ist die Tay-Sachs-Erkrankung.(46)

Die Heterozygotentestung ist in der Gendiagnostik eine wichtige Methode zur Evaluierung eines Trägerstatus. Sie wird bei genetischen Testungen angewandt, um das potenzielle Erkrankungsrisiko der Nachkommen zu berechnen. (47)

Die Anlagenuntersuchungen fallen unter das österreichische Gentechnikgesetz (GTG) und das deutsche Gendiagnostikgesetz (GenDG)

### *X-Chromosomale Vererbung:*

Ebenfalls können Gonosomen von Mutationen betroffen sein. Diese wirken sich jedoch in beiden Geschlechtern anders aus. Die Gonosom-Konstellation der Frau XX erlaubt durch die Lyon-Hypothese den Ausgleich von diversen Allel-Zusammenstellungen. Die von Mary Lyon beschriebene Hypothese besagt, dass ein X-Chromosom in der Embryonalentwicklung der Frau willkürlich inaktiviert wird. Auch das männliche Geschlecht besitzt ein aktives X-Chromosom. In Anbetracht dessen, dass das X-Chromosom mit 165Mb und das Y-Chromosom mit 60Mb in ihrer genetischen Zusammenstellung komplett voneinander abweichen, wird deutlich, dass der Mann mit einem einzigen X-Chromosom auf keine Weise die X-chromosomale Mutation ausgleichen kann. Das X-Chromosom beinhaltet rund 1000 Gene und das Y-Chromosom nur wenige die für ca. 45 Proteine codieren. Diese sind lediglich für die Sexualität des Mannes zuständig. (29, 48)

X-Chromosomale Erkrankungen entstehen ebenfalls durch mutierte Allele, die rezessiv oder dominant sind.(25)

Die Rezessivität in einem Gen auf dem weiblichen Geschlechtschromosom bewirkt eine ungleichmäßige Ausprägung in beiden Geschlechtern. Ist die biologische Frau eine heterozygote Trägerin der Mutation in diesem Gen und der biologische Mann gesund, so werden 50% ihrer Söhne diese Krankheit erben, da das Y-Chromosom keinerlei Möglichkeiten hat es mit einem Wildtypallelen es auszugleichen. Die Töchter der Trägerin werden zu 50% Konduktorinnen oder sind zu 50% nicht von der Mutation betroffen. Phänotypisch sind alle Töchter unauffällig.(48)

Zu den häufigsten Erkrankungen zählen die Muskeldystrophie Duchenne, die Hämophilie A und die Hämophilie B.

Ist die Mutation auf dem Gonosomen der Frau dominant und der Mann ist gesund, so ist die Wahrscheinlichkeit für die Vererbung an die Nachkommen zwar ident (50% der Töchter und 50% der Söhne werden pathologisch auffällig), jedoch ist durch den Mangel des Ausgleichs durch das Y-Chromosom im Genotyp der Sohn bei so einem Erbgang phänotypisch stärker beeinträchtigt als die Tochter, die erkrankt ist.(32)

Als Beispiel gilt das Fragile X-Syndrom, welches im Anhang A aufgelistet ist.

X-Chromosomal vererbte Erbanlagen werden in der Gendiagnostik häufig im Rahmen der Heterozygotentestung nachgewiesen, bzw. im Rahmen von Verwandtenuntersuchungen. V.a. Töchter von Vätern mit X-chromosomal rezessiven Erbkrankheiten oder Schwestern

von Männern, die betroffen sind, sind Personengruppen, bei denen die genetischen Untersuchungen durchgeführt werden.(47, 49)

Y-Chromosomale Mutationen führen zumeist zur Infertilität oder Subfertilität. Die Ursache ist, dass das Y-Chromosom für die Männlichkeit zuständig ist und daher nur Gene für diese Funktion in der DNA beinhaltet. Bei solchen Mutationen können sich die männlichen Geschlechtssteile nicht richtig ausbilden und die Spermatogenese kann nicht vollständig ablaufen.(50)

### 3.2.2.2 Polygene/multifaktorielle Vererbung

Neben den monogen vererbten Erkrankungen gibt es auch die polygen vererbten Pathologien. Jedoch sind hier nicht nur die Gene allein verantwortlich für die Entstehung dieser komplexen Erkrankungen, sie werden multifaktoriell verursacht. Das heißt, dass nicht nur ein Faktor eine Rolle spielt, sondern das Zusammenspiel mehrerer Faktoren den Phänotypen hervorrufen. Häufig sind es Erkrankungen wie die koronare Herzkrankheit und Diabetes Mellitus Typ 2. Hier ist auch die Umwelt, die Ernährung und der Lifestyle ausschlaggebend. Durch die Komplexität solcher Erkrankungen ist es schwierig einen Diagnostikpfad spezifisch für eine Pathologie zu erstellen. Es sind mehr Risikofaktoren, die zu diesen Beeinträchtigungen führen als eine eindeutige Zuordnung.(51, 52)

Man kann mit Hilfe der Mendelschen Regeln keine Wahrscheinlichkeit berechnen, aber man weiß, dass nahe Verwandte ein erhöhtes Risiko für die Erkrankung haben. Das liegt daran, dass die genetischen Faktoren durch den Verwandtschaftsgrad gegeben sind und die Umweltfaktoren bei naher Verwandtschaft sich in der Dynamik wenig verändern. Es geht hier mehr um die Gen- Umwelt-Interaktionen bei der Entstehung dieser Krankheiten. (53)

Polygene/multifaktorielle Erkrankungen sind schwierig in die Gendiagnostik einheitlich zu integrieren. Neben den genetischen Gegebenheiten müssen exogene Faktoren mit einbezogen werden. Zudem sind bei vielen Erkrankungen die genetischen Gegebenheiten stark heterogen. Allerdings kann eine Feststellung der beeinflussenden Umweltfaktoren eine bessere Prophylaxemöglichkeit liefern, als bei Erkrankungen die absolut von der DNA abhängig sind. (54)

### 3.2.2.3 Mitochondriale Vererbung

Die ringförmige DNA in den Mitochondrien wird ausschließlich von der Mutter an alle ihre Kinder vererbt. Ursächlich dafür ist, dass die Mitochondrien des Mannes im Schwanz der Spermien sind und diese für die Fortbewegung der Samen benötigt werden, während bei der Eizelle im Cytoplasma die Mitochondrien auch nach der Befruchtung weiterhin

fortbestehen. Die Ursache dafür ist auch die Weiterentwicklung der Blastozyste. Denn die Mitochondrien sind für den Stoffwechsel zuständig und werden dem Embryo von ihrer Mutter zur Verfügung gestellt.(55)

### **3.2.3 Weitere Mechanismen und Begriffe der Merkmalsausprägung**

In der Vererbung ist es nicht nur wichtig zu wissen, dass eine Mutation vorliegt und auf einem bestimmten Genlocus ist. Es geht im Wesentlichen darum, wie sich das mutierte Allel verhält. Neben den oben genannten Eigenschaften der Allele und den Ausprägungsebenen der Mutationen gibt es mehrere Begrifflichkeiten, um das Verständnis für die Krankheitsmanifestationen zu verdeutlichen.

Sind beispielsweise mehrere Familienmitglieder Merkmalsträger\*innen der gleichen Mutation mit derselben Genotypkonstellation und bei einem manifestiert sich die Krankheit milder als bei dem anderen, so spricht man von der variablen Expressivität der Gene. Hier geht es um die Polymorphie der Erkrankung. Die Penetranz hingegen gibt relativ an wie viele Personen, bei denen im Genotyp die Mutation nachweisbar ist, auch tatsächlich phänotypisch auffällig werden.(56)

Es gibt Pathologien, die sich zu 100% phänotypisch manifestieren wie Chorea Huntington. Dann gibt es auch Mutationen wie im BRCA 1 Gen, bei der die Penetranz unter 100% liegt. (Vgl. Anhang A)

Das verdeutlicht, dass nicht jeder\*jede Merkmalsträger\*in zwangsläufig an den Folgen bestimmter Mutationen erkrankt.(57, 58)

Chorea Huntington ist eine autosomal dominant vererbte neurodegenerative Erkrankung. Das betroffene Gen ist das Huntingtin-Gen (HTT), welches sich auf dem Chromosomen 4 (4p.13) befindet. Der Mutationspathomechanismus beruht auf Trinukleotid-Repeats (CAG) im Exon des Gens. Bei einer Anzahl von mehr als 40 Wiederholungen ist die Expressivität vollständig und die Penetranz liegt damit bei 100%. Chorea Huntington manifestiert sich erst im mittleren Alter zwischen 30 und 45 Jahren. Nach der Diagnose leben die meisten Patienten im Durchschnitt noch 17-20 Jahre.(57)

In der Praxis haben die Begriffe Expressivität und Penetranz eine große Bedeutung. Vor allem bei der Testung der Patienten auf genetische Erkrankungen, die solche Besonderheiten vorweisen. Neben dem Vererbungsmuster und der Mutation beeinflussen diese Eigenschaften nicht nur den Grad der Ausprägung, sondern auch ob die Krankheit sich manifestieren wird. In der Humangenetik sind sie von wesentlicher Bedeutung bei der genetischen Untersuchung von asymptomatischen Patienten. Zumal die inkomplette Penetranz und variable Expressivität nur für einen kleinen Bruchteil der Erkrankungen zum heutigen Zeitpunkt bekannt sind. Das stellt einer der größten Herausforderungen für die Interpretation der DNA-Analysen dar.(59, 60)

Ein Gen kann von unterschiedlichen Mutationsarten betroffen sein (Vgl. Kapitel 3.3.1). Das führt zu unterschiedlichen Folgen für den Genort in Bezug auf die pathologischen Phänotypen. Eine Stille Mutation wirkt sich auf das Gen anders aus als eine Missens-Mutation und vice versa. Daraus resultieren unterschiedliche Pathologien durch verschiedene Mutationen. Diese Erkrankungen werden allelische Krankheiten bezeichnet. (31)

Wenn unterschiedliche Mutationen in einem Gen zur selben Pathologie führen, so wird das in der Genetik allelische Heterogenität genannt.

Im Gegensatz zur allelischen Heterogenität sind es bei einer Locusheterogenität die Mutationen in verschiedenen Genloci, diese führen zur selben Pathologie.(61)

Ist durch die Mutation eines Gens nicht nur ein Organ betroffen, dann ist es meist eine Mutation, die ein Protein betrifft, welches in mehreren Organen synthetisiert wird. Die Bezeichnung dafür ist die Pleiotropie.(62)

Die Mukoviszidose ist ein Beispiel für eine autosomal dominante Erkrankung, die sich in mehreren Organen manifestiert.(63)

### **3.3 Mutationen**

Mutationen sind Veränderungen unserer DNA, die im Laufe des Zellzykluses entstehen. Diese sind irreversibel und können spontan auftreten. Ursächlich sind exogene und endogene Einflüsse.(25)

Auf endogener Ebene beziehen sich Mutationsvorgänge auf DNA-Schäden,-Modifikationsfehler, -Reperaturfehler oder -Replikationsfehler.

Mutagene Stoffe sind Substanzen die Auswirkungen auf den Zellkern haben und somit die DNA verändern können. Beispiele für negative Umweltfaktoren sind unter anderem (u.a.) der Nikotinabusus, Asbestaussetzungen und ionisierende Strahlungen.

Die Folgen von endogenen und exogenen Veränderungen sind ähnlich und weisen Mutationssignaturen auf, die sich unterschiedlich auswirken.(64)

In der Medizin beziehen sich Mutationen im engeren Sinne auf DNA-Sequenzen, die Pathologien hervorrufen.(32)

Der Nachweis von anderen Allelvarianten, sprich Mutationen, stellt den Ursprung der genetischen Diagnostik dar. Die Unterscheidung eines mutierten Allels von einer Normvariante und die Auswirkung auf das gesamte menschliche Organsystem sind ausschlaggebend für die Interpretation der Auswirkungen auf den Körper.

Die Vererbung gibt Auskunft darüber woher die Eigenschaft kommt und welche Besonderheiten diese hat, jedoch ist die Mutation die Ursache der Krankheitsentstehung. Ein Ziel ist es in der Humangenetik die Mutation zu analysieren, um die phänotypischen Folgen auf das Individuum und ihre Nachkommen vorhersagen zu können. Die Aufschlüsselung des Erbmaterials ist ausschlaggebend für die Identifikation der Ursache.  
(65)

### **3.3.1 Mutationsarten**

Die Ultima Ratio für die Diversität unter den menschlichen Individuen stellt die Mutation in der DNA. Die DNA hat sich im Laufe der Evolution durch unterschiedliche Faktoren verändert. (66)

Veränderungen der DNA werden nach dem Ort der Mutation auf der DNA, nach der Zellreihe und nach dem Umfang der betroffenen Genabschnitte unterschieden. Beim Umfang geht es im Wesentlichen darum, wie viele Nukleotide betroffen sind, beziehungsweise, wie viele Gensequenzen betroffen sind.(66)

Bei der Unterscheidung nach der Zellreihe werden zwischen somatischen Zellen und Keimbahnzellen unterschieden. Eine konstitutionelle Mutation kommt in allen Zellen unseres Körpers vor, die einen Zellkern enthalten. In diesem Sinne sind die Keimzellen von dieser Veränderung ebenfalls betroffen und können daher weitervererbt werden.

Mutationsvorgänge in somatischen Zellen werden an unsere Nachkommen nicht weitervererbt und kommen nur in sämtlichen Zellen des Körpers vor.(67)

Ausschlaggebend für die Vererbung sind Mutationen in den Keimzellen der biologischen Eltern.

Die Keimbahnmutationsrate im Menschen ist im Vergleich zu anderen Organismen viel höher. Somatische Mutationen kommen etwa in gleicher Häufigkeit vor.(68)

Der Umfang einer Mutation, sowohl in somatischen als auch in Keimbahnzellen, kann von einem Nukleotid bis hin zu mehreren Chromosomen variieren, daher werden sie nach ihrem Umfang in drei Untergruppen aufgeteilt.

1. Genmutationen, die einzelne Nukleotide bis hin zu Nukleotid-Sequenzen im Megabasenbereich betreffen können.
2. Strukturelle Chromosomenmutationen, die vom Megabasenbereich bis hin zu größeren Abschnitten im Chromosomen auftreten können.
3. Genommutationen, die die Anzahl der Chromosomen in einer Zelle betreffen können. (65)

Die Grenzen zwischen Genmutationen und strukturellen Chromosomenmutationen gehen in den letzten Jahren immer mehr ineinander über. Ursächlich dafür sind die molekulargenetischen Nachweismethoden (Vgl. Kapitel 3.4.2). Je präziser und hochauflösender sie werden, desto größer wird der Anteil lichtmikroskopisch detektierbarer Mutationen auf den Chromosomen. Je höher die Auflösungskraft der Mikroskope wird, desto mehr werden die Bereiche die heute als Genmutation definiert werden, in den Bereich der Chromosomenmutationen fallen.(25, 41)

Trotz vielen Reperaturmechanismen in unseren Genen entstehen spontane und dauerhafte Veränderungen. Die Häufigsten unter ihnen sind die Punktmutationen. (Stand: 26.Dezember 2022) (69)

#### *Genmutationen:*

Punktmutationen, die zu den Genmutationen gehören und damit die kleinste Einheit ausmachen, betreffen ein Nukleotid oder wenige aufeinanderfolgende Nukleotidsequenzen und entstehen meistens während der Replikationsphase der Zelle. Sie sind die Hauptursache für monogene Erbkrankheiten.(70, 71)

Sie können durch einen Austausch von Nukleotiden (Substitution), durch eine Entfernung von einem Nukleotid (Deletion) und durch das Einfügen (Insertion) entstehen. (70)

Diese Prozesse haben unterschiedliche Auswirkungen auf das Genom.

Da im Zuge der Proteinbiosynthese Aminosäure durch mehrere Tripletts codieren werden können, besteht die Möglichkeit, dass sich Veränderungen der Gensequenz nicht auf den Phänotyp auswirken. Diese Art der Mutation stellt die stille Mutation dar.(25)

Durch die Veränderungen in der DNA kann es u. a. auch zu einer sog. Missens-Mutation kommen, in der der Ersatz einer Aminosäure durch eine andere zur Veränderung der Proteine führt und in weiterer Folge zu einer veränderten Suszeptibilität gegenüber

Erkrankungen hervorruft. Ein Beispiel dafür stellt die Sichelzellanämie dar. Die Sichelzellanämie ist eine monogene Erbkrankheit des Hämoglobins, wird autosomal rezessiv vererbt und betrifft die  $\beta$ -Polypeptidkette des Hämoglobin B.(72, 73)

Der Austausch von Glutaminsäure durch Valin auf dem Chromosomen 11 (Locus des  $\beta$ -Globulins) führt zu einer Veränderung des Proteins. Die Symptome von homozygoten Trägern\*Trägerinnen sind eine lebenslange hämolytische Anämie und in Folge Organdestruktionen.(74)

Wird ein Stopp-Codon eingefügt und die Translation frühzeitig abgebrochen, so spricht man von einer Non-Sense Mutation. Die Muskeldystrophie Duchenne entsteht zu 10-15% durch eine Nonsense Mutation im Dystrophin-Gen. Diese neuromuskuläre Krankheit wird X-chromosomal rezessiv vererbt und kommt zumeist bei Männern vor. (75)

Das Fundament unserer genetischen Variabilität beruht evolutionär auf Punktmutationen. (65)

Sie sind die ausschlaggebende Ursache für die Vielfältigkeit unseres Phänotyps. Die heterogenen Varianten unserer Gene (Allele) sind das Resultat aus Single Nukleotid Polymorphismen und entstehen durch die Substitution einzelner Nukleotide in unseren Genen.(76)

Wenn eine Mutation in einer Population zu über >1% vorkommt, so wird sie als Polymorphismus definiert. Polymorphismen können einen pathogenen Wert haben, müssen es aber nicht.(77)

In Bezug auf das AB0-System wird eindeutig, dass es Varianten gibt, die nicht so häufig vorkommen wie andere. Solche Varianten haben eine funktionelle Bedeutung, jedoch gibt es keinen kausalen Zusammenhang zwischen der Varianten und der Krankheitsentstehung. (32)

Die Sichelzellanämie ist ein charakteristisches Beispiel für ein Polymorphismus, der in einer geographischen Population gehäuft vorkommt. Sie ist eine monogene Erkrankung (siehe oben s.o.) und hat schwerwiegende Folgen für diejenigen, bei denen sich die Krankheit phänotypisch präsentiert.(78)

In Sub-Sahara-Gebieten hat sich ein heterozygoter Genotyp (Hb-AS) als Vorteilhaft gegenüber der Malaria-Erkrankung erwiesen.(74)

Bis jetzt wurden durch die genetischen Untersuchungen ca. 2,8 Millionen SNPs identifiziert. Die Frequenz im menschlichen Genom beläuft sich auf 1 SNP pro 1000 Basen. SNPs können den Phänotypen beeinflussen. Es ist abhängig davon in welcher

Region der DNA sich die Mutation befindet und welche direkte oder indirekte Auswirkung dieser Substitution auf die proteincodierenden Regionen hat.(79)

Nicht jeder Genabschnitt wird translatiert und transkribiert. Mutationen in nicht kodierenden Bereichen; Promoterregionen, Spleißregionen und Polyadenylierungsstellen bzw. Cap-Site Stellen, haben eine indirekte Auswirkung auf die Proteinbiosynthese. Das sind Modifikationselemente. In Promoterregionen ist die Expression des transkribierten Moleküls betroffen. Durch Veränderungen in diesen Regionen führt es zur verminderten Expression des Genprodukts.

Mutationen in Spleiß-Regionen führen zu einer fehlerhaften Aktivität in der mRNA-Synthese. Spleißproteine sind dafür zuständig Exons und Introns in einer prä-mRNA rauszuschneiden um den eigentlichen Genabschnitt, der dann in die Translation eingehen soll, zu synthetisieren.

Der Polyadenylierungsstrang ist dafür verantwortlich, dass die mRNA aus dem Zellkern austreten und translatiert werden kann. Ist diese Sequenz betroffen, so führt es zur Instabilität der mRNA und damit einhergehend zu einer Verminderung des Genprodukts. (25)

Neben den Punktmutationen gibt es Deletionen und Insertionen im Kilobasenbereich.

Sind mehrere Nukleotide von Mutationen betroffen, so liegt der Ursprung meistens in der Meiose während des Cross-overs bei der Rekombination von nicht-homologen Chromosomen. Solche Mutationen werden Mikrodeletionen oder Mikroduplikationen genannt. Sie sind im Megabasenbereich, können jedoch nicht lichtmikroskopisch erfasst werden (Auflösungsgrenze 5Mb). (32)

Mikrodeletionen und -duplikationen gehören zu den CNV (Copy Number Variants). CNVs betreffen chromosomale Regionen vom Kilobasen- bis Megabasenbereich und gehen mit einem Verlust oder einer Gewinn eines DNA-Abschnitts einher. CNV können ebenfalls ganze Chromosomen betreffen. Nicht jede CNV präsentiert sich mit einer Pathologie.(80)

CNV sind wie SNPs in allen menschlichen Individuen vertreten und werden auch Copy Number Polymorphisms (CNP) bezeichnet. Sie sind ebenfalls für die Vielfaltigkeit des menschlichen Phänotyps verantwortlich. Erkrankungen, die durch solche Varianten entstehen und einen Kilobasen- bis Megabasenbereich betreffen, werden Mikrodeletions- oder Mikroduplikationssyndrome (MMS) genannt. (81)

Das Charcot-Marie-Tooth Syndrom Typ 1A ist ein Exempel für ein Mikroduplikationssyndrom. Die Duplikation betrifft das PMP22 Gen. (Vgl. Anhang A) (82)

Je länger die betroffene Sequenz ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass unterschiedliche Gene von den Mutationen gleichzeitig beeinträchtigt werden. Im Falle von negativen Modifikationen von mehreren Genen spricht man von den CGS (Contiguous Gene Syndromes). Die Deletion von längeren DNA-Abschnitten führt zum Verlust von mehreren benachbarten Genen. Beim Lynch-Syndrom fehlt das Chromosom 2p16.3-p21, dies führt zum Verlust der Proteine MSH2, MSH6 und EPCAM. Klinisch weisen die Patienten eine intellektuelle Retardierung, Adeno-Karzinome und körperliche Dysfunktionen auf. (Vgl. Anhang A)(83)

#### *Strukturelle Chromosomenmutationen:*

Ab einem Bereich der lichtmikroskopisch sichtbar ist, spricht man von strukturellen Chromosomenaberrationen. Diese werden häufig durch exogene Noxen verursacht und entstehen meist während der Meiose, seltener während der Mitose.(32)

Molekulargenetisch sind es die gleichen Mechanismen wie bei der Genmutation, die zur Veränderung des Erbguts führen. Allerdings haben sie durch den Entstehungsmechanismus unterschiedliche Auswirkungen. Die Verdopplung des genetischen Materials in der Zelle, während der Meiose oder Mitose, sollte in einer gleichmäßigen Verteilung des Genoms in den Tochterzellen resultieren. Findet aber eine fehlerhafte Segregation der Chromosomen statt, so können Tochterzellen entstehen in denen genetisches Material fehlt und in den anderen vervielfacht vorkommt. (25)

Wichtig ist bei Chromosomenaberrationen, ob die Mutation balanciert oder unbalanciert ist. Balancierte Mutationen haben keine phänotypische Auswirkung auf den\*die Träger\*in. Aber sobald die Keimzellbildung einsetzt, entstehen daraus zum Teil unbalancierte Gameten, die wiederum vererbt werden können und zu gravierenden Krankheiten führen. Zu den balancierten Aberrationen gehören die Translokationen und Inversionen.

Bei einer Translokation wird ein bestimmter genetischer Abschnitt von einem Chromosom entfernt und bei einem anderen Chromosom hinzugefügt. Das heißt, dass wir keinen Verlust von genetischem Material haben. Dies führt aber in der Keimzellbildung während der Meiose I bei der Segregation zu Problemen, da homologe Chromosomen einen genetischen Austausch eingehen.(84, 85)

Die Robertsonsche Translokation ist eine Sonderform der Translokation. Hier werden akrozentrische Chromosomen fusioniert. Die Chromosomen 13,14,15,21 und 22 haben einen kleinen p-Arm und werden daher akrozentrisch bezeichnet. Bei einem Bruch im Zentromer kann der verkümmerte p-Arm verloren gehen. Da diese Regionen nur genetische Informationen über die ribosomale RNA enthalten, hat der Verlust keine Auswirkung auf den\*die Träger\*in. Während dieser Art von Translokation kommt es zur Fusion von zwei akrozentrischen Chromosomen, dadurch haben wir im Karyogramm nur 45 Chromosomen. Phänotypisch sind die Träger\*innen unauffällig. Bei der Vererbung können Monosomien, Trisomien, balancierte oder normale Gameten entstehen. (86)

Bei einer Inversion hingegen wird ein Teil aus dem Chromosom herausgeschnitten, um  $180^\circ$  gedreht und in dasselbe Chromosom reintegriert. Diese Mutationen können, solange sie keinen codierenden Bereich unterbrechen, balanciert sein. (25)

Balancierte Mutationen stellen eine Herausforderung dar. Weder der\*die Träger\*in noch der\*die Arzt\*Ärztin können ohne eine genetische Untersuchung Indizien für eine genetische Erkrankung haben, da die Betroffenen phänotypisch unauffällig sind. Erst nach der Geburt eines Kindes mit einer strukturellen Veränderung in den Chromosomen, könnte man nachträglich zur Identifizierung des Trägerstatus die Eltern testen. Dies stellt eine Besonderheit in der genetischen Testung dar. Um solche Mutationen vor der Vererbung feststellen zu können, müsste man Reihenuntersuchungen in einer gesunden Population durchführen. (87)

#### *Numerische Chromosomenmutationen:*

Im Vergleich zu Genmutationen und strukturellen Chromosomenmutationen, gehen numerische Genommutationen immer mit einem Verlust oder einem Erwerb von genetischem Material einher. Solche Mutationen entstehen meistens in den Keimzellen während der Meiose, wo es zur Non-Disjunction der Chromosomen kommt.

Dies kann entweder den ganzen Chromosomensatz betreffen und wird Polyploidie genannt oder es kann einzelne Chromosomen betreffen und wird Aneuploidie genannt. Die wichtigsten Genommutationen sind die Trisomie 13,18 und 21, das Klinefelter-Syndrom (47, XXY) und die Monosomie- Erkrankung Ulrich-Turner-Syndrom (45, X). Das Ulrich-Turner-Syndrom und das Klinefelter-Syndrom betreffen die Gonosomen. Eine Monosomie der Autosomen, sowie alle anderen numerischen Genommutationen sind bis zum heutigen Tag als nicht lebensfähig eingestuft.(32)

Die häufigste Anwendung zur Diagnose von numerischen Chromosomenaberrationen findet in der Pränataldiagnostik statt. Mit Hilfe zytogenetischer Untersuchungsmethoden können frühzeitig in der Schwangerschaft diese Mutationen festgestellt werden und für die Entscheidungsfindung der Eltern von enormer Wichtigkeit sein. Diese Untersuchungen werden wegen den hohen Risiken und den unterschiedlichen Sensitivitäten und Sensibilitäten der Diagnostikmethoden sowohl in Deutschland als auch in Österreich rechtlich geregelt.(88)

#### *Tumorgenese:*

Veränderungen in Genen, die die Zellteilung fördern oder den Zelltod herbeiführen, können zur Karzinogenese beitragen. Die Tumorentstehung ist ein spezieller Prozess. Durch Mutationen in Protoonkogenen, bei denen die Expressivität verstärkt wird, oder Tumorsuppressorgenen, bei denen diese gehemmt oder unterdrückt werden, können sich Zellen unkontrolliert vermehren und ihren programmierten Zelltod umgehen. Die Ursachen sind häufig exogene Noxen und betreffen nur somatische Zellen. Dadurch werden sie nicht vererbt. (89)

Familiäre Tumorsyndrome entstehen durch die Mutation der Protoonkogenen und Tumorsuppressorgenen in den Keimzellen.

### **3.3.2 Spezielle Mutationspathomechanismen**

#### 3.3.2.1 Epigenetik und Genomic Imprinting

Im Jahr 1942 wurde von Conrad Waddington der Begriff Epigenetik beschrieben. Ohne das Wissen über die dreidimensionale Struktur der DNA (s.o.).

Die Epigenetik beschreibt Veränderungen des Phänotyps unabhängig von Veränderungen im Genotyp. Sie beschreibt die Wechselwirkungen zwischen der Funktion des Gens und der Umwelt miteinander. Sie baut auf die Humangenetik auf und ist keine selbstständige Wissenschaft.(90)

Epigenetische Faktoren sind jedoch Faktoren, die weitervererbt werden können. Verschiedene Modifikationen der mütterlichen oder väterlichen Allele führen zu einer Veränderung in der Expression und Regulation der Gene. (91)

Diese Modifikationsprozesse sind reversibel.

Die DNA-Methylierung ist der bekannteste epigenetische Prozess zur Modifizierung der DNA. Durch das Hinzufügen oder Entfernen einer Methylgruppe kann die Aktivität eines Gens beeinflusst werden. Je mehr ein Gen methyliert ist, desto weniger ist es aktiv. (92)

Zusätzlich sind die Verpackungsproteine der DNA eine Grundlage der epigenetischen Modifikationsprozesse. Die durch Histonproteine verpackte DNA wird auch Chromatin genannt. Histone können die DNA durch Modifikationen dichter oder lockerer verpacken. Dadurch können sowohl die Transkription als auch die Replikation beeinflusst werden. Dichter verpacktes Material ist inaktiv (Heterochromatin), lockerer verpacktes ist aktiv (Euchromatin). In Folge können dadurch die Expression der Gene besser gehemmt oder verstärkt werden. (93)

Im Zusammenhang mit der Epigenetik steht das Genomische Imprinting. Bei der genomischen Prägung spielen die Merkmalsausprägungen der Eltern eine große Rolle. Wenn zum Beispiel die Mutter das Allel stark methyliert vererbt und der Vater das Allel auf demselben Genlocus unmethyliert vererbt, so wird die Ausprägung eher auf dem Genlocus des Vaters sein. Eine starke Methylierung verhindert somit die Expression eines Gens.

Eine Chromatinveränderung durch Histonproteine kann ebenfalls die Expression von einem Gen verändern. Je dichter der Genabschnitt verpackt ist durch diese Proteine, desto wahrscheinlicher ist die Downregulation jener. Diese Prägung wird während der Mitose an jede Zelle weitergegeben. Erst bei dem Crossing-Over der Meiose der Gameten können neue Kombinationen entstehen. Das kann zu Transgenerationseffekten führen. Was bedeutet, dass solche Modifikationen Generationen überspringen und in einer anderen wieder auftauchen. (91, 92)

Die Epigenetik ist unabhängig von den Mutationsarten, die oben aufgeführt wurden. Sie gehört zu den Regulationsmechanismen der Merkmalsausprägung und ist somit ein weiterer Faktor, der die Expression beeinflusst. In der genetischen Diagnostik sollten diese Faktoren jedoch mit in die Interpretation integriert werden, um richtige Prognosen zu stellen und die Ausprägungswahrscheinlichkeit genauer vorherzusagen. Ein wichtiger Aspekt ist die Krankheitsentstehung bei Assoziationserkrankungen. Um solche Feststellungen in der klinischen Genetik machen zu können, müssen die Wechselwirkungen zwischen der Umwelt und den Genen näher erforscht werden. Durch solche Erkenntnisse könnten bessere Präventionsmaßnahmen eingeleitet werden. Sowohl der Methylierungszustand als auch die Histonmodifikation sind genetisch analysierbar, allerdings sind noch bei Weitem nicht alle Mechanismen den Krankheiten zugeordnet.

Deshalb sind Krankheiten, die durch epigenetische Komponenten beeinflusst werden, schwierig in der Gendiagnostik zu bewerten. (94)

### 3.3.2.2 Dynamische Mutationen

Dynamische Mutationen entstehen durch die Veränderung der repetitiven Sequenzen in unserer DNA. Solche Sequenzen machen ca. ein Zehntel unseres DNA-Strangs aus. (25)

Diese Mutationsvorgänge können zu vererbaren monogenen Erkrankungen führen. Die Entstehung von jenen Pathologien ist abhängig von der Position dieser Expansionen. (95)

Diese wiederholten Stränge werden auch Mikrosatelliten genannt und bestehen aus 2-5 repetitiven Nukleotidabfolgen. In der Klinik sind die wichtigsten die Trinukleotid-Repeats. Normal sind 5-30 Wiederholungen, bei einer Expansion über bestimmte Grenzwerte können krankheitsbezogene Effekte entstehen.

Zumeist sind es durch Aggregation oder Akkumulation von normwidrigen Proteinen oder RNA-Strängen Gain-of-Function-Wirkungen. Ein anderer Pathomechanismus ist die Transkriptionshemmung durch die dynamische Mutation, die zum Funktionsverlust des Gens führt. (31)

Die Auswirkungen im Exonbereich sind gering, hier ist die Proteinfunktion oder die Struktur gestört. Dynamische Mutationen in Promoter- oder Intronsequenzen haben die Konsequenz, dass die Proteine nicht exprimiert werden. (25)

Trinukleotid-Repeats in Exonbereichen führen durch die Gain-of-Function Modifikation zu einer autosomal dominanten Erkrankung, die im heterozygoten und homozygoten Zustand das gleiche Krankheitsbild hervorruft.

Die Vererbung jener Mutationen sind von Generation zu Generation verstärkt, da die Trinukleotid-Repeats instabil sind. Dies führt zu längeren Sequenzen an repetitiven Abschnitten und damit zu schwereren Pathologien bei den Nachkommen. Zusätzlich kann man je nach Krankheit die Wahrscheinlichkeit zur Verlängerung solcher Expansionen abhängig von der Weitergabe durch welches Elternteil es stattfindet festlegen. (31)

Die paternale Vererbung von CAG-Triplets im Huntingtin-Gen bei einer Anzahl von 27-35 Wiederholung geht mit einer Vermehrung der Repeats einher.(57)

## 3.4 Diagnostik

Genetische Untersuchungen, die in die humangenetische Beratung fallen werden nach ihrem Mutationsumfang in zwei Gruppen aufgeteilt. Zum Ersten sind es chromosomale Analysen, die mit Hilfe von zytogenetischen oder molekular-zytogenetischen Methoden

durchgeführt werden können. Anhand dieser Methoden können sowohl numerische als auch strukturelle Chromosomenaberrationen detektiert werden. Zum Anderen sind es molekulargenetische Methoden, die ihre Anwendung in Genanalysen finden zur Eruiierung von Genmutationen. (31)

### **3.4.1 Zytogenetische und molekular-zytogenetische Methoden**

Bereits seit dem Ende des 19. Jahrhunderts befassen sich Wissenschaftler mit der Zytogenetik. Im Jahr 1956 gelang es den Forschern Joe Hin Tijo und Albert Levan die genaue Anzahl der Chromosomen im menschlichen Zellkern mit der hypotonen Behandlung (siehe unten s.u.) festzumachen. Diese Entdeckung ermöglichte es in den darauffolgenden Jahren, mehrere chromosomale Aberrationen zu erforschen und zu beschreiben. Die erste numerische Chromosomenaberration, die im Jahr 1959 von Jérôme Lejeune festgehalten wurde, ist die Trisomie 21.(96)

Bei zytogenetischen Untersuchungen werden postnatal zumeist Lymphozyten aus heparinisiertem Blut als Probenmaterial und pränatal Amnionzellen oder Chorionzellen verwendet. (32)

#### 3.4.1.1 Karyotypisierung

Die Karyotypisierung ist eine zytogenetische Methode, die Mutationen in Größendimensionen von 5-10Mb erfasst. Bei dieser Methode werden die Chromosomen mit unterschiedlichen Bänderungstechniken in der Metaphase gefärbt. Diese Färbetechniken erlauben eine Kontrastierung auf der Gesamtlänge der Chromosomen. Die anschließende Beurteilung erfolgt unter dem Lichtmikroskop bei 100-facher Vergrößerung. Präparate mit einer hohen Auflösung können auch unter einer sogenannten CCD-Kamera (Charge-coupled Device) analysiert werden, die eine 1000-fache Vergrößerung erlaubt. Dabei werden die homologen Chromosomen verglichen, um festzustellen, ob Banden innerhalb der Chromosomen fehlen. Als Referenz dient ein Normalbefund.

Limitationen dieser Methode stellen neben der Größe der Mutation die Bänderung selbst dar. Pro haploiden Chromosomensatz sollten mindestens ca. 400 Banden erfasst werden. (31)

#### 3.4.1.2 Fluoreszenz in-Situ Hybridization

Um chromosomale Veränderungen mit einer Länge von <5Mb zu analysieren, stehen die molekular zytogenetischen Untersuchungen zur Verfügung. Die älteste Methode ist die FISH-Methode (Fluoreszenz in-Situ Hybridization), die bis zu einer Größenordnung von 0,1 Mb angewendet werden kann. (25)

Die FISH-Methodik beruht auf die Färbung der Sonden-DNA mit fluoreszierenden Molekülen. Durch die Hybridisierung der Proben-DNA mit der vorpräparierten Sonde können spezifische Regionen unter einem Epifluoreszenzmikroskop sichtbar gemacht werden. Neben der besseren Auflösung dieser Methode kann man zudem Chromosomen sowohl in der Metaphase als auch in der Interphase analysieren. (96)

Die Limitation dieser Methode ist neben der Nachweisgrenze die Anforderung des Zuweisers, da man für die Sondenauswahl die klinische Fragestellung festlegen muss. (31)

#### 3.4.1.3 Comparative Genomic Hybridization

Im Jahr 1992 wurde die CGH (Comparative Genomic Hybridization) zur Untersuchung in der Tumorzytogenetik eingeführt. Dieses Verfahren beruht auf die Fluoreszenz-Färbung wie in der FISH-Technik und erlaubt die Detektion von Mutationen in Tumorzellen ohne die Vor-Präparation der Zellkulturen. Der Unterschied zur FISH-Methode ist, dass bei der CGH sowohl die Referenz-DNA als auch die Proben-DNA mit unterschiedlichen fluoreszierenden Basen markiert werden. Die mit Fluorochromen versetzten DNA-Sonden werden in Folge mit den Metaphasen-Chromosomen der Proben-DNA fusioniert. (97)

Durch die unterschiedliche Anfärbung der Probe (grün) und der Referenz (rot) kann man anhand der Farbspektren, die unter dem Fluoreszenzmikroskop sichtbar werden, feststellen, ob eine Deletion oder eine Duplikation vorliegt.

Ogleich die CGH keine höhere Auflösung aufweist als die FISH-Analyse, hat diese zum Nachweis von neuen chromosomalen Aberrationen geführt. Mit der Einführung der array-CGH wurden neue Ansätze zur Detektion von Mikrodeletions- und Mikroduplikationssyndromen in einem Auflösungsbereich von bis zu unter 100 kb (Kilobasen) gefunden. (96)

#### 3.4.1.4 Array-CGH

Die array-CGH revolutionierte die genomweite Untersuchung von CNVs (Copy Number Variants; Kopienzahlvarianten) durch die Verwendung von Oligonukleotiden sowie der gesamten genomischen DNA. Die unterschiedlich markierten Sequenzen werden hierbei auf ein Microarray aufgetragen. Dies ist ein Objektträger mit einem Koordinatensystem für die spezifischen DNA-Abschnitte. Jeder Punkt in diesem Koordinatensystem repräsentiert einen bestimmten Genlocus. Bei der Analyse werden wie bei der CGH die Intensitäten der Fluorochromspektren der hybridisierten Fragmente gemessen und miteinander verglichen. Im Normalfall sollten die Farben der Probe und der Referenz im Verhältnis von 1:1 aufleuchten. Eine Abweichung weist auf eine Deletion oder Duplikation hin.(97)

Eine weitere Microarray- Methode, die ebenfalls Kopienzahlvarianten detektiert, ist die SNP-array-CGH. Mit Hilfe dieser Technik können im Gegensatz zur array-CGH auch Heterozygotieverluste und uniparentale Disomien nachgewiesen werden. Diese Methodik wird in der Diagnostik zum Nachweis von rezessiven Erkrankungen verwendet und ermöglichte das bessere Verständnis für das Genomic Imprinting.(98)

Die neuesten Arrays können bis zu 1,8 Mio. SNP-Sonden haben und erlauben eine Auflösung bis zu 0,7 kb.

Eine Person kann auf einem Genlocus zwei unterschiedliche Allele besitzen, das eine von der Mutter geerbt, das andere vom Vater. Aufgrund dessen kommen vier verschiedene Genotyp-Kombinationen infrage: AA, AB, BA und BB. AB und BA können nicht voneinander differenziert werden, weshalb in der Array-Auswertung bei einer normalen Genotyp-Konstellation drei Punktwolken sichtbar werden. (99)

In Kombination mit der Auswertung der Kopienzahlen eines Gens kann festgestellt werden, ob eine Deletion oder eine Duplikation des Gens vorliegt. Diese Methode hat in der humangenetischen Diagnostik immer noch einen hohen Stellenwert, da mit Hilfe des SNP-Arrays Loss of Heterozygoties (LOH) festgestellt werden können. Eine unveränderte Kopienzahl bei einem LOH kann hinweisend auf eine uniparentale Disomie sein.

Die Auswertung erfolgt wie bei der Array-CGH durch die Messung der Farbintensität der Punktwolken und kann mit Hilfe von Computerprogrammen bildlich dargestellt werden.

Verglichen werden die Ergebnisse anschließend mit Datenbanken.(100)

### **3.4.2 Molekulargenetische Analysen**

Die Vielfalt an molekulargenetischen Methoden erlaubt es nicht in dieser Diplomarbeit alle aufzuführen. Daher werden nur einige Methoden und Grundlagen zur Genanalyse behandelt.

#### Erste Generation der Sequenzierung:

Das Fundament der modernen molekulargenetischen Untersuchung wird durch die im Jahr 1977 von F. Sanger, S. Nicklein und A.R. Coulson erstmals beschriebene DNA-Sequenzierungsmethode gebildet. Die Sanger-Sequenzierung (auch Kettenabbruch-Synthese genannt) arbeitet mit einer Didesoxymethode. Didesoxyribonukleotide (ddNTP) haben kein 3'OH-Ende und werden deshalb zum Abbruch der DNA-Synthese eingesetzt. (101)

Durch diese Methode können Nukleotidabfolgen nachgewiesen und in der Folge auf Sequenzveränderungen geschlossen werden.

Vor der Analyse der DNA-Sequenz wird diese mit Hilfe von der PCR millionenfach amplifiziert. (102)

Der Kettenabbruch erfolgt willkürlich, statistisch wird ein Abbruch fast in jeder Position eingebaut. Die Sequenzen werden auf einer Gel-Elektrophorese aufgetragen und mit Hilfe von verschiedenen Computerprogrammen analysiert. (25)

Das Human Genome Project basiert auf die Technik der Kettenabbruchsynthese. (103)

Zu den Zeiten von Franklin Sanger wurden die ddNTPs radioaktiv markiert. Erst mit der zweiten Generation der Sequenzierung wurde die Fluoreszenzmarkierung eingeführt.

Im weitesten Sinne werden alle Techniken, die auf die Sequenzierung basieren und abgeleitet sind von der Kettenabbruch-Synthese unter dem Begriff Next-Generation-Sequenzierung (NGS) zusammengefasst. Nach Abschluss des Human Genome Projects wurden die Techniken kostengünstiger, präziser und schneller. (25, 104)

Während die Kosten der Sequenzierung des Genoms eines Individuums mit der Kettenabbruch-Synthese im Jahr 2001 noch auf 95,26 Mio. US\$ beliefen, wurden mit der steigenden Größenordnung der neueren Sequenzierungsmethoden die Kosten auf 454,05 US \$ gesenkt (Stand 2021) (105)

#### Die nächsten Generationen der Sequenzierung:

Die neuesten Methoden beruhen anders als die Sanger-Sequenzierung, nicht auf kapillarbasierende Sequenzierautomaten. Die NGS sind Hochdurchsatz-Sequenzverfahren, die die parallele Sequenzierung von Millionen von DNA-Fragmenten ermöglichen. Es existieren unterschiedliche Systeme, die auf unterschiedliche Weise funktionieren. (106)

Die Methoden der ersten Generation hat für eine Durchforstung der gesamten DNA im Schnitt 15 Jahre gebraucht. (107)

Heute kann man mit Hilfe der neuesten Verfahren innerhalb eines Tages das gesamte Genom einer Person screenen. (106)

Die erste gesamte DNA, die von einem Menschen analysiert wurde, war die des Biochemikers Craig Venter im Jahr 2007. Damals war die Gesamtsequenzierung der DNA einer einzelnen Person sehr kostspielig, weshalb für Fragestellungen vorerst relevante Abschnitte (Target-Resequencing) und später Exon-Abschnitte sequenziert wurden. (102)

Das im Jahr 2007 gestartete „1000 Genomes Project“ wurde zur Katalogisierung von Genomen verschiedener Ethnizitäten verwendet. Diese sind heute noch als Datensatz einsehbar. Hier wurden WGSs (Whole Genome Sequencing), WESs (Whole Exome Sequencing) und SNP-Array Untersuchungen durchgeführt. Die Ergebnisse dieses Projekts können für verschiedene Analysen verwendet werden, beispielsweise für Genotypisierungen mit Hilfe von Arrays oder Genome Wide Association Studies (GWAS). (108)

Mit dem "1000 Genom Project" erfolgte die Rekonstruktion von 2504 individuellen Genomen aus 26 verschiedenen Populationen.(109)

Auf Datenbanken wird mittlerweile der Zugriff auf 125 748 Exon- und 15 708 Genomsequenzen aus verschiedenen Projekten gewährt. (110)

Derzeit gibt es in Österreich keine Methoden zur WGS. Am 01.04.2021 wurde das Projekt „WGSmed“ zur Etablierung und Nutzung der WGS gestartet, um dem Fortschritt der Wissenschaft und der Technologie mitzuhalten. Die Vollendung des Projekts ist für den 31.03.2026 terminisiert. Der Projektkoordinator ist die Medizinische Universität Graz in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Universität Innsbruck und der Technischen Universität Graz. (111)

Die derzeit am häufigsten in der Humangenetik benutzte NGS-Methode stellt die WES dar. Die hierfür benötigte DNA-Sequenz macht ca. 1 % der Gesamt-DNA aus und ist daher sehr gut anwendbar. Die Analyse der codierenden Regionen in der DNA ermöglichte nicht nur die Detektion von beschriebenen Mutationen, sie machte es auch möglich, neue monogene Mutationskrankheiten nachzuweisen. (102)

### **3.4.3 Exkurs: Major Histocompatibility Complex (MHC)**

Der MHC (Major histocompatibility Complex), der für die Immunabwehr der Lebewesen zuständig ist und bei Menschen spezifisch auch HLA (Human Leucocyte Antigene) genannt wird, befindet sich auf dem Chromosomen 6p21.

Die hohe Anzahl an unterschiedlichen SNPs auf der HLA-Region (253.306) geben darüber Aufschluss, dass diese DNA-Region eine hohe genetische Dichte hat und zudem die höchste Polymorphie im menschlichen Genom aufweist. (112)

Dieser genetische Abschnitt mit einer Länge von 3600 Kilobasen wird in 3 Regionen aufgeteilt, die verschiedene Gene beinhalten.

HLA-A, HLA-B, HLA-C Gene und die immunologisch weniger wichtigen HLA-E, HLA-F und HLA-G werden durch die Klasse-I-Region codiert. Die Gene, die sich in der Klasse-II-Region befinden, sind in drei Subklassen aufgeteilt, die wiederum mehrere Untergruppen besitzen. Die Subklassen sind HLA-DR, HLA-DQ und HLA-DP. Die Klasse-III-Region codiert für Tumor Nekrose Faktoren (TNF) und Komponenten des Komplementsystems. HLA-assoziierte Erkrankungen sind mit Klasse-I und -II Regionen assoziiert. (113)

Die Klasse-I- und II-Antigene sind für die Antigenpräsentation zuständig und regulieren das erworbene als auch das angeborene Immunsystem auf unterschiedlichem Weg, weshalb sie v.a. in der Transplantationsmedizin von hoher Wichtigkeit sind. Um die Leukozyten-Agglutination und eine Allograft Reaktion zu vermeiden, werden HLA-Untersuchungen vor einer Transplantation durchgeführt. Die Funktion der HLA-Gene lässt darauf schließen, dass zumeist Autoimmunerkrankungen und Infektionserkrankungen durch Fehlfunktionen in der Regulation entstehen können.(114)

Der HLA-Locus ist zumeist heterozygot vererbt. Es herrscht eine Ko-Dominante Expression der maternalen und paternalen Gene. Durch die hohe Allelfrequenz und die Ko-Dominante Expression entstehen ca. 45000 Möglichkeiten für Klasse-I Varianten und in etwa die gleiche Menge an Klasse-II Varianten. (113)

Die HLA-B Region hat die höchste Allelvarianten-Anzahl, während die Subregion der HLA-DR/DQ strukturell stark variabel ist und in Bezug auf Assoziationserkrankungen die höchste Frequenz besitzt. Mit dem HGP konnten die DNA-Regionen entschlüsselt werden. Durch die Untersuchung der SNPs im Rahmen der GWAS konnten Krankheits-Assoziationen deutlich gemacht werden. Trotz der SNPs die detektiert und katalogisiert werden konnten, ist keine eindeutige Zuordnung von Erkrankungen mit HLA-Mutationen

möglich. Gründe dafür sind beispielsweise die Pleiotropie der HLA-Gene, die Diversität der Gene sowie der Polymorphismus. (112)

Obgleich die GWAS zur Detektion von Abweichungen in den DNA-Strängen theoretisch gute Ergebnisse aufweist, sind diese in der Praxis schwer zu interpretieren. Ohne die Berücksichtigung oben genannten Faktoren, die Mutationen beeinflussen können (inklusive epigenetischer Faktoren), kann durch die GWAS nur Ansätze für die Krankheitsentstehung und -ausprägung geliefert werden. (115)

Einer der höchsten HLA-Suszeptibilität wurde bei der Zöliakie Erkrankung erfasst. Anhand dieser kann die Krankheitsentstehung einer HLA-assoziierten Pathologie am besten beschrieben werden. Die HLA-Regionen, die mit der Zöliakie in Verbindung gebracht werden sind HLA-DQ2 und DQ8. Genetische Testungen, in denen weder HLA-DQ2 noch DQ8 positiv ausfallen, sind in der Regel ein Ausschlusskriterium für eine Glutenunverträglichkeit. Eine genetische Untersuchung ist bei der Zöliakie nur im Falle einer positiven Klinik indiziert. Vor allem bei Kindern rückt in der Zöliakie-Diagnostik die Biopsieentnahme damit in die zweite Reihe. (116)

Weitere stark mit HLA assoziierten Erkrankungen sind die Narkolepsie (HLA-DQB1/HLA-DRB1) und Morbus Bechterew (HLA-B27). (113)

Morbus Bechterew (Spondylitis Ankylosans) ist eine rheumatologische Erkrankung, die hauptsächlich die Gelenke der Wirbelsäule betrifft. Sie ist zu 96 % mit HLA-B27 assoziiert. Jedoch ist nicht jede\*r Träger\*in der Mutation an Morbus Bechterew erkrankt. Es gibt viele Individuen, die eine HLA-B27 Mutation haben aber keine rheumatologischen Symptome aufweisen. (117, 118)

Im Zusammenhang zu HLA-assoziierten Krankheiten ist zu erwähnen, dass zwischen einer Kausalität und einer Assoziation sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede sind. Die Assoziation beschreibt den relativen Zusammenhang zweier voneinander abhängigen Variablen (Variable 1= Mutation, Variable 2= Ausprägung) zueinander. Sie sagt aus wie hoch die relative Wahrscheinlichkeit der Erkrankung bei Nicht-Trägern\*innen der Mutation ist gegenüber denen die Träger\*innen sind. Eine Kausalität ist im weitesten Sinne eine Assoziation. Die Kausalität hingegen beschreibt, wie die Veränderung einer Variablen die andere absolut beeinflusst. Das würde bedeuten, dass eine Mutation (veränderte Variable 1) in jedem Fall zu einer Erkrankung (veränderte Variable 2) führt. (119)

Die Detektion der HLA-Konstellationen erfolgt durch die Typisierung. Diese kann anhand von serologischen und genetischen Untersuchungen durchgeführt werden. Die starke

Polymorphie der HLA-Genregion und die Tatsache, dass alle HLA-Merkmale den mendelschen Regeln folgen, macht die Untersuchung dieses Genorts zu einer sehr guten Methode in der Abstammungsdiagnostik. (113)

#### **3.4.4 Weitere Gentests**

Genproduktanalysen: Durch die chemische Messung von Stoffwechselprodukten kann anhand laborchemischen Untersuchungen Rückschluss auf genetische Mutationen geschlossen werden. Ein Fehler in der Proteincodierung während der Proteinbiosynthese durch eine Veränderung im genetischen Material kann zu einer fehlerhaften Produktion der Eiweißstrukturen im Organismus führen. Die Untersuchung wird mit Hilfe von Körperflüssigkeiten oder -zellen gemacht. (120)

Phänotyp-Analysen: Phänotyp-Analysen werden anhand von äußerlichen Erscheinungen des Individuums in Mitbetrachtung der Physis, der Umwelt und der Psyche jener auf genetische Erkrankungen geschlossen. Mit Hilfe von unterschiedlichen Datenbanken oder Suchmaschinen auf diversen Websites wird durch die Korrelation von verschiedenen Auffälligkeiten im Erscheinungsbild auf eine Mutation geschlossen.(121)

Im Jahr 2008 startete an der Berliner Charité Universität das Projekt Human Phenotype Ontology. Mit dem Entwurf des Projekts wurden immer mehr Universitäten und Labore darauf aufmerksam. Die Kooperation untereinander bewirkte die Erstellung einer Suchmaschine. Die Website der Human Phenotype Ontology arbeitet mit einem bestimmten Algorithmus zur Identifikation des Genotyps anhand des Phänotyps.(122)

#### **3.4.5 Direct-to-Consumer Gene-Testing**

Direct-to-Consumer (DTC) Gentestungsverfahren werden von unterschiedlichen Unternehmen produziert und bieten den Verbrauchern eine genetische Testung ohne Kontakt zum Gesundheitssystem.(123)

Sie werden durch unterschiedliche Marketing-Strategien vertrieben. Die derzeit am stärksten vertretenen Unternehmen sind in den USA und Island lokalisiert. Die Kosten müssen vom Kunden selbst übernommen werden und variieren zwischen 1000 US\$-2500 US\$. Diverse Anbieter bieten ihrem Kunden auch eine genetische Beratung an, die in ein Jahresabonnement mit eingebunden ist. (124)

Der Verbraucher kann solche Test-Kits anfordern, bekommt sie nach Hause geliefert und kann die entnommene Speichelprobe oder Blutprobe an den Anbieter zurücksenden. Diese

werten die Proben aus und stellen dem Kunden die Ergebnisse in weiterer Folge über verschiedene Wege zur Verfügung. (123)

Das Spektrum an Indikationen variiert. Mit Hilfe der DTC-Test Kits können sowohl Untersuchungen der genetischen Abstammung, monogenetische Erkrankungen, somatische Mutationen und multifaktorielle Erkrankungen durchgeführt werden. Außerdem bieten sämtliche Anbieter an Charaktereigenschaften anhand der DNA feststellen zu können. Die rapide Senkung der Kosten von Sequenzierungsmethoden und die schnelle Durchlaufzeit dieser hat die DTC-Testungen stark anfällig für den Markt gemacht. (125)

Die meisten Konzerne haben spezielle SNP-Microarray-Chips, die spezifische Varianten untersuchen. Die Kosten für WGS sind für den Konsumenten noch zu hoch.(126)

Da es nur wenige Mutationen gibt, die sich direkt auf eine Krankheit zurückführen lassen, können solche Testungen keine genauen Aussagen für den Anwender liefern. Testungen auf multifaktoriell bedingte Erkrankungen sind selbst für einen\*eine ausgebildeten\*ausgebildete Arzt\*Ärztin schwierig zu verstehen. Die klinische Validität wird zumeist nicht überprüft. Derzeit gibt es keine internationalen Regelungen über die Prüfung des klinischen Nutzens der Gentests. (124)

In Europa wurde 2008 das Zusatzprotokoll über Gentests verabschiedet und von fünf Mitgliedsstaaten ratifiziert. Damit wurden die Qualitätsanforderungen an genetische Testungen festgelegt. Deshalb gibt es in Europa keine DTC-Unternehmen. Dies schließt aber nicht aus, dass man aus anderen Staaten die Test-Kits bestellen kann. (127)

### **3.4.6 Anwendung von Gendiagnostik in der Humanmedizin**

#### **3.4.6.1 Präimplantationsdiagnostik**

Die Präimplantationsdiagnostik (PID) wird in Österreich durch das Fortpflanzungsmedizingesetz (FmedG) und in Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz (ESchG) geregelt. Daher wird in dieser Arbeit das Thema nur angeschnitten. Für weitere Informationen gelten das FmedG und ESchG.

Man unterscheidet die Präinfiltrationsdiagnostik (auch Polkörperdiagnostik genannt) von der Präimplantationsdiagnostik. Unter der PID versteht man die Untersuchung eines Embryoblasten (dritter Tag nach der Befruchtung) oder Trophoblasten (fünfter Tag nach der Befruchtung), welches in-vitro erzeugt wurde. Diese Untersuchung dient laut FmedG und ESchG zum Nachweis von Genomaberrationen, Chromosomenmutationen und Genmutationen. Zur Detektion werden sowohl zytogenetische Untersuchungsmethoden als

auch Molekulargenetische angewandt. Solch eine Diagnostik darf in beiden Ländern nur unter der Annahme, dass das Nachkommen ein hohes Risiko zur Erkrankung an einer erblichen Krankheit hat, durchgeführt werden. Darunter zählen auch elterliche Prädispositionen und/oder mehrere Tod- oder Fehlgeburten unter der Voraussetzung, dass der Verdacht eines Erbleidens zu diesem geführt hat und/oder vorangegangene misserfolgte In-Vitro Fertilisationen bereits stattgefunden haben.(128, 129, 130)

Polkörperuntersuchungen werden sowohl in Österreich als auch in Deutschland nicht gesetzlich geregelt, da Polkörper keine lebende Zelle darstellen und ein Nebenprodukt während der Eizellreifung sind. Die Polkörperchen werden vor der Befruchtung von der Mutter entnommen. (128)

Durch die Manipulation während der Entnahme können Schäden in der Eizelle entstehen. Zudem können nur Mutationen, die bis zu diesem Zeitpunkt entstanden sind, nachgewiesen werden. (130)

#### 3.4.6.2 Pränataldiagnostik

Die Pränataldiagnostik wird während der Schwangerschaft durchgeführt und ermöglicht die Erfassung eines genetischen Defekts beim ungeborenen Kind. (25)

Das zu untersuchende Material wird entweder von der Mutter und/oder vom Kind gewonnen. Es werden nicht-invasive von invasiven Untersuchungsmethoden unterschieden. Zu den invasiven Methoden zählen die Chorionzottenbiopsie, Amniozentese und Chordozentese. Das gewonnene Material kann je nach Fragestellung sowohl molekulargenetisch als auch zytogenetisch untersucht werden.(25, 31)

Mittlerweile gibt es auch nicht-invasive Methoden bzw. Untersuchungen, die nicht in-utero durchgeführt werden müssen und die Analyse der DNA des Ungeborenen ermöglichen. Die Entdeckung der zellfreien DNA des Fötus (cffDNA) im maternalen Blut ermöglicht eine Untersuchung der DNA des Mutterkuchens und kann daher eine äquivalente Aussagekraft wie die Chorionzottenbiopsie haben. (131)

Diese Methode wird auch NIPT (non invasive prenatal Testing) oder NIPS (Non invasive prenatal screening) genannt und findet derzeit Anwendung bei der Aneuploidiediagnostik. (31)

Zu den nicht-invasive Methoden zählen ebenso die Ultraschalluntersuchung und das Ersttrimesterscreening.(25)

Keiner der oben genannten Methoden hat eine 100 % diagnostische Sicherheit, es können daher sowohl falsch positive als auch falsch negative Ergebnisse nicht absolut

ausgeschlossen werden. Zudem stellt ein möglicher Abort oder eine Infektionsübertragung während der in-utero Untersuchungen ein Risikofaktor dar. Daher werden die invasiven Verfahren unter bestimmten Umständen, wie zum Beispiel ein erhöhtes mütterliches Alter empfohlen und durchgeführt. (131)

Pränataluntersuchungen, die zur direkten Detektion von genetischen Merkmalen genutzt werden, werden sowohl in Österreich als auch in Deutschland gesetzlich geregelt. (132, 133)

### 3.4.6.3 Genetische Untersuchungen nach der Geburt

Zum Ersten gibt es die Postnataldiagnostik, diese umfasst definitionsgemäß jegliche genetische Diagnostik nach der Geburt des Kindes (24-72h nach der Geburt). Dazu gehört auch das erweiterte Neugeborenen Screening.

In Österreich fällt das Neugeborenen-Screening nicht direkt in das Gentechnikgesetz, da die Patienten lediglich mit Hilfe eines Blutstropfens auf Stoffwechselerkrankungen getestet werden. Untersuchungen, die nach einer Verdachtsdiagnose laufen, werden nach dem GTG durchgeführt. Das Neugeborenen-Screening ist ein Screening-Programm, der seit 1966 in Österreich existiert. Diese ist keine Pflicht, es ist ein Angebot zur Früherkennung von metabolischen Krankheiten. (134)

In Deutschland fällt das Neugeborenen-Screening auch nur im Falle einer erweiterten Untersuchung unter das GenDG und wird im Gesetz gesondert behandelt. (135)

Untersuchungen, die danach gemacht werden, haben kein definiertes Supernym.

Verfahrensanwendungen nach der Geburt können diagnostische Ergebnisse liefern oder Prädispositionen feststellen. Zudem kann man Anhand der Untersuchungsergebnisse den Überträgerstatus von rezessiv vererbten Mutationen detektieren.(136)

Jede genetische Untersuchung, die nach der Geburt an einem Menschen durchgeführt wird, fällt in Deutschland unter das Gendiagnostikgesetz (GenDG) und in Österreich unter das Gentechnikgesetz (GTG).

## 4 Anwendung der Gesetze am Menschen zu medizinischen Zwecken im direkten Vergleich

## 4.1 Indikationen zur genetischen Untersuchung

Im medizinischen Alltag steht in der Praxis die Untersuchung des genetischen Materials beim Menschen im Zentrum. Beide europäischen Länder definieren die Anwendung der genetischen Analysen auf der Rechtsebene unterschiedlich.

Der erste Paragraph im IV. Abschnitt des GTG erklärt den „Verbot des Eingriffs in das Erbmateriale der menschlichen Keimbahn“ (§64 GTG). Der Verweis auf das Fortpflanzungsmedizingesetz §9 Abs.2 regelt die Abgrenzung des Gentechnikgesetzes in Bezug auf die Untersuchungen und Behandlung von entwicklungsfähigen Zellen.

Das GTG gibt vor wer untersucht werden darf und zu welchem Zweck. Genetische Analysen dürfen im Sinne des Gesetzes sowohl pränatal an der Schwangeren als auch zur human- oder familiengenetischen Untersuchung von einwilligungsfähigen und nicht-einwilligungsfähigen Personen durchgeführt werden. (§69 Abs.1-2 GTG; Anlage 2 GTG)

Das österreichische Gentechnikgesetz unterscheidet vier Typen zur Indikationsstellung einer genetischen Analyse. (§65 Abs. 1 GTG)

„Typ 1 dient der Feststellung einer bestehenden Erkrankung, der Vorbereitung einer Therapie oder Kontrolle eines Therapieverlaufs und basiert auf Aussagen über konkrete somatische Veränderungen von Anzahl, Struktur, Sequenz oder deren konkrete chemische Modifikation von Chromosomen, Genen oder DNA-Abschnitten“

(§65 Abs.1 Z1 GTG)

Bei einer genetischen Untersuchung von einer bereits existierenden Erkrankung, die durch eine Mutation der somatischen Zellen hervorgerufen wurde, gilt der oben genannte Indikationstyp.

Somatische Mutationen sind der Auslöser für nicht-erbliche Tumore. Die chemische Modifikation der DNA ist die grundlegende Ursache der Tumorgenese.(137)

Durch die Veränderung des genetischen Materials der Zellen können je nach Zelltyp die Expression von verschiedenen Rezeptoren beeinflusst werden. Die Target-Therapy ist eine mögliche medikamentöse Therapieform, in der durch die Affinität der Medikamente gegenüber spezifischen Rezeptoren ein gezielter Therapieansatz angeboten werden kann. Daher können durch die Detektion der Rezeptoren, die durch den Tumor exprimiert werden, systematisch Zellen therapiert werden, die diese Oberflächeneiweiße aufweisen. (138)

Erkrankungen lt. §65 Abs. 1 Z1 des GTG können in der medizinischen Praxis dokumentiert werden und es bedarf keiner weiteren datenschutzrechtlichen Absicherung und Dokumentation als eine normale standardisierte, medizinische Untersuchung im Alltag. (§71a GTG) (20)

Werden genetische Analysen veranlasst, die zur Feststellung von hereditären Erkrankungen dienen, so gelten §65 Abs. 1 Z 2-4 des GTG.

„Typ 2 dient der Feststellung einer bestehenden Erkrankung, welche auf eine Keimbahnmutation beruht“  
(§65 Abs.1 Z2 GTG)

Eine sich bereits manifestierte Krankheit kann mit Hilfe der oben aufgeführten Diagnostikmethoden nach der Geburt rechtlich mit Bezug auf Typ 2 identifiziert werden. (Vgl. Kapitel 3.4.1, 3.4.2 und 3.4.4)

Der\* die diagnosestellende Arzt\*Ärztin hat in diesem Fall die Aufgabe den klinischen Phänotyp molekulargenetisch zu bestätigen. (Vgl. Kapitel 3.2.1.3)

Während die Typen 1 und 2 zur Feststellung von bereits eingetroffenen Erkrankungen dienen, regeln die Zeilen 3 und 4 des §65 Abs. 1 GTG die genetische Untersuchung am Menschen, um Prädispositionen festzustellen.

Eine Prädisposition beschreibt in der Genetik die Empfänglichkeit einer Person für eine bestimmte Erkrankung in Abhängigkeit der genetischen Anlage. Sie wird auch häufig genetische Suszeptibilität genannt.(139)

Mit der Nutzung des Begriffs der Prädisposition wird gesetzlich gesichert, dass jede Testung, die in Bezug auf Typ 3 und 4 durchgeführt wird, lediglich zur Untersuchung der Person auf genetische Varianten dient. Diese können Aussagen über die Erbanlage der Betroffenen tätigen.

„Typ 3 dient der Feststellung einer Prädisposition für eine Krankheit, insbesondere der Veranlagung für eine möglicherweise zukünftig ausbrechende genetisch bedingte Erkrankung oder Feststellung eines Überträgerstatus, für welche nach dem Stand der Wissenschaft und Technik Prophylaxe oder Therapie möglich sind“

„Typ 4 dient der Feststellung einer Prädisposition für eine Krankheit, insbesondere der Veranlagung für eine möglicherweise zukünftig ausbrechende genetisch bedingte Erkrankung oder Feststellung eines Überträgerstatus, für welche nach dem Stand der Wissenschaft und Technik keine Prophylaxe oder Therapie möglich sind“

Das Adverb „möglicherweise“ in beiden Typ-Definition ist ein bedeutender Begriff, da hiermit die Eventualität eines Ausbruchs mit einbezogen wird. Somit wird sowohl rechtlich als auch medizinisch der Begriff Prädisposition richtig definiert.

Typ 3 und 4 unterscheiden sich in der Konsequenz des Test-Ergebnisses. Erkrankungen oder Veranlagungen, die keine Prophylaxe- oder Therapiemöglichkeit haben werden nach Typ 4 untersucht.

In sämtlichen Literaturen wird bei der Analyse des GTG das Wort „prädiktiv“ für Typ 3 und Typ 4 Untersuchungen genutzt.(9)

Die prädiktive Medizin befasst sich mit der Kalkulation und der Vorhersagung des individuellen Risikos für das Ausbrechen einer bestimmten Erkrankung in der Lebensdauer einer Person. Für den Ratsuchenden bedeutet dies, dass die subjektive Wahrnehmung gegenüber seiner/ihrer Gesundheit zum Zeitpunkt der Risikokalkulation absolut besteht. (140)

Jedoch haben prädiktive Gentests die Grundlage zur Erfassung von später möglicherweise ausbrechenden Erkrankungen und die Prävention jener mit prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen. In diesem Fall wird die Diskrepanz des Begriffs prädiktiv zu Typ 4 Untersuchungen ohne Therapie- und Prophylaxemaßnahmen eindeutig. (141)

Die Heredität der genetischen Pathologien im Falle der Typ 2, 3 und 4 Analysen bedarf gesonderte Regelungen laut Gesetzgeber und wird auch aus medizinischer Sicht mit starkem Konsens betrachtet.

In Anbetracht der Krankheitsentstehung und den diversen Modifikationsmechanismen bei der Merkmalsausprägung von genetischen Erkrankungen ist keine eindeutige Vorhersehbarkeit gegeben. (Vgl. Kapitel 3.2.3 und 3.3.2)

Weshalb der Begriff prädiktiv im weitesten Sinne nicht eindeutig auf genetische Untersuchungen übertragbar ist. Eine Testung eines Überträgerstatus bei Patienten und Patientinnen, deren Angehörigen an einer genetischen Erkrankung erkrankt oder ebenfalls Träger\*innen von rezessiven Mutationen sind, lässt sich mit dem Wort prädiktiv stärker vereinbaren.(9)

In Deutschland unterscheidet der Gesetzgeber die diagnostische genetische Untersuchung von der prädiktiven genetischen Untersuchung (§3 Abs 6 GenDG).

Wie zuvor beschrieben ist der Begriff prädiktiv in der Medizin eine Wahrscheinlichkeitsberechnung zum Ausbruch einer Krankheit bei einer Person. Während in Österreich der Gesetzgeber die Formulierung „Prädisposition“ verwendet, erfolgt hier im medizinischen Sinn keine Eingrenzung.

Zudem fällt in Deutschland eine Genproduktanalyse ebenfalls in das Gendiagnostikgesetz, und wird in diesem gesondert aufgelistet. (§3 Abs. 2c GenDG)

In Österreich wird in den Begriffsbestimmungen Bezug auf die Untersuchungen von Genprodukten genommen. Genetische Analysen sind auch Laboranalysen, die eine Aussage über die konkrete chemische Modifikation der Genprodukte machen können. Im engsten Sinne sind diese Feststellungen aber erst dann zu genehmigen, wenn die chemische Modifikation eindeutig feststellbar ist. (§4 Abs.23 GTG)

Dies macht einen Unterschied in der medizinischen Praxis. Labormedizinische Untersuchungen, die zur Feststellung von einer beispielsweise familiären Hämochromatose dienen, müssen in Deutschland im Sinne des Gesetzes vom\*von der verantwortlichen Arzt\*Ärztin gekennzeichnet werden, da sie unter die Gendiagnostik fallen. Zumal der deutsche Gesetzgeber diese nur als Produkte der Nukleinsäure definiert. In diesem Fall wird nicht konkretisiert, dass die chemische Modifikation eindeutig feststellbar sein muss. (§3 Abs.2c GenDG) (31)

Das bedeutet, dass die Messung der Eisenparameter unter das Gendiagnostikgesetz fallen und somit die Bestimmung des biochemischen Phänotyps eine genetische Aussage liefert. (Vgl. Kapitel 3.2.1.3)

Das GenDG trennt zudem die diagnostischen von den prädiktiven Untersuchungen.

Anders als in Österreich zählen somatische Erkrankungen, die im Laufe des Lebens im Menschen entstehen können, nicht zum Gendiagnostikgesetz. Der Gesetzgeber distanziert sich mit §3 Abs.4 von der somatischen Genanalyse. Das Gesetz gilt für Testungen hereditärer Krankheiten und Merkmale oder Mutationen, die während der Schwangerschaft im Fötus bis zur Geburt entstanden sind. (§2 Abs1 GenDG)

Untersuchungen, die zur Feststellung von somatischen Mutationen dienen werden mit Hilfe des Medizin- und Datenschutzrechts in Deutschland durchgeführt.(21)

Im Sinne von (i.S.v.) §3 Abs 7 unterteilt der Gesetzgeber die diagnostischen Untersuchungen in vier Indikationsgruppen.

Eine diagnostisch genetische Untersuchung ist eine genetische Untersuchung mit dem Ziel:

„a) der Abklärung einer bereits bestehenden Erkrankung oder gesundheitlichen Störung“

§3 Abs 7a kann äquivalent angewandt werden wie §65 Abs1 Z2 (Typ 2) des GTG. Eine kleine Ausnahme stellt die präzisere Definition mit dem Einschluss der „gesundheitlichen Störung“.

„b) der Abklärung, ob genetische Eigenschaften vorliegen, die zusammen mit der Einwirkung bestimmter äußerer Faktoren oder Fremdstoffe eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung auslösen können“

Einer der irreführenden Indikationstypen ist §3 Abs.7b. In Bezug auf den Paragraphen wird die diagnostische Untersuchung zur Identifizierung von genetischen Eigenschaften genutzt, die durch die Exposition gegenüber äußerlichen Faktoren oder Fremdstoffen (z.B. Rauchexpositionen) zu einer Erbkrankheit oder genetischen Störung führen könnten. (142)

Meines Erachtens ist Zeile 7b) deshalb so irritierend, da durch diese diagnostische Untersuchung im weitesten Sinne alle genetischen Untersuchungen abgedeckt werden könnten, wenn die Annahme bestünde äußerlichen Faktoren oder Fremdstoffen ausgesetzt zu sein. So würden jegliche Umwelteinflüsse, sowohl sozioökonomische als auch Schadstoffe, eine genetische Analyse im Sinne des Gesetzes legitimieren.

Der Deutsche Bundestag hat im Zuge des Gesetzesentwurfs vom 13.10.2008 auf S.22 die Einordnung in die diagnostische Untersuchung aufgrund des niedrigen prädiktiven Wertes der genetischen Analysen nach Nummer (Nr.) 7b begründet, weshalb trotz prädiktiver Bedeutung diese Untersuchungen unter die Diagnostischen fallen.(142)

„c) der Abklärung, ob genetische Eigenschaften vorliegen, die die Wirkung eines Arzneimittels beeinflussen können“

Die Pharmakogenetik wird im GenDG mit eingebunden. Die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Pharmazeutika können durch genetische Prädispositionen oder Eigenschaften bei bestimmten Medikamenten variieren. Dadurch kann ein Medikament die letale Dosis bereits bei einer normalen therapeutischen Breite erreichen. Zudem können

auch unerwünschte und erwünschte Wirkungen in unterschiedlichen Verhältnissen auftreten.(143)

Ein Beispiel dafür ist die Azathioprin-Toxizität, die durch die Mutation des Enzyms Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) entsteht. Dadurch kann der Abbau des metabolisch wirksamen Stoffes (Azathioprin-derived-6-thioguanin Nukleotide=6-TGN) verzögert sein. Der Polymorphismus in diesem Genabschnitt, der für das Enzym codiert betrifft einen\*eine von 300 Patienten\*Patientinnen und erniedrigt die enzymatische Aktivität. Dadurch kann es zur Akkumulation des 6-TGN kommen, welches zu einer akuten Azathioprin-induzierten Myelosuppression führen kann. (144)

In Österreich wurde die pharmakogenetische Untersuchung seit dem 4.12.2009 von §65 Abs.1 Z3 und Z4 abgegrenzt. Somit gibt es keine pharmakogenetische Untersuchungen für Prädispositionen. Ursächlich dafür sind zum einen, dass unerwünschte Nebenwirkungen nicht unter die Definition der „Erkrankung“ im Sinne des (i.S.d.) Gesetzes fallen, zum anderen wird anders als im Gesetz definiert keine Feststellung einer „Erkrankung“ erzielt, sondern eine Vermeidung von Symptomen, die durch die Einnahme der Medikamente entstehen können. Die Distanzierung im Gentechnikbuch Kapitel 5 wird mit dem Argument des „Krankheitsauslösers“ begründet. Während genetische Prädispositionen als direkte Krankheitsauslöser gesehen werden, sind unerwünschte Nebenwirkungen, die durch genetische Eigenschaften ausgelöst werden, indirekte Krankheitsauslöser. Grund dafür ist, dass die Symptome erst nach der Einnahme oder der falschen Dosierung entstehen und nicht durch körpereigene Reaktionen auftreten.(145)

Somit sind pharmakogenetische Untersuchungen laut Gesetz weder antragspflichtig noch als prädiktiv anzusehen. Die Analysen können anhand von bekannten Mutationen in der Pharmakogenetik durchgeführt werden, um Medikamentendosierungen vor der Verabreichung richtig auszurechnen.

Werden jedoch im Rahmen der pharmakogenetischen Untersuchungen die Annahmen deutlich, dass im Zusammenhang mit der Mutation eine Prädisposition für eine erbliche Erkrankung steht, so gilt lt. §68 Abs.2 GTG für die Untersuchung des Polymorphismus ein Antrag zu stellen. (145)

„d) der Abklärung, ob genetische Eigenschaften vorliegen, die den Eintritt einer möglichen Erkrankung oder gesundheitlichen Störung ganz oder teilweise verhindern können“

Nr.7d ist im Gendiagnostikgesetz für genetische Varianten ausgelegt, die vor einer Erkrankung oder vor gesundheitlichen Problemen schützen können. Die Testung auf eine HIV-Resistenz fällt unter dieses Gesetz.(142)

Die HIV-Resistenz kann mit der Grundlage des GTG nicht getestet werden. Die heterozygoten Anlageträger\*innen einer Sichelzellanämie können jedoch in Bezug auf §65 Abs.1 Z3 und Z4 getestet werden.

Die prädiktiven genetischen Testungen werden im GenDG in §3 Abs.8 unterteilt. Nr.8a gilt für Analysen von genetischen Merkmalen, die zum Ausbruch einer Erkrankung oder genetischen Störung in Zukunft auftreten könnten. Die Eingrenzung wie in §3 Abs.7b) durch Umweltfaktoren oder Fremdstoffe fehlt in dieser Zeile, sodass nach §3 Abs.1 jede genetische Untersuchung an die Nr.8a angelehnt ist durchgeführt werden kann, solange ein Untersuchungsziel definiert ist.(21)

Im besonderen Teil des Gesetzesentwurfs wird auf die prädiktiv-deterministische und prädiktiv-probabilistische Untersuchung hingewiesen. Während im Wortlaut des Gesetzes keine eindeutige Abgrenzung zur Manifestationswahrscheinlichkeit vorliegt, wurden hier zur Unterstützung des Gesetzes Grenzen gezogen. Eine prädiktiv-deterministische Untersuchung ist eine Untersuchung auf eine Erkrankung, die mit annähernd absoluter Wahrscheinlichkeit im Laufe des Lebens präsent wird. Die prädiktiv-probabilistische Untersuchung ist wiederum für die Feststellung von genetischen Eigenschaften, die keine Prognosesicherheit gewährleisten anzuwenden.(142)

Um eine eindeutige Aussage treffen zu können ob und wie eine Krankheit in naher oder ferner Zukunft ausbrechen wird, müssen einige Variablen in Betracht gezogen werden. Es gibt Erkrankungen, die sich zu 100% manifestieren. Daneben gibt es Krankheiten deren Manifestation abhängig von Allelkonstellationen entwickeln. Zusätzlich spielen diverse Pathomechanismen in der Ausprägung im Phänotyp eine Rolle. Die Parameter, die als beachtenswert gelten, sind neben der klassischen Vererbung nach Mendel, die unterschiedliche Dominanz der Allele, die Penetranz des Allels in der Genotypkonstellation, die Expression der Gene und viele andere Faktoren. (Vgl. Kapitel 3.2)

In einer Gegenüberstellung von Chorea Huntington und des Brustkrebsrisikos bei einer positiven BRCA-1 (Breast Cancer 1) Gen Mutation, wird deutlich, dass Chorea Huntington

mit einer 100% Penetranz und mit einer kompletten Dominanz bei einer prädiktiven Analyse einen prädiktiv-deterministischen Wert hätte. Die BRCA-1 Mutation mit einer Penetranz unter 100%, kann nicht mit einer eindeutigen Sicherheit den Ausbruch eines familiären Eierstockkrebs oder Brustkrebs feststellen. (Vgl. S.1.2.3 und Anhang A)

Ebenfalls regelt §3 Abs.8 die Heterozygotentestung nach Zeile b. Damit kann ein Überträgerstatus festgestellt werden.

Absatz Nr.8 ist vergleichbar mit §65 Abs.1 Z3 und Z4 des GTG. Während das GenDG nach dem Untersuchungsziel angewandt wird, unterscheidet der österreichische Gesetzgeber neben der Indikation zur Feststellung von Erkrankungen die therapeutische und prophylaktische Konsequenz.

Beim Vergleich treffen die Begriffe prädiktiv und Prädisposition aufeinander. Eine Prädisposition, also ob eine Anlage vorhanden ist, ist mit Hilfe von genetischen Analysen feststellbar. Das Ergebnis ist eindeutig und schließt keinen Ausbruch der Erkrankung ein oder aus. Der Begriff prädiktiv hingegen soll ein relatives Risiko zum Ausbruch der Erkrankung liefern. Allerdings kann eine prädiktive Untersuchung in den meisten Fällen keine eindeutige Feststellung über den Ausbruch einer Erkrankung geben. Die Prädisposition kann eine Prädiktion liefern, dies ist jedoch kein Muss.

#### **4.1.1 Fallbeispiel 1**

Ein Mann, 30 Jahre alt, wird mit dem Verdacht auf Morbus Bechterew vorstellig. Nach der klinischen Diagnostik wird sowohl eine serologische als auch eine molekulargenetische Untersuchung zur Feststellung des Trägerstatus von HLA-B27 veranlasst. (Vgl. Kapitel 3.4.3)

In Deutschland fällt sowohl die serologische Untersuchung als auch die genetische Analyse unter das GenDG. (§3 Abs. 7a GenDG)

Eine serologische oder genetische Typisierung für HLA-Kompatibilitäten, in Bezug auf die Transplantationsmedizin, gehören nicht zu der Regelung des GenDG. Untersuchungen wie diese dienen nicht zur Erkennung von Prädispositionen oder genetischen Erkrankungen. (146)

Wie bereits oben erwähnt, geht es beim Anwenden des Gesetzes um das Untersuchungsziel. Damit fällt die serologische Detektion des HLA-B27 bei der betroffenen Person unter die diagnostisch genetische Untersuchung nach §3 Abs.7a GenDG. Der Gesetzgeber nutzt das Wort „Abklärung“ statt „Feststellung“ und bezieht ebenfalls „gesundheitliche Störungen“ mit ein. Dadurch kann ein genetischer Status und mit ihm im Zusammenhang einhergehende gesundheitliche Störung klargestellt werden. Einer Klarstellung folgt dann eine Feststellung.(147)

In Österreich gilt §65 Abs.1 Z 2 zur Genotypisierungen des HLA B27. Der Gesetzgeber definiert diese mit der Feststellung einer bereits bestehenden Krankheit, die durch eine vererbte Mutation entstanden ist. Im Falle des oben genannten Patienten besteht bereits eine Erkrankung und der Nachweis des HLA-B27 würde die Heredität bestätigen. Wie schon in Kapitel 3.3 erwähnt, muss eine Mutation nicht zwangsläufig einen Pathogenitätswert haben. Das heißt, dass die Mutation im HLA-Komplex auch in der Normalbevölkerung vorkommt, jedoch nicht immer krankheitsrelevant ist. Dieses Gesetz sollte nicht als Kausalität, sondern als eine Assoziation betrachtet werden, da Patient\*innen erst nach auftreten der Erkrankung getestet werden und Testergebnisse erst anschließend Aussagen über die Erkrankung liefern. Würde die Mutter des Patienten sich im Anschluss ohne symptomatische Klinik testen lassen wollen, so wäre es mit dem Gesetz nicht vereinbar. Die genetische Diagnostik im Sinne von Typ 2 Analysen ist eine vom Phänotyp zum Genotyp Untersuchung und nicht umgekehrt. (Vgl. Kapitel 3.4.3)

Durch die Häufigkeit des HLA-B27 in der Bevölkerung ohne Krankheitssymptomatik und-relevanz, würde die Untersuchung der Mutter des Patienten auch nicht unter die Untersuchungen der Prädispositionen fallen (§65 Abs.1 Z3 und 4), da HLA-B27 keine Erbanlage ist, die primär krankheitsverursachend ist. Die Faktoren, die die Krankheitsentstehung beeinflussen, reichen von epigenetischen Faktoren bis hin zu exogenen Ursachen, weswegen eine Prädispositions-Abklärung nicht gerechtfertigt ist. (Vgl. Kapitel 3.2.3 und 3.3.2)

Theoretisch besteht in Deutschland die Möglichkeit, eine gesunde Person, wie die Mutter des Patienten, lt. §3 Abs. 7b) zu untersuchen. Nach dem deutschen Bundestag sind diese diagnostischen Untersuchungen mit einem niedrigen prädiktiven Wert verbunden. (Vgl. S. 43)

In der Praxis sieht es meiner Auffassung nach aber anders aus, da diagnostische Schritte in der ärztlichen Tätigkeit begründet sein müssen. Ohne einen Verdacht sollte man zum Wohle des\*der Patienten\*Patientin keine Untersuchungsmaßnahmen durchführen, die zum Ersten keinen prädiktiven Wert haben und zum Zweiten keine richtige Aussage über den Gesundheitsstatus des\*der Patienten\*Patientin herbeiführen.

Der serologische Nachweis des HLA B27 Antigens fällt ebenfalls im engsten Sinne unter das Gentechnikgesetz. Die Begriffsbestimmungen in §4 definiert genetische Analysen im Zusammenhang mit dem Gesetz wie folgt:

„Genetische Analysen: Laboranalysen, die zu Aussagen über konkrete Eigenschaften hinsichtlich Anzahl, Struktur oder Chromosomen, Genen oder DNA-Abschnitten oder von Produkten der DNA und deren konkrete chemische Modifikationen führt, und die nach dem Stand von Wissenschaft und Technik Aussagen über einen Überträgerstatus, ein Krankheitsrisiko, eine vorliegende Krankheit oder einen Krankheits- oder Therapieverlauf an einem Menschen ermöglicht.“

Die HLA-Serologie erfolgt anhand der Messung der Proteine im Blut und kann HLA-Klasse I Antikörper nachweisen. Das heißt, dass die serologische Typisierung in Bezug auf HLA-assoziierte Krankheiten der Klasse I HLA-Antikörper unter das Gentechnikgesetz fallen.(148)

Ebenfalls gilt das GTG bei HLA-Typisierungen zur Vorbereitung auf eine Transplantation im Rahmen der Immungenetik nicht. Ungenaue serologische Ergebnisse werden mittels genetischen Tests verifiziert. HLA-Typisierungen in der Immungenetik geben keinen Aufschluss über den genetischen Status des\*der Patienten\*Patientin und lassen auch keine Rückschlüsse auf genetische Erkrankungen schließen.(149)

In den USA können sowohl diagnostische als auch prädiktive genetische Tests direkt angefordert und von zu Hause aus durchgeführt werden. Diese Tests werden auch DTC-Tests genannt (Vgl. Kapitel 1.4.5). Da der Verbraucherschutz durch die gesetzliche Beschlüsse nicht gegeben war, griffen viele Ratsuchende auf diese Art von Tests zurück. In Anbetracht der Tatsache, dass die USA anders als die kontinentaleuropäischen Länder im Rechtssystem aufgebaut ist und liberalere Datenschutz-Gesetze vorzeigt, gibt es für ökonomisch schwache Menschen zumeist keine andere Möglichkeit als die DTC-Test Kits anzufordern.(150)

Um diesem Problem entgegenzuwirken, wurde im Jahr 2008 die GINA beschlossen. Sie regelt den Datenschutz hinsichtlich der privaten Krankenversicherungen und im Arbeitsleben. Das Nicht-Wissen über die Rechte in Bezug auf die Angst der Diskriminierung herrscht immer noch in den USA, weshalb immer noch viele Patienten und Patientinnen auf DTC-Test Kits zurückgreifen.(151)

Grundsätzlich ist es in den USA möglich jede beliebige Untersuchung auf eigene Kosten durchführen zu lassen. Selbst eine WGS ist ohne ärztliche Anforderung oder gesetzliche Regelung möglich.(1)

## 4.2 Nicht einwilligungsfähige Patienten\*Patientinnen

Die Einwilligungsfähigkeit für medizinische Behandlungen wird in Österreich durch das Allgemein Bürgerliche Gesetzbuch (öABGB) definiert. Nach §173 Absatz 1 ist eine minderjährige mündige Person im Rahmen medizinischer Interventionen selbst entscheidungsfähig. (§173 Abs.1 öABGB)

Mündig ist man in Österreich lt. §21 Absatz 2 ab dem vollendeten 14. Lebensjahr und bis zur Vollendung des 18. Lebensjahrs ist man minderjährig (§21 Abs.2 öABGB).

Mündige Minderjährige sind lt. Gesetz urteils- und einsichtsfähig, im Zweifelsfall muss nach §146c ABGB eine Urteils- und Einsichtsfähigkeit vermutet werden.(20)

In Deutschland hingegen wird lediglich die Volljährigkeit im Bundesgesetzbuch (BGB) §2 gesetzlich geregelt. Die Fähigkeit für die Einwilligung ist in Deutschland gesetzlich an kein Mindestalter gebunden. Der Bundesgerichtshof schränkt die Einwilligungsfähigkeit nach der geistigen und sittlichen Lage für eine selbstständige Entscheidungsfindung.(152, 153)

Eine Einwilligung zur genetischen Untersuchung darf laut Gentechnikgesetz in der Pränataldiagnostik die Schwangere erteilen, die betroffene entscheidungsfähige volljährige Person, die betroffene mündige Minderjährige, bei unmündigen Personen die Erziehungsberechtigten und bei nicht entscheidungsfähigen ihr gesetzlicher Sachwalter. (§1034 ABGB) (§69 Abs.1 Abs.2)

Das Gesetz gilt sowohl für pränatale Untersuchungen als auch für Untersuchungen nach der Geburt.

Minderjährige, die urteils- und entscheidungsfähig sind, müssen im Falle einer Untersuchung, dessen Ergebnis in Zukunft mit schweren oder nachhaltigen physischen und

psychischen Beeinträchtigungen einhergehen, das Einverständnis der Eltern oder Pfleger einholen.(20)

Die deutsche Gesetzeslage sieht in dieser Hinsicht etwas anders aus. Das Gesetz gilt nach §2 Abs.1 für Schwangere, die den Fötus bzw. das Embryo untersuchen wollen als auch für geborene Menschen.

Die Einwilligungsfähigkeit wird nicht am Alter oder der Mündigkeit festgelegt. Nicht einwilligungsfähig sind jene, die nicht in der Lage sind „Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung zu erkennen“ (§14 Abs.1). Das bedeutet, dass der\*die untersuchende und beratende Arzt\*Ärztin die Aufgabe hat im Zweifelsfall die Nichteinwilligungsfähigkeit festzustellen. Dies sollte durch die Abwägung der Einsichts- und Einwilligungsfähigkeit zu der konkreten genetischen Aussage individuell und kontextabhängig entschieden werden.(142, 154)

Solche Personen sind nur unter gesonderten Ausnahmen zur Untersuchung zugelassen. Diese Art von Diagnostik darf bei Nicht-einwilligungsfähigen Menschen durchgeführt werden, wenn diese unabdingbar erforderlich ist und einen direkten Nutzen für die Person hat. Nur im Falle einer bestehenden Prophylaxe, Therapie oder Vermeidung der zu untersuchenden Störung oder Erkrankung bzw. eines Vorteils durch die pharmakogenetische Diagnostik bei einer bevorstehenden Arzneimittelbehandlung, darf eine Untersuchung unabhängig von der Fähigkeit der Einwilligung durchgeführt werden. (§14 Abs.1 Z 1)

Wenn ein Schwangerschaftswunsch besteht oder eine Untersuchung im Rahmen einer bevorstehenden Fortpflanzung durchgeführt werden soll, gilt §14 Abs.2 S.1. Das heißt, dass die Einwilligungsfähigkeit, die vom\*von der Arzt\*Ärztin überprüft wird, in Einbezug dieser Aspekte erfolgen muss.(154)

Darüber hinaus darf eine genetische Abklärung lt. den Richtlinien der GEKO (Gendiagnostikkommission) nur dann erfolgen, wenn der Nutzen gegenüber dem Risiko überwiegt.(21)

Dies bedeutet, dass Erkrankungen mit spätem Manifestationsalter ohne Therapie und Prophylaxe in Österreich und Deutschland unterschiedlich unter das Gesetz fallen.

In Österreich können Typ 4 i.S.d. Gesetzes auch bei mündigen minderjährigen durchgeführt werden. Es gibt keinen gesetzlichen Widerspruch.

Dem gegenübergestellt, dürfen in Deutschland, auch wenn es keine Regelung der Einwilligungsfähigkeit nach Altersgrenzen gibt, prädiktive Untersuchungen für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen ohne therapeutische oder prophylaktische

Konsequenz an Personen, die das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet haben, nicht durchgeführt werden.

Der Sinn hinter diesem Gesetz ist das Selbstbestimmungsrecht und das Recht auf die körperbezogene Unversehrtheit (Art.2 Abs.2 dGG)

Es gibt keinen Bezug auf eine direkte Schädigung der Physis des Betroffenen durch die Probengewinnung, allerdings ist eine psychische Belastung durch die Ergebnisse nicht auszuschließen. (155)

In Bezug auf spätmanifestierende genetische Erkrankungen, kann eine prädiktive Testung einer nicht-einwilligungsfähigen Person im Kontext des §630e des dBGB keine ärztliche Aufklärung erfolgen.

Durch die Entscheidung einer Vertretungsperson wird dem Betroffenen das Recht auf Selbstbestimmung und seinen eigenen Willen durchzusetzen damit vorenthalten.(155)

Die einzige Ausnahme herrscht nach §14 Abs.1, wenn die nicht-einwilligungsfähige Person durch die genetische Untersuchung in Bezug auf prophylaktische und therapeutische Maßnahmen profitiert.

In diesem Kontext ist zu erwähnen, dass es wenige genetische Erkrankungen gibt, die durch eine Prophylaxe oder eine Therapie behandelbar sind. Zudem ist es nicht möglich die genetischen Gegebenheiten der Betroffenen zu verändern. Auch wenn dies nach dem Stand der Wissenschaft und Technik möglich wäre, sind Keimzellmanipulationen und der Eingriff in die menschliche DNA in beiden Ländern nach heutigem Stand untersagt. (§64 GTG; EschG) (9)

#### **4.2.1 Fallbeispiel 2**

Eine Patientin (35 Jahre alt) konsultiert ihren Hausarzt. Bei ihrem Vater wurde vor ein paar Tagen die Diagnose Chorea Huntington gestellt. Sie ist sehr besorgt und möchte sich und ihre Kinder (12 und 15 Jahre alt) genetisch testen lassen.

In Österreich ist grundsätzlich die Testung aller Beteiligten rechtlich erlaubt. Es gibt keinen gesetzlichen Widerspruch. Die Untersuchung wären nach §65 Abs.1 Z 4 durchzuführen. Ziel der genetischen Untersuchung ist es, eine genetische Prädisposition festzustellen.

Die Patientin selbst muss für die Feststellung beraten werden und der Untersuchung einwilligen. Das 12-jährige Kind ist nicht volljährig und nach dem österreichischen Gesetz auch nicht mündig. Daher muss die Einwilligung und Beratung über die Erziehungsberechtigte laufen. In diesem Fall stellt es die Mutter dar.

Nach dem GTG §69 Abs.2 darf das zweite Kind im Alter von 15 Jahren selbst entscheiden. Würde die Patientin diese Untersuchungen in Deutschland durchführen wollen, so dürfte nur sie rein rechtlich prädiktiv getestet werden. Die Einwilligungsfähigkeit ist in Deutschland zwar nicht mit einer Altersgrenze geregelt, jedoch gilt das Recht auf Selbstbestimmung und des eigenen Willens. I.S.d. Gesetzes bestimmt die Einwilligungsfähigkeit der betroffenen Person der\*die Arzt\*Ärztin. Da die GEKO in der Richtlinie ausdrücklich darauf verweist, dass prädiktive Untersuchungen, die zu einem Ergebnis führen ohne prophylaktische oder therapeutische Maßnahmen, bei Individuen, die das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet haben, nicht durchzuführen, darf die Mutter diese Untersuchung weder beantragen noch einwilligen. (Vgl. Kapitel 4.2)

Chorea Huntington ist eine neurodegenerative Erkrankung, die autosomal dominant vererbt wird und eine Penetranz von 100% aufweist. Diese genetische Krankheit manifestiert sich erst im späten Lebensalter. (Vgl. Kapitel 3.2.3)

Eine Einwilligungsfähigkeit wird erst gewährt, wenn der\*die Patient\*in in der Lage ist Wesen, Tragweite und die Bedeutung der genetischen Untersuchung zu verstehen. Für eine spätmanifeste Erkrankung ist die Abwägung nahezu unmöglich.

### 4.3 Genetische Untersuchungen in der Schwangerschaft

Das deutsche Gesetz sieht einen gesamten Paragraphen für die vorgeburtlichen Untersuchungen vor. §15 befasst sich mit der genetischen Risikoabklärung des Fötus für eine Erbkrankheit die während der Schwangerschaft bereits präsent ist, unmittelbar nach der Geburt feststellbar ist oder im Zusammenhang mit der Pharmakogenetik für eine Arzneimittelbehandlung des Embryos benötigt wird. (§15 Abs.1 GenDG)

Im weitesten Sinne sind mit der postnatal sich bemerkbar machenden Erkrankungen alle Erkrankungen, die bis zur Vollendung des 18. Lebensjahrs ausbrechen definiert. (§15 Abs.2 GenDG)

Prädiktive Tests zur Erfassung von spätmanifestierenden Krankheiten, i.S.d. Gesetzes nach der gesetzlichen Volljährigkeit, dürfen zum Zeitpunkt der Schwangerschaft nicht durchgeführt werden. (§15 Abs.2 GenDG)

Der Grundsatz der Selbstbestimmung und des Rechts auf den eigenen Willen gelten hier gleichermaßen wie bei nicht-einwilligungsfähigen Patienten\*Patientinnen. Zusätzlich wird hiermit betont, dass der Erziehungsberechtigte keinerlei Einfluss auf die Autonomie eines zukünftigen Erwachsenen haben darf und kann. Das bedeutet in Bezug auf den Chorea Huntington Fall, dass nach der intrauterinen Befruchtung keine Untersuchungen bei Schwangeren zur Feststellung des genetischen Status durchgeführt werden darf. Die Entscheidung, ob man das Nachkommen mit dem 50%igen Risiko dieser schwerwiegenden Krankheit auf die Welt bringen möchte oder nicht, muss man ohne das Wissen über die Genotyp-Konstellation treffen. Durch die späte Manifestation der Krankheit ist zweifellos nicht abzusehen, ob bei den Eltern die Erkrankung bereits bekannt ist oder nicht.

Hier herrschen ebenfalls die Beratungspflicht und die Pflicht auf den Hinweis auf die rechtlichen Möglichkeiten des Schwangerschaftsabbruchs. (§15 Abs.3 GenDG)

In Österreich gibt es im Gentechnikgesetz keinen gesonderten Paragraphen oder Absatz für Schwangere. Hier gelten die allgemeinen Regelungen für erwachsene, einwilligungsfähige Personen.

#### 4.4 Neugeborenen Screening

Das Neugeborenen-Screening wird sowohl in Deutschland als auch in Österreich angeboten und fällt weder ins GenDG noch ins GTG.

Genetische Reihenuntersuchungen werden im GenDG mit dem §16 geregelt. Wenn eine auffällige Laboruntersuchung im Rahmen des Neugeborenen-Screenings anfällt, so müssen erweiterte Untersuchungen nach dem GenDG ablaufen. Die Regelung, welche genetischen Untersuchungen unter Reihenuntersuchungen fallen, wird durch die GEKO bestimmt. (§15 Abs.2 GenDG)

Die GEKO gibt vor, dass erweiterte Neugeborenen-Screenings unter genetische Reihenuntersuchungen fallen und somit nach den Vorgaben des GenDG ablaufen müssen. (135)

In diesem Fall gilt §14, daher dürfen nur Untersuchungen vorgenommen werden, die einen direkten Nutzen für den zu Testenden haben.

In Österreich fallen weitere Untersuchungen unter das GTG und werden ebenfalls nach §65 Z2-4 durchgeführt. Da die Person, die getestet werden soll, rechtlich nicht einwilligungsfähig ist, sind die Erziehungsberechtigten die zu beratenden und einwilligenden. (§69 Abs.2 GTG)

Die einzige gesetzlich geregelte genetische Untersuchung am Menschen ist in den USA das Neugeborenen Screening. Diese wird sowohl auf Bundes- als auch Staatsebene festgelegt. Anders als in Deutschland und in Österreich, sind in den meisten Bundesstaaten selbst die erstzeitigen Neugeborenen Screenings verpflichtend. Die Untersuchungsergebnisse werden nicht in den Krankenakten aufbewahrt, sondern behördlich aufgenommen. (1)

## **5 Humangenetische Beratung**

In den USA gibt es keine Pflicht zur humangenetischen Beratung. Ursächlich dafür ist, dass die genetischen Untersuchungen nicht nach den Untersuchungsergebnissen bezogen auf das Individuum geregelt werden. Die rechtlichen Grundlagen in den USA sind zuständig für die Rahmenbedingungen der genetischen Untersuchung in Bezug auf die Anforderungen an genetische Testungen in der Medizinprodukt-Branche, die Handhabung des Datenschutzes und die Laborbedingungen, in denen solche Ergebnisse analysiert werden. Dennoch gibt es humangenetische Berater, die in Anspruch genommen werden können. (150, 156)

Die Inhalte der Beratung sind äquivalent zu denen in Europa. Das Recht auf Nichtwissen, die Nicht-Direktivität und der Drittbezug werden ebenfalls integriert.(157, 158)

Die genetische Beratung wird auf Staatenebene gesetzlich vorgegeben, nach dem Stand von 2020 gibt es noch 18 Staaten, die keine gesetzliche Grundlage zur Regelung der genetischen Beratung haben. In den anderen 32 Staaten werden die Qualifikationsbedingungen und die Inhalte der Beratung gesetzlich geregelt.(159)

Sowohl in Österreich als auch in Deutschland gibt es eine Beratungspflicht. Die beratende Rolle ist für den Fragesteller aus drei besonderen Aspekten stark bedeutsam.

Zum einen steht die Unveränderlichkeit der genetischen Eigenschaften im Fokus und welche Konsequenz daraus entsteht. Zum anderen stellt die prädiktive Diagnostik mit teilweise schwer definierbaren Aussagen zu bestimmten Krankheiten, die sich spät manifestieren oder womöglich beeinflusst durch Mutationspathomechanismen mit

reduzierter Expression auftreten können. Und zuletzt der Drittbezug, der durch die erbliche DNA gezogen werden kann. Bei genetischen Erkrankungen, die keine Neumutation sind, können Schlüsse gezogen werden, ohne die betroffene Person untersucht zu haben. Dies gilt v.a. im Falle von monozygoten Zwillingen. (Vgl. Kapitel 3.4)(9)

In Bezug auf diese Dilemmas, muss der Informationsfluss zwischen den Beratenden und der Ratsuchenden nach einer gesonderten Regelung ablaufen. Die wichtigste Aufgabe besteht darin keine richtungsweisende, sondern eine unterstützende Beratung durchzuführen, da zumeist keine therapeutische Konsequenz vorhanden ist. Das heißt, dass der\*die Patient\*in bei der autonomen Entscheidungsfindung lediglich beraten werden soll. Nachdem die somatischen Mutationskrankheiten in Deutschland nicht unter das GenDG fallen, sind die Rahmenbedingungen für beide Länder ähnlich. In Österreich gibt es für Erkrankungen die unter §65 Abs 1 Z1 fallen keine gesetzliche Regelung zur Beratung.

## 5.1 Informed Consent

Alle drei Staaten verfolgen zur Erhaltung des Selbstbestimmungsrechts und der Patienten\*Patientinnenautonomie gesetzliche Regelungen zur informierten Einwilligung (Informed Consent). Es ist ein Konzept, das auf drei Säulen getragen wird; die juristische, medizinische und ethische Säule. Es ist an erster Stelle zugunsten des\*der Patienten\*Patientin, damit er\*sie das Recht hat etwas schriftlich einzuwilligen, sofern er\*sie es verstanden hat.(160)

Die Beratung darf in Österreich nach §69 Ab.1 GTG nur durch „einen in Humangenetik/medizinische Genetik ausgebildeten Facharzt oder einen für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt“ erfolgen. Wobei der\*die für das Indikationsgebiet zuständige Facharzt\*Fachärztin auf seinem Teilgebiet der Humangenetik weitergebildet sein muss. (161)

Dies gilt für genetische Analysen, die die Keimzellbahn betreffen und damit die Indikationstypen 2,3 und 4 nach §65 Abs.1 Z2-4 umfassen.

Der Ratsuchende muss nach erfolgter Beratung der genetischen Analyse schriftlich zustimmen. Bei Nichteinwilligungsfähigen ist der gesetzliche Vertreter für die Zustimmung zuständig. (§69 Abs.1, 2 GTG)

In Deutschland wird bei der Befugnis zur Beratung und Veranlassung der Untersuchung unterschieden. Die Untersuchung wird in diagnostische genetische und prädiktive unterteilt. Die diagnostische genetische Untersuchung darf nach §7 Abs. 1 GenDG von

einem\*einer Arzt\*Ärztin ohne weitere humangenetische Qualifikation durchgeführt werden. Alle Untersuchungen die unter §3 Abs. 8a) und 8b) fallen, müssen durch Fachärzte\*Fachärztinnen in der Humangenetik oder Ärzte\*Ärztinnen mit einer Weiterbildung oder Schwerpunktsetzung in der Humangenetik durchgeführt werden.

Ebenfalls dürfen in Österreich nach §68 Abs. 1 des GTG zusätzlich zu den oben erwähnten Ärzten\*Ärztinnen, die Untersuchungsanforderungen durch die diagnosestellenden Ärzte\*Ärztinnen gemacht werden. Dies gilt auch für §65 Abs.1 Z3 und 4.

Eine genetische Beratung sollte in Deutschland wie in Österreich nur von Fachärzten\*Fachärztinnen in der Humangenetik oder Ärzten\*Ärztinnen mit erweiterten humangenetischen Qualifikationen abgehalten werden. (§7 Abs. 3 GenDG)

Die Beratung von prädiktiven Untersuchungen muss in Deutschland ebenfalls vor der genetischen Analyse erfolgen. Sie muss schriftlich dokumentiert und anschließend eingewilligt werden. (§10 Abs.2 GenDG) Personen, die nach §3 Abs.7 GenDG diagnostische Untersuchungen durchgeführt haben, können nach dem Erlangen der Untersuchungsergebnisse eine humangenetische Beratung beantragen. Das Gesetz gibt vor, dass der\*die diagnosesichernde Arzt\*Ärztin dies anbieten sollte. Im Falle einer Detektion von erblichen Erkrankungen oder Mutationen, die gesundheitliche Schäden hervorrufen können, ist der\*die durchführende Arzt\*Ärztin dazu verpflichtet das Angebot einer genetischen Beratung durch die oben genannten Ärzte\*Ärztinnen zu machen. (§10 Abs.1 GenDG)

Der Gesetzgeber in Österreich definiert die Kommunikationsform vor und nach der genetischen Analyse als Beratung. (§69 Abs 3 und 4 GTG)

Das deutsche Gesetz schreibt vor, dass vor der Beratung (§10 GenDG) unter bestimmten Umständen eine Aufklärung (§9 GenDG) erfolgen sollte.

Hausärzte\*Hausärztinnen haben in Österreich streng genommen nicht das Recht auf die Beratung des\*der Patienten\*Patientin in Hinsicht auf eine genetische Analyse. Sie dürfen lediglich die Patienten\*Patientinnen zu den zuständigen Fachärzten\*Fachärztinnen oder den\*die Humangenetikern\*Humangenetikerinnen überweisen. Die Anforderung kann damit über jeden\*jede Arzt\*Ärztin, der die Verdachtsdiagnose stellt, erfolgen. (§68 Abs.1) (20)

In Deutschland sollte die Aufklärung des Ratsuchenden vor der genetischen Beratung erfolgen. Ausnahmen sind, wenn der\*die Patient\*in es ausdrücklich nicht möchte oder die genetische Untersuchung unaufschiebbar ist (§630e Abs.3 BGB).

Nach erfolgter Aufklärung wird eine „angemessene“ Bedenkzeit für die betroffene Person gefordert, die durch den\*die Arzt\*Ärztin bestimmt wird. Es gibt keine rechtliche Maßgabe für die Dauer der Zeit, sodass diese nach Dringlichkeit und Bedeutung der genetischen Analyse variieren kann.(142)

Das ärztliche Personal ist in diesem Fall nach §3 Abs. 5 die Person, die die Untersuchung veranlasst. (21)

Also im Falle der diagnostischen Untersuchungen darf die Aufklärung über jeden\*jede approbierten\*approbierte Arzt\*Ärztin laufen und bei prädiktiven nach §7 Abs.1 GenDG. (162)

Das bedeutet, dass nach GenDG die humangenetische Beratung erst nach der eingewilligten Aufklärung erfolgt. Die Einwilligung muss schriftlich erfolgen und vom\*von der ausführenden Arzt\*Ärztin dokumentiert werden. (§9 Abs.3 GenDG)

Der Inhalt der Aufklärung ist weniger präzise als die der Beratung in Hinsicht auf die genetischen Gegebenheiten. In der Aufklärung muss der aufzuklärenden Person an erster Stelle die Diagnostik verdeutlicht werden. Diese muss beinhalten was getestet wird, mit welcher Methode, was für Limitationen diese hat, die Aussagekraft des Tests (insbesondere die Spezifität und Sensitivität gegenüber der zu Störung oder Erkrankung) und die mit der Untersuchung verbundenen Risiken für die betroffene Person und bei Schwangeren für das Ungeborene. (§9 Abs.2 Z 1 und 2)

Infolgedessen müssen sowohl therapeutische als auch prophylaktische Möglichkeiten sowie die Aufklärung über die getestete Eigenschaft oder Erkrankung miterfasst werden. (§9 Abs.2 Z 1)

Die Möglichkeit, dass Zusatzbefunde entstehen können, wie zum Beispiel andere genetische Mutationen oder Vaterschaftsausschlüsse, müssen mit einbezogen werden.(142)

Der\*die Patient\*in hat nach der Einwilligung ein Widerrufsrecht, das Recht auf Nicht-Wissen (s.u.) und das Recht darauf, die erhobenen Daten einschließlich der Analyse, auch nach erfolgter Untersuchung löschen zu lassen. (§9 Abs.2 Z4 und 5)

In Österreich ist der Inhalt der Beratung vor der genetischen Analyse ähnlich wie die Aufklärung nach dem deutschen Gesetz. Eine Beratung über „Wesen, Tragweite und Aussagekraft“ der genetischen Analyse und der Hinweis auf mögliche Risiken für den Fötus bei der Testung einer Schwangeren nach §69 Abs.1 ist übertragbar auf §9 Abs. 2 Z 1 und 2 GenDG. Unterschiedlich ist, dass es keine gesetzliche Bedenkzeit für den Ratsuchenden gibt und die Beratung als Begriff anders zu verwerthen ist als die Aufklärung (Vgl. Kapitel 4.1).

Die Beratungsinhalte nach dem Vorliegen der Ergebnisse sind in beiden Ländern gleich. Beide Gesetzgeber sind sich in Bezug auf den Patienten\*Patientinnenschutz einig.

Inhaltlich müssen sowohl medizinische als auch psychische und soziale Folgen erörtert werden.

Zusätzlich weisen beide Gesetzestexte darauf hin, dass nicht-medizinische Hilfe angeboten werden muss. Diese sollte sowohl soziale als auch psychische Unterstützungen umfassen. (§69 Abs.4 GTG, §10 Abs.3 GenDG)

## 5.2 Nicht-Direktivität

Ziel der Beratung ist es, dem Ratsuchenden die Entscheidungsmöglichkeit zu geben, ohne richtungsweisend zu sein. Genetische Gegebenheiten sind bezogen auf die Lebensdauer eines Menschen unveränderlich. Das heißt, dass die Erkenntnis über diese nicht nur das Individuum selbst, sondern auch die Reproduktivität beeinflussen. Eine Aufklärung im Sinne der ärztlichen Aufklärungspflicht würde bedeuten, dass der\*die Arzt\*Ärztin die Meinung mit Vor- und Nachteilen der Fortpflanzung manipulieren könnte. Dies soll mit dem Konzept der Nicht-Direktivität vermieden werden. In der beratenden Rolle ist der\*die Arzt\*Ärztin dazu verpflichtet seine eigene Meinung explizit rauszuhalten und nur faktische Aussagen zu tätigen. Diese sollen objektiv sein und dem\*der Ratsuchenden lediglich den medizinischen Informationsfluss in Zusammenhang mit der Krankheit liefern, damit dieser\*diese eine eigene Entscheidung trifft.(9, 163)

Beide Nationen verweisen auf eine Pflicht der Nicht-Direktivität im Beratungsgespräch. In Deutschland gibt kein direktes Gesetz in Bezug auf diese Kommunikationsform. Jedoch legt die GEKO in ihren Richtlinien den Beratungsablauf in Form der Nicht-Direktivität fest.(163)

Das österreichische Gesetz regelt es in §69 Abs 5 im GTG.

## 5.3 Recht auf Nicht-Wissen

Das Recht auf Nichtwissen herrscht in allen drei Ländern und kann zu jeder Zeit eingefordert werden. Ob dies vor oder nach der Beratung ausgesprochen wird, nach dem Einlangen der Untersuchungsergebnisse oder i.S.d. GenDG nach der Aufklärung erfolgt, ist nicht relevant. (§69 Abs.5 GTG, §9 Abs.5 GenDG)

In Anbetracht der Tatsache, dass Informationen über die genetischen Eigenschaften des\*der Patienten\*Patientin zwar eindeutig sind, aber der Ausbruch von sämtlichen Krankheiten schlecht vorhersagbar ist, ist das eine weitere rechtliche Absicherung zum Wohle des\*der Patienten\*Patientin. (Vgl. Kapitel 3.2 und 3.3)

Meines Erachtens ist das Recht auf Nichtwissen vor allem in Bezug auf die Pränataldiagnostik ein wichtiger Aspekt. Denn die Auswirkungen einer genetischen Untersuchung können bewusst beeinflusst werden. Ein nicht aussagekräftiger Befund könnte den\*die Patienten\*Patientin dauerhaft seelisch belasten und Entscheidungen über das Leben des Embryos<sup>4</sup> bestimmen.

Die Möglichkeit der Bildung einer eigenen Meinung zu geben und sich gegen die Kenntnisnahme der Untersuchungsbefunde zu entscheiden, stellt einen wesentlichen Punkt in der humangenetischen Beratung dar.(155)

#### 5.4 Drittbezug

Der Drittbezug ist bei hereditären Erkrankungen unabdingbar. Durch die natürlichen Vererbungsvorgänge in der menschlichen Evolution, ist bei vererbten Eigenschaften in jedem Fall mindestens eine weitere Person betroffen. Sei es ein heterozygoter Anlagenträger, ein unwissend mit Erkrankter oder eine Person, bei der die phänotypische Manifestation noch nicht eingetreten ist. (Vgl. Kapitel 3.2.3)

Der Bezug auf Verwandte zeigt die Diskrepanz zum einen zwischen dem Recht auf Wissen und Nichtwissen auf und zum anderen zwischen dem Selbstbestimmungsrecht und der Patienten\*Patientinnenautonomie. (Vgl. Kapitel 4.1 und 4.2)

Rechtlich sichern beide Länder sich auf gleiche Weise ab. Sowohl Österreich als auch Deutschland schreiben vor, dass der\*die Arzt\*Ärztin im Falle einer Gefahr für einen Dritten oder einem Bedarf eines Dritten zur Beurteilung der genetischen Ergebnisse, die Empfehlung zur Verwandtenuntersuchung aussprechen darf. (§70 Abs.1 und 2 GTG §10 Abs.5 und §14 Abs 2 Z 1 GenDG)

## 6 Resümee & Conclusio

Diese Arbeit stellt eine Zusammenfassung der Komplexität der Gendiagnostik dar und wie diese in zwei kontinentaleuropäischen Staaten, welche Mitglieder der EU sind, geregelt werden.

Mit ein paar wesentlichen Unterschieden zu den Vereinigten Staaten von Amerika sollte verdeutlicht werden, wie die Handhabung auf rechtlicher Ebene in einem Land, in dem es keine Regelung zur Gendiagnostik am Menschen auf Bundesebene gibt, ist.

Die vorangegangenen Kapitel haben gezeigt, dass sowohl Unterschiede in der Indikationsstellung als auch den Rahmenbedingungen für die genetische Diagnostik herrschen. In Anbetracht der technischen Fortschritte in der humangenetischen Forschung ist die Anwendung im klinischen Alltag nicht einfach.

Die DNA, die sich aus nur vier Nukleotiden in verschiedener Reihenfolge aufbaut und jedes Individuum definiert, ist derzeit einfach zu entschlüsseln, jedoch schwer zu interpretieren.

Eineiige Zwillinge, die im Grunde genommen dieselbe DNA in sich tragen, würden unter der Annahme, dass die Genetik einer Regel folgt, die gleichen erblichen Störungen vorweisen.

Dennoch ist das in der Praxis und in der Realität nicht der Fall. Weshalb in der Interpretation neben der genetischen Entschlüsselung auch exogene und endogene Faktoren eine entscheidende Rolle spielen.

Demzufolge ist es nicht möglich mit Hilfe von Gesetzen optimale Rahmenbedingungen für die genetische Diagnostik zu schaffen.

Wesentliche Faktoren, die Abweichungen von der legislativen Regelung zeigen sind zum Ersten die genetische Gegebenheit, die von Anfang an determiniert ist und zu keinem Zeitpunkt auf natürliche Art verändert werden kann. Zum Anderen sind Vorhersagungen zum Ausbruch einer Krankheit anhand der Genotyp-Konstellation eher schwierig. Pathomechanismen die zum heutigen Zeitpunkt nicht ausreichend verstanden werden, haben einen großen Einfluss auf die phänotypische Ausprägung.

Die Krankheitsentstehung aufgrund der genetischen Information ist gegenwärtig für viele Erkrankungen noch nicht beschrieben. Die rapide Entwicklung im Bereich der genetischen Diagnostikmethoden lässt vermuten, dass die wissenschaftlichen Fortschritte der Humangenetik kongruent zu diesen seien. Obwohl die Vererbungstheorien und experimentelle Erkenntnisse den Anfang der Erbgutlehre darstellten, liegt die Forschung auf dem Gebiet der genetischen Wissenschaft zum jetzigen Zeitpunkt im Rückstand.

Österreich und Deutschland versuchen mit Hilfe der Gesetzgeber einheitliche Rahmenbedingungen für die Gendiagnostik zu schaffen. Im Grunde genommen sind diese zwei Gesetzesbücher von großer Bedeutung. Das genetische Material ist der Ursprung der Variabilität der Individuen. Das Wissen über die Mutationen, die zu einer Krankheit

führen, hat viele klinische Vorteile erschaffen. Jedoch gibt es eindeutig zu viele Mutationsvorgänge, die nicht genau beschrieben werden können.

Einem Laien die Möglichkeit zu geben, sich genetisch testen zu lassen ist der Beginn einer guten Humangenetik. Dennoch ist die Diagnostik nur die Spitze des Eisbergs, weshalb DTC-Testverfahren für meine Erkenntnisse aus dieser Arbeit eine schlechte Basis für die Gendiagnostik darstellen.

Die Humangenetik hat viele Facetten, die jeden Tag noch mehr ausgebaut werden. Die amerikanische Rechtslage zeigt für mich ein Negativbeispiel auf. In einem Land, in der die Wissenschaft vorangetrieben wird, sollte das Bewusstsein für genetische Krankheiten verstärkt und keinesfalls sollten diagnostische Untersuchungen ohne den Bezug zu einem Gesundheitssystem durchgeführt werden.

Als Medizinstudentin ist es mir am Anfang schwergefallen, die Zusammenhänge eindeutig zu erkennen. Das Fachjargon hat wesentliche Unterschiede zu den klinischen Begriffen, die man aus dem Alltag kennt. Kontexte zu erfassen und sich selbst ein Bild von der Erkrankung machen zu können, erfordert das Wissen über die molekulare Struktur der DNA, die Vererbungsmechanismen, die Mutationsvorgänge, die Umwelteinflüsse sowie die Interpretation der genetischen Untersuchungsmethoden. Diese Voraussetzungen erfüllt keine Person, die nichts mit der Humangenetik gemein hat.

Während der deutsche Gesetzgeber versucht, das Gesetz so auszuweiten, dass kaum ein Überblick über die Voraussetzungen für die Untersuchungen gegeben wird, hat der österreichische Gesetzgeber vier Typen definiert. Diese vier Typen sind für den heutigen Stand der Wissenschaft in ihrer Definition ausreichend, da das GTG mit diesen Paragraphen alle Untersuchungen abdeckt und sowohl die Ergebnisse als auch die Interpretation präzise festlegt.

Der Fokus liegt im GenDG auf dem Recht der Selbstbestimmung und dem eigenen Willen. Das Gesetz wurde so konzipiert, dass die Anwendung vor allem bei nicht einwilligungsfähigen Personen deutlich erschwert wird. Im Zusammenhang mit dem Verständnis für die Erkrankungen ist das eine gute Grundlage zum Schutz der Person, die noch nicht volljährig ist. Da diese Person unter Umständen weder die durchgeführte Untersuchung noch die daraus resultierende Ergebnisse verstehen wird. Allerdings ist die gesetzliche Regelung während der Schwangerschaft in Deutschland dieselbe wie bei einem bereits geborenen Kind. Chorea Huntington darf nicht getestet werden. Aus meiner Perspektive sollte hier eine andere Gesetzgebung erfolgen. Wenn man die Annahme hat,

dass das Ungeborene eine 50%ige Wahrscheinlichkeit für die Anlage des HTT-Gens hat, sollte man den Eltern die gleichen Möglichkeiten geben wie bei einer Trisomie-Erkrankung. Im Sinne des österreichischen Gesetzes ist eine Untersuchung der Schwangeren im Falle einer Testung auf Chorea Huntington nicht verboten.

In Hinsicht auf prädiktive genetische Untersuchungen unterscheiden sich die beiden Gesetze in ihrer Interpretation und folglich in der Anwendung.

Der Begriff prädiktiv ist von einer Prädisposition abzugrenzen. Das GenDG verwendet bei Untersuchungen, die die Wahrscheinlichkeiten für das Ausbrechen von Erkrankungen feststellen sollen, das Wort prädiktiv. Der österreichische Gesetzgeber regelt die in der Praxis schlecht beurteilbaren prädiktiven Aussagen mit dem Begriff der Prädisposition.

Zwar hat der deutsche Bundestag bei der Verfassung des Gesetzes ein prädiktiv-deterministisches Ergebnis von einem prädiktiv-probabilistischen differenziert, jedoch ist dies im GenDG nicht eindeutig festgelegt.

Eine genetische Prädisposition schließt weder eine Erkrankung ein noch aus, weshalb die Anwendung in der Praxis durch die Definition des GTG einfacher ist.

Genetische Mutationen, die mit Hilfe der Diagnostikmethoden einfach feststellbar sind, können in manchen Fällen nicht eindeutig zugeordnet werden. Dies führt zu einer Diskrepanz zwischen den verifizierten DNA-Veränderungen und dem tatsächlichen Ausbruch einer Erkrankung. Daher ist eine genetische Beratung besonders in solch einem Fall von wichtiger Bedeutung. Die rechtliche Festlegung in beiden europäischen Ländern, dass diese nur von bestimmten ausgebildeten Personen durchgeführt werden dürfen, steht in einem starken Konsens mit der medizinischen Beurteilung.

Zwar sind in den USA ebenfalls Gesetze über die genetische Beratung auf Staatenebene erlassen worden, jedoch gibt es keine Beratungspflicht. Es werden lediglich die Rahmenbedingungen gesetzlich festgelegt. Ursächlich dafür ist, dass genetische Analysen nicht zwangsläufig unter ärztlichem Rat ablaufen müssen.

Inhaltlich sind genetische Beratungen in allen drei Ländern identisch ausgeführt. Die Aspekte des Informed Consents, das Recht auf Nicht-Wissen, der Drittbezug und die Nicht-Direktivität stellen die Bausteine für die optimale Beratung dar. In Deutschland erfolgt vor einer Beratung eine Aufklärung, die dem Ratsuchenden eine gewisse Zeit zur Entscheidung der Einwilligung einer genetischen Untersuchung einräumen soll. Die Beratung ist aus genetischer Sicht tiefgründiger und befasst sich mit dem eigentlichen Ergebnis, während die Aufklärung nur die Untersuchungsschritte beinhaltet. Zudem darf

die Aufklärung in Deutschland auch durch einen\*eine Allgemeinmediziner\*in erfolgen. Eine genetische Analyse bei bereits manifestierten Erkrankungen muss in Deutschland nicht mit einer genetischen Beratung verknüpft sein. In Österreich ist eine genetische Beratung eine einheitliche Pflicht bei hereditären Erbanlagen.

Sowohl das österreichische Gesetz als auch das deutsche Gesetz haben seine Vor- und Nachteile. Den Ansatz des GenDG in Bezug auf die rechtliche Regelung bei Testungen von Nicht-einwilligungsfähigen Personen in Bezug auf spät manifestierenden Krankheiten ohne therapeutische und prophylaktische Konsequenz, die nach der Geburt festgestellt werden soll, ist meiner Meinung nach überlegener gegenüber der Regelung im GTG. Es ist nicht realistisch, einem mündigen Minderjährigen, den Zusammenhang zwischen einer Mutation und einer Erkrankung, die im Laufe seines Lebens ausbrechen wird, zuzumuten. Zumal die psychischen Auswirkungen nicht berechenbar sind und viele Personen in diesem Alter zu diesem Zeitpunkt keine Familienplanung in Aussicht haben.

In Hinblick auf die Indikationsstellung sollten, wie in der deutschen Gesetzgebung, nicht stark eingrenzende definierte Wörter verwendet werden. Die Typisierungen im GTG erschaffen für den heutigen Stand kompetente rechtliche Rahmenbedingungen, die für den Nutzer verständlich und gut anwendbar sind.

Bei der Auseinandersetzung mit den Gesetzen und den unterschiedlichen Teilbereichen, die die Gesetze regeln, hat v.a. das Neugeborenen-Screening meine Aufmerksamkeit erregt. Das Neugeborenen-Screening umfasst in beiden europäischen Ländern bestimmte Krankheiten, die nach der Geburt festgestellt werden können. Sie beinhalten lediglich Erkrankungen, die bereits bestehen. Eine Ausweitung auf Erkrankungen, die sich im jungen Kindesalter mit einer 100%igen Penetranz manifestieren, wie zum Beispiel familiäre Krebserkrankungen, würden den Eltern mehr Zeit einräumen, um sich mit der Thematik auseinander zu setzen und prophylaktische Maßnahmen zu überdenken.

Grundsätzlich sind gesetzliche Grundlagen von Nöten bei der Anforderung von Analysen der genetischen Eigenschaften. Jedoch können genetische Untersuchungen durch Gesetze nicht genau vorgeschrieben werden. Unter der Betrachtung, der im Kapitel 3 aufgeführten Umstände, sind die wissenschaftlichen Erkenntnisse noch nicht präzise genug, um strikte Regelungen festzulegen. HLA-assoziierte Erkrankungen sind in diesem Zusammenhang ein Beispiel zur Verdeutlichung der nicht vorhandenen Kausalitäten zwischen genetischen

Gegebenheiten und Krankheitsentstehungen. Eine Veränderung des Wildtypallels muss keinen direkten Bezug auf eine Pathologie haben.

Selbst bei bekannten Erkrankungen gibt es Dunkelziffern, die nicht identifiziert werden können. Vor allem bei autosomal-rezessiven und X-chromosomal vererbten Erkrankungen. Und auch bei verschiedenen Mutationsvorgängen, wie balancierte strukturelle Chromosomenaberrationen. Krankheiten, die nach solchen Vererbungsmustern oder durch solche Mutationsvorgänge hervorgerufen werden, sind schwer vorhersagbar, da zumeist keine phänotypische Auffälligkeit vorhanden ist. Erst bei der Ausprägung der Erkrankung können die ursächlichen Gene festgestellt werden. Ob sich diese Kluft der genetischen Diagnostik durch die Fortschritte in der Wissenschaft jemals schließen wird, ist ungewiss.

Zur Erweiterung der diagnostischen Validität müssen mehr Populationsforschungen durchgeführt werden, die den Fokus zum einen auf der Epigenetik haben sollten, zum anderen auf der Expressivität sowie der Penetranz und zum Weiteren auf der Polymorphie der Genotypen. Die Möglichkeiten das ganze Genom sequenzieren zu können, bringt die Wissenschaft weiter in der Offenbarung der Struktur der DNA und der Anzahl der detektierten Mutationen. So lange aber keine verifizierten Zusammenhänge festgestellt werden können, wird die genetische Diagnostik persistent auf assoziierte Wahrscheinlichkeiten begrenzt sein.

## Anhang

### Anhang A: Genetische Erkrankungen mit Spätmanifestationen und Penetranz

#### Ausgewählte genetische Erkrankungen für die präsymptomatische Diagnostik Genetische Erkrankungen mit Spätmanifestationen und Penetranz

Genetische Krankheit	Vererbung	Mutation und Pathomechanismus	Manifestationsalter	Penetranz
Chorea Huntington	autosomal-dominant	Trinukleotid-Repeat CAG im Huntingtin-Gen (4p16.3)	Erkrankungsalter: 30-50 (164)	ab 40 Repeats 100%
familiäre Hypercholesterinämie	autosomal-dominant	79% LDLR-Gen-Mutation; 5% ApoB-Gen; <1% PCSK9-Gen; 15% multifaktoriell oder andere Genvarianten (165)	Erkrankungsalter ab 2 Jahre, Detektion meist viel später, je nach Genotypkonstellation (165)	>90%(166)
Polyzystische Nierenerkrankung	autosomal-dominant	PKD1-(16p13.3)oder PKD2-Gen (4q21.2), die für Polycystin-1 oder Polycystin-2 codieren (167)	Erkrankungsalter zwischen dem 30.-50.Lebensalter (167)	nahezu 100% Penetranz (167)
Familiäre adenomatöse Polyposis	autosomal-dominant	APC-Gen-Mutation (5q21), Non-Sense Mutation im Tumor-Suppressor-Gen (168)	Im Jugendalter (ca. ab dem 15.Lebensjahr) (168)	variable Penetranz, je nachdem welche codierenden Bereiche betroffen sind; bei der typischen FAP 100%, hier ist der ganze Genabschnitt betroffen.(169)
Lynch-	autosomal-	Missmatch-	ca. Im Alter von 45	Je nach

Syndrom	dominant	Reperatur-Gene MLH1(3p21) und MSH2 (2p16)→ 70- 80%; weitere:MSH6 (2p16), PMS2 (7p22), MLH3 (2p16) and MSH3 (5q11) (170)	(171)	Mutation unterschiedlich; MLH1 und MSH2 nahezu 100%; PMS2 - Mutationen haben eine niedrigere Penetranz (172)
Brustkrebs (173)	autosomal- dominant	Mutation in Tumor- Suppressor-Genen: BRCA-1 17, BRCA-2 13	mittleres Alter, ab 40 Jahre	50-85% BRCA- 1 und BRCA-2 bei Frauen 5- 10% bei Männern; alle anderen Mutationen mit anderen genetischen Krankheiten vergesellschaftet
Charcot Marie Tooth 1a (174)	autosomal- dominant	Duplikation 17p11.2 im PMP22-Gen (CMT1A)	In der Kindheit, aber auch im Erwachsenenalter	Die Penetranz ist noch unbestimmt
Spinozere- belläre Ataxien Typ 1, 2, 3 und 7	autosomal- dominant	CAG Trinukleotid- Repeats in ATXN1 Gen (SCA1), ATXN2 Gen (SCA2), ATXN3 Gen (SCA 3), ATXN7 Gen (SCA 7) (175)	Je mehr CAG- Repeats vorhanden sind, desto früher das Manifestationsalter; 3.-4.Lebensdekade	Die Anzahl der CAG-Repeats ist verantwortlich für die Penetranz; bei SCA2 herrscht eine reduzierte Penetranz bei Repeats zwischen 32- 34, alle CAG Repeats da drunter stellen eine Normalallel- Variante dar, alle Repeats drüber eine 100% Penetranz (176)
Fragiles X- Syndrom (177)	X- chromosomal- dominant	CGG Trinukleotid- Repeats im FMR1 Gen (Xq27.3)		> als 200 Repeats komplette Penetranz bei

---

Erstmanifestation  
im Kindesalter  
durch mentale  
Retardierung

Männern,  
inkomplette  
Penetranz bei  
Frauen; bis zu  
44 Repeats  
Normalvariante  
; zwischen 44-  
200  
inkomplette  
Penetranz  
Frauen und  
Männer haben  
durch die X-  
Inaktivierung  
eine  
uneinheitliche  
Expressivität

## Literaturverzeichnis

1. Henze C. Amerika, Land der unbegrenzten gendiagnostischen Möglichkeiten? Berlin: Springer Verlag; 2016. 298 p.
2. Jonsson H, Magnusdottir E, Eggertsson HP, Stefansson OA, Arnadottir GA, Eiriksson O, et al. Differences between germline genomes of monozygotic twins. *Nature Genetics*. 2021;53(1):27-34.
3. Cooper DN, Krawczak M, Polychronakos C, Tyler-Smith C, Kehrer-Sawatzki H. Where genotype is not predictive of phenotype: towards an understanding of the molecular basis of reduced penetrance in human inherited disease. *Human Genetics*. 2013;132(10):1077-130.
4. Deretic I. Bioethik in Philosophie Platons 2011:[21 p.]. Available from: [https://www.academia.edu/36447426/BIOETHIK\\_IN\\_PHILOSOPHIE\\_PLATONS\\_pdf](https://www.academia.edu/36447426/BIOETHIK_IN_PHILOSOPHIE_PLATONS_pdf).
5. Biowissenschaften DRfEid. Eugenik Bonn: Deutsches Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften; [updated 2023. Available from: <https://www.drze.de/im-blickpunkt/pid/module/eugenik>.
6. Hohendorf G, Rotzoll M, Richter P, Eckart W, Mundt C. Die Opfer der nationalsozialistischen "Euthanasie-Aktion T4". *Der Nervenarzt*. 2002;73(11):1065-74.
7. Anomaly J. Race, Eugenics, and the Holocaust. In: Gallin S, Bedzow I, editors. *Bioethics and the Holocaust: A Comprehensive Study in How the Holocaust Continues to Shape the Ethics of Health, Medicine and Human Rights*. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 153-71.
8. Kevles DJ. Eugenics and human rights. *Bmj*. 1999;319(7207):435-8.
9. Bernhardt Hadolt ML. Genetische Beratung in der Praxis- Herausforderungen bei präsymptomatischer Gendiagnostik am Beispiel Österreichs. Fewer A, editor. Frankfurt: Campus Verlag; 2009. 247 p.
10. Watson JD, Crick FHC. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature*. 1953;171(4356):737-8.
11. W Arber a, Linn S. DNA Modification and Restriction. *Annual Review of Biochemistry*. 1969;38(1):467-500.
12. Khan MIR. A Tribute to Kary Mullis: Nobel Laureate Who Invented the PCR. 2020;April-May, 2020:73.

13. Europe Co. Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin: Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin. In: Union E, editor. 1997.
  
14. Parlament Ö. Entschliessungsantrag. In: Nationalrat, editor. Wien: Parlament Österreich; 2011.
  
15. Biowissenschaften DRfEid. Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin Bonn: DRZE; [updated 2023. Available from: <https://www.drze.de/im-blickpunkt/organtransplantation/module/uebereinkommen-ueber-menschenrechte-und-biomedizin>.
  
16. Europe Co. Zusatzprotokoll zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin  
 bezüglich der Transplantation von menschlichen Organen und Gewebe In: Union E, editor. Straßburg2002.
  
17. Generalkonferenz U. Universal Declaration of the Human Genome and Human Rights. In: OFFICE U, editor. Paris: UNESCO; 1997.
  
18. Commission E, Centre JR. Overview of EU national legislation on genomics: Publications Office; 2018.
  
19. Griebler E. Die Entwicklung des österreichischen  
 Gentechnikgesetzes: Policy-Analyse im Hinblick  
 auf die Genanalyse am Menschen und genetische  
 Beratung. 2008;90:114.
  
20. Kerschner Ferdiand LC, Satzinger Gabriele, Wagner Erika. Gentechnikgesetz samt ausgewählten europarechtlichen und nationalen Bestimmungen sowie Formularen und Checklisten. Wien MV, editor. Wien: MANZ Verlag Wien; 2007. 764 p.
  
21. al. PDiB-RKe. Gendiagnostikgesetz-praxisnah und aktuell kommentiert. 1 ed. Kern PDiB-R, editor. München: C.H.Beck; 2012. 455 p.
  
22. Sandberger PDDhcG. Hinweise zur Beurteilung klinischer Studien im Bereich genetischer Forschung durch die Ethikkommission2020. Available from: <https://www.medizin.uni-tuebingen.de/files/download/YQOdMDrv9IE0n6J05onjp4L7/genetische%20Forschung%20Nov2020.pdf>.

23. Ferreira-Gonzalez A, Teutsch S, Williams MS, Au SM, Fitzgerald KT, Miller PS, et al. US system of oversight for genetic testing: a report from the Secretary's Advisory Committee on Genetics, Health and Society. *Per Med.* 2008;5(5):521-8.
24. Westerlund JF, Fairbanks DJ. Gregor Mendel's classic paper and the nature of science in genetics courses. *Hereditas.* 2010;147(6):293-303.
25. *J. Murken TG, E.Holinski-Feder, K.Zerres.* Taschenlehrbuch Humangenetik. 8 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011  
 . 589 p.
26. Gayon J. From Mendel to epigenetics: History of genetics. *Comptes Rendus Biologies.* 2016;339(7):225-30.
27. Olby R. The origins of molecular genetics. *Journal of the History of Biology.* 1974:93-100.
28. Moraes F, Góes A. A decade of human genome project conclusion: Scientific diffusion about our genome knowledge. *Biochemistry and Molecular Biology Education.* 2016;44(3):215-23.
29. Maurel MC, Kanellopoulos-Langevin C. Heredity--venturing beyond genetics. *Biol Reprod.* 2008;79(1):2-8.
30. Alliance G. *Understanding Genetics: A District of Columbia Guide for Patients and Health Professionals.* District of Columbia Department of Health. 2010.
31. Ute Moog OR. *Medizinische Genetik für die Praxis.* Stuttgart: Thieme Verlag 2014. 418 p.
32. Christian P. Schaaf JZ. *Basiswissen Humangenetik.* Berlin, Heidelberg 2013.
33. Wilkie AO. The molecular basis of genetic dominance. *Journal of Medical Genetics.* 1994;31(2):89-98.
34. Dean L, Dean L. *Blood groups and red cell antigens: NCBI Bethesda; 2005.*
35. Orgogozo V, Morizot B, Martin A. The differential view of genotype-phenotype relationships. *Front Genet.* 2015;6:179.
36. Wojczynski MK, Tiwari HK. Definition of Phenotype. *Advances in Genetics.* 60: Academic Press; 2008. p. 75-105.

37. Fitzsimons EJ, Cullis JO, Thomas DW, Tsochatzis E, Griffiths WJH, Haematology tBSf. Diagnosis and therapy of genetic haemochromatosis (review and 2017 update). *British Journal of Haematology*. 2018;181(3):293-303.
38. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Loréal O. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18016.
39. Edwards AW. Reginald Crundall Punnett: first Arthur Balfour Professor of Genetics, Cambridge, 1912. *Genetics*. 2012;192(1):3-13.
40. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®: Johns Hopkins University, Baltimore, MD; [updated 23.Dezember 2022. Available from: <https://omim.org/statistics/entry>.
41. Mahdieh N, Rabbani B. An overview of mutation detection methods in genetic disorders. *Iran J Pediatr*. 2013;23(4):375-88.
42. Lewis RG SB. Genetics, Autosomal Dominant. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557512/>.
43. Chemke J, Nisani R, Feigl A, Garty R, Cooper M, Bârash Y, et al. Homozygosity for autosomal dominant Marfan syndrome. *J Med Genet*. 1984;21(3):173-7.
44. Pepe G, Giusti B, Sticchi E, Abbate R, Gensini GF, Nistri S. Marfan syndrome: current perspectives. *Appl Clin Genet*. 2016;9:55-65.
45. Gulani A WT. Genetics, Autosomal Recessive. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546620/>.
46. Rudan I, Rudan D, Campbell H, Carothers A, Wright A, Smolej-Narancic N, et al. Inbreeding and risk of late onset complex disease. *Journal of Medical Genetics*. 2003;40(12):925-32.
47. Gregg AR, Aarabi M, Klugman S, Leach NT, Bashford MT, Goldwaser T, et al. Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2021;23(10):1793-806.
48. Basta M PA. Genetics, X-Linked Inheritance. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557383/>.
49. Sherman S, Pletcher BA, Driscoll DA. Fragile X syndrome: diagnostic and carrier testing. *Genet Med*. 2005;7(8):584-7.
50. Quintana-Murci L, Fellous M. The Human Y Chromosome: The Biological Role of a "Functional Wasteland". *J Biomed Biotechnol*. 2001;1(1):18-24.

51. Kere J, Ripatti S, Perola M. [Genetics of multifactorial diseases]. *Duodecim*. 2010;126(19):2305-10.
52. Farrell SA. Multifactorial inheritance in man. *Can Fam Physician*. 1988;34:867-71.
53. Arnemann J. Multifaktorielle Vererbung. In: Gressner AM, Arndt T, editors. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 1697-.
54. Becker F, van El CG, Ibarreta D, Zika E, Hogarth S, Borry P, et al. Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities. Background Document to the ESHG recommendations on genetic testing and common disorders. *Eur J Hum Genet*. 2011;19 Suppl 1(Suppl 1):S6-44.
55. Chinnery PF, Hudson G. Mitochondrial genetics. *Br Med Bull*. 2013;106(1):135-59.
56. Zlotogora J. Penetrance and expressivity in the molecular age. *Genetics in Medicine*. 2003;5(5):347-52.
57. Myers RH. Huntington's disease genetics. *NeuroRx*. 2004;1(2):255-62.
58. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329-33.
59. Bernhardt BA, Zayac C, Pyeritz RE. Why is genetic screening for autosomal dominant disorders underused in families? The case of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Genet Med*. 2011;13(9):812-20.
60. Wright CF, West B, Tuke M, Jones SE, Patel K, Laver TW, et al. Assessing the Pathogenicity, Penetrance, and Expressivity of Putative Disease-Causing Variants in a Population Setting. *Am J Hum Genet*. 2019;104(2):275-86.
61. Keith BP, Robertson DL, Hentges KE. Locus heterogeneity disease genes encode proteins with high interconnectivity in the human protein interaction network. *Front Genet*. 2014;5:434.
62. Hodgkin J. Seven types of pleiotropy. *International Journal of Developmental Biology*. 2002;42(3):501-5.
63. Li W, Soave D, Miller MR, Keenan K, Lin F, Gong J, et al. Unraveling the complex genetic model for cystic fibrosis: pleiotropic effects of modifier genes on early cystic fibrosis-related morbidities. *Hum Genet*. 2014;133(2):151-61.
64. Alexandrov LB, Kim J, Haradhvala NJ, Huang MN, Tian Ng AW, Wu Y, et al. The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature*. 2020;578(7793):94-101.

65. Loewe L, Hill WG. The population genetics of mutations: good, bad and indifferent. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2010;365(1544):1153-67.
66. Barton NH. Mutation and the evolution of recombination. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2010;365(1544):1281-94.
67. Gupta M, Wu H, Arora S, Gupta A, Chaudhary G, Hua Q. Gene Mutation Classification through Text Evidence Facilitating Cancer Tumour Detection. *J Healthc Eng.* 2021;2021:8689873.
68. Lynch M. Mutation and Human Exceptionalism: Our Future Genetic Load. *Genetics.* 2016;202(3):869-75.
69. Cardiff IoMGi. The Human Gene Mutation Database. Number of Entries in HGMD by type2020.
70. Félix AJ, Solé A, Noé V, Ciudad CJ. Gene Correction of Point Mutations Using PolyPurine Reverse Hoogsteen Hairpins Technology. *Front Genome Ed.* 2020;2:583577.
71. Engstrom JU, Kmiec EB. DNA replication, cell cycle progression and the targeted gene repair reaction. *Cell Cycle.* 2008;7(10):1402-14.
72. Stefl S, Nishi H, Petukh M, Panchenko AR, Alexov E. Molecular Mechanisms of Disease-Causing Missense Mutations. *Journal of Molecular Biology.* 2013;425(21):3919-36.
73. Mena F. Stroke in sickle cell anemia patients: a need for multidisciplinary approaches. *Atherosclerosis.* 2013;229(2):496-503.
74. Mangla A EM, Agarwal N, et al. Sickle Cell Anemia. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482164/>.
75. Muntoni F, Desguerre I, Guglieri M, Osorio AN, Kirschner J, Tulinius M, et al. Ataluren use in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy: patient demographics and characteristics from the STRIDE Registry. *Journal of Comparative Effectiveness Research.* 2019;8(14):1187-200.
76. Shen LX, Babilion JP, Stanton VP. Single-nucleotide polymorphisms can cause different structural folds of mRNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1999;96(14):7871-6.
77. Shastry BS. SNPs in disease gene mapping, medicinal drug development and evolution. *Journal of Human Genetics.* 2007;52(11):871-80.
78. Fertrin KY, Costa FF. Genomic polymorphisms in sickle cell disease: implications for clinical diversity and treatment. *Expert Rev Hematol.* 2010;3(4):443-58.

79. Shastry BS. SNP alleles in human disease and evolution. *Journal of Human Genetics*. 2002;47(11):561-6.
80. Watson CT, Marques-Bonet T, Sharp AJ, Mefford HC. The Genetics of Microdeletion and Microduplication Syndromes: An Update. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2014;15(1):215-44.
81. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature*. 2006;444(7118):444-54.
82. Weise A, Mrasek K, Klein E, Mulatinho M, Llerena JC, Jr., Hardekopf D, et al. Microdeletion and microduplication syndromes. *J Histochem Cytochem*. 2012;60(5):346-58.
83. Salo-Mullen EE, Lynn PB, Wang L, Walsh M, Gopalan A, Shia J, et al. Contiguous gene deletion of chromosome 2p16.3-p21 as a cause of Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2018;17(1):71-7.
84. Potapova T, Gorbsky GJ. The Consequences of Chromosome Segregation Errors in Mitosis and Meiosis. *Biology (Basel)*. 2017;6(1).
85. Janssen A, van der Burg M, Szuhai K, Kops GJ, Medema RH. Chromosome segregation errors as a cause of DNA damage and structural chromosome aberrations. *Science*. 2011;333(6051):1895-8.
86. Zhao WW, Wu M, Chen F, Jiang S, Su H, Liang J, et al. Robertsonian translocations: an overview of 872 Robertsonian translocations identified in a diagnostic laboratory in China. *PLoS One*. 2015;10(5):e0122647.
87. Rao L, Kanakavalli M, Padmalatha V, Nallari P, Singh L. Paternally derived translocation t(8;18)(q22.1;q22)pat associated in a patient with developmental delay: Case report and review. *J Pediatr Neurosci*. 2010;5(1):64-7.
88. Hixson L, Goel S, Schuber P, Faltas V, Lee J, Narayakkadan A, et al. An Overview on Prenatal Screening for Chromosomal Aberrations. *Journal of Laboratory Automation*. 2015;20(5):562-73.
89. Vineis P, Schatzkin A, Potter JD. Models of carcinogenesis: an overview. *Carcinogenesis*. 2010;31(10):1703-9.
90. Tronick E, Hunter RG. Waddington, Dynamic Systems, and Epigenetics. *Front Behav Neurosci*. 2016;10:107.
91. Lacal I, Ventura R. Epigenetic Inheritance: Concepts, Mechanisms and Perspectives. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2018;11.

92. Weinhold B. Epigenetics: the science of change. *Environ Health Perspect.* 2006;114(3):A160-7.
93. Handy DE, Castro R, Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. *Circulation.* 2011;123(19):2145-56.
94. Rozek LS, Dolinoy DC, Sartor MA, Omenn GS. Epigenetics: relevance and implications for public health. *Annu Rev Public Health.* 2014;35:105-22.
95. van Eyk CL, Richards RI. Dynamic mutations: where are they now? *Adv Exp Med Biol.* 2012;769:55-77.
96. Riegel M. Human molecular cytogenetics: From cells to nucleotides. *Genet Mol Biol.* 2014;37(1 Suppl):194-209.
97. Vermeesch JR, Fiegler H, de Leeuw N, Szuhai K, Schoumans J, Ciccone R, et al. Guidelines for molecular karyotyping in constitutional genetic diagnosis. *European Journal of Human Genetics.* 2007;15(11):1105-14.
98. Keren B. The advantages of SNP arrays over CGH arrays. *Mol Cytogenet.* 2014;7(Suppl 1 Proceedings of the International Conference on Human):I31.
99. LaFramboise T. Single nucleotide polymorphism arrays: a decade of biological, computational and technological advances. *Nucleic Acids Research.* 2009;37(13):4181-93.
100. Nowak D, Hofmann W-K, Koeffler HP. Genome-wide mapping of copy number variations using SNP arrays. *Transfusion Medicine and Hemotherapy.* 2009;36(4):246-51.
101. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74(12):5463-7.
102. Shendure J, Balasubramanian S, Church GM, Gilbert W, Rogers J, Schloss JA, et al. DNA sequencing at 40: past, present and future. *Nature.* 2017;550(7676):345-53.
103. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001;409(6822):860-921.
104. Slatko BE, Gardner AF, Ausubel FM. Overview of Next-Generation Sequencing Technologies. *Curr Protoc Mol Biol.* 2018;122(1):e59.
105. KA W. DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP). National Human Genome Institute; 2021.
106. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2013;98(6):236-8.

107. Kchouk M, Gibrat J-F, Elloumi M. Generations of sequencing technologies: from first to next generation. *Biology and Medicine*. 2017;9(3).
108. Devuyst O. The 1000 Genomes Project: Welcome to a New World. *Perit Dial Int*. 2015;35(7):676-7.
109. Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, Korbel JO, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74.
110. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, Cummings BB, Alföldi J, Wang Q, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020;581(7809):434-43.
111. mbH ÖF. WGSmed-Whole-genome sequencing zur Erforschung des menschlichen Genoms sowie des Mikrobioms in Gesundheit und Krankheit Wien: Österreichische Forschungsförderungsgesellschaft mbH; 2021 [updated 09.01.2023. Available from: <https://projekte.ffg.at/projekt/4010383>.
112. Kennedy AE, Ozbek U, Dorak MT. What has GWAS done for HLA and disease associations? *International Journal of Immunogenetics*. 2017;44(5):195-211.
113. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J*. 2007;48(1):11-23.
114. Trowsdale J, Knight JC. Major histocompatibility complex genomics and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013;14:301-23.
115. Manolio TA. Genomewide Association Studies and Assessment of the Risk of Disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(2):166-76.
116. Howell W. HLA and disease: guilt by association. *International journal of immunogenetics*. 2014;41(1):1-12.
117. Bowness P. HLA B27 in health and disease: a double edged sword? *Rheumatology*. 2002;41(8):857-68.
118. McMichael A, Bowness P. HLA-B27: natural function and pathogenic role in spondyloarthritis. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 3(Suppl 3):S153-8.
119. Zhao Z-D, Zhao N, Ying N. Association, Correlation, and Causation Among Transport Variables of PM2.5. *Frontiers in Physics*. 2021;9.
120. Heinemann L. Die datenschutzrechtliche Einwilligung in der Humangenetik: am Beispiel der privaten Personenversicherung und der Strafverfolgung (Forum Wirtschaftsrecht). Press KU, editor. Kassel, Deutschland: Kassel University Press; 2010. 265 p.

121. Shen F, Wang L, Liu H. Phenotypic Analysis of Clinical Narratives Using Human Phenotype Ontology. *Stud Health Technol Inform.* 2017;245:581-5.
122. Sebastian Köhler MG, Nicolas Matentzoglou, Leigh C Carmody, David Lewis-Smith, Nicole A Vasilevsky, Daniel Danis, Ganna Balagura, Gareth Baynam, Amy M Brower, Tiffany J Callahan, Christopher G Chute, Johanna L Est, Peter D Galer, Shiva Ganesan, Matthias Griese, Matthias Haimel, Julia Pazmandi, Marc Hanauer, Nomi L Harris, Michael J Hartnett, Maximilian Hastreiter, Fabian Hauck, Yongqun He, Tim Jeske, Hugh Kearney, Gerhard Kindle, Christoph Klein, Katrin Knoflach, Roland Krause, David Lagorce, Julie A McMurry, Jillian A Miller, Monica C Munoz-Torres, Rebecca L Peters, Christina K Rapp, Ana M Rath, Shahmir A Rind, Avi Z Rosenberg, Michael M Segal, Markus G Seidel, Damian Smedley, Tomer Talmy, Yarlalu Thomas, Samuel A Wiafe, Julie Xian, Zafer Yüksel, Ingo Helbig, Christopher J Mungall, Melissa A Haendel, Peter N Robinson,. The Human Phenotype Ontology in 2021. 2021;49(D1):D1207-D17.
123. Martins MF, Murry LT, Telford L, Moriarty F. Direct-to-consumer genetic testing: an updated systematic review of healthcare professionals' knowledge and views, and ethical and legal concerns. *European Journal of Human Genetics.* 2022;30(12):1331-43.
124. Kaye J. The regulation of direct-to-consumer genetic tests. *Human Molecular Genetics.* 2008;17(R2):R180-R3.
125. Helgason A, Stefánsson K. The past, present, and future of direct-to-consumer genetic tests. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12(1):61-8.
126. Horton R, Crawford G, Freeman L, Fenwick A, Wright CF, Lucassen A. Direct-to-consumer genetic testing. *BMJ.* 2019;367:l5688.
127. Europarat. Zusatzprotokoll zur Konvention über Menschenrechte und Biomedizin betreffend der Gentests zu gesundheitlichen Zwecken (SEV Nr. 203). In: Europarat, editor. Strasbourg: European Council; 2008.
128. Gentechnikkommission. Gentechnikbuch: 7. Kapitel, Genetische Analysen im Rahmen einer Präimplantationsdiagnostik (PID). In: Gesundheit Bf, editor. Wien: Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz; 2016. p. 6.
129. Deutschland B. Zweiter Bericht der Bundesregierung über die Erfahrungen mit der Präimplantationsdiagnostik. In: Bundesgesundheitsministerium, editor.: Bundesgesundheitsministerium; 2020. p. 45.
130. Bioethikkommission. Präimplantationsdiagnostik (PID)-Bericht der Bioethikkommission beim Bundeskanzleramt. In: Bundeskanzleramt, editor. Wien: Bioethikkommission beim Bundeskanzleramt; 2004. p. 71.
131. Stumm M, Entezami M. Pränataldiagnostik. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2013;56(12):1662-9.

132. Weichert J, Eckmann-Scholz C. Pränataldiagnostik. *Der Gynäkologe*. 2012;45(1):35-40.
133. Vetter K, Zimmermann R. Kontroversen in der Pränataldiagnostik und ihre Konsequenzen. *Der Gynäkologe*. 2018;51(1):11-.
134. Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Möslinger D, Konstantopoulou V, et al. The National Austrian Newborn Screening Program – Eight years experience with mass spectrometry. Past, present, and future goals. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2010;122(21):607-13.
135. Gendiagnostikkommission. Richtlinie der Gendiagnostik- Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG. In: Koch-Institut R, editor.: Springer Verlag; 2020. p. 1311-7.
136. Pagon RA, Hanson NB, Neufeld-Kaiser W, Covington ML. Genetic testing. *West J Med*. 2001;174(5):344-7.
137. García-Nieto PE, Morrison AJ, Fraser HB. The somatic mutation landscape of the human body. *Genome Biology*. 2019;20(1):298.
138. Yu B, O'Toole SA, Trent RJ. Somatic DNA mutation analysis in targeted therapy of solid tumours. *Transl Pediatr*. 2015;4(2):125-38.
139. NCI Dictionary of Genetic Terms. NCI. Genetic Predisposition.
140. Jen MY SM, Varacallo M. Predictive Medicine. Treasure Island FL: StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441941/>.
141. Evans JP, Skrzynia C, Burke W. The complexities of predictive genetic testing. *Bmj*. 2001;322(7293):1052-6.
142. Wahlperiode DB-. Gesetzentwurf der Bundesregierung-Entwurf eines Gesetzes über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG). In: Bundestag D, editor. Berlin: H. Heenemann GmbH & Co., Buch- und Offsetdruckerei; 2008. p. 52.
143. Oates JT, Lopez D. Pharmacogenetics: An Important Part of Drug Development with A Focus on Its Application. *Int J Biomed Investig*. 2018;1(2).

144. Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: Relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1989;46(2):149-54.

145. Gentechnikkommission. Gentechnikbuch, Kapitel 5: ABGRENZUNG VON PHARMAKOGENETISCHEN UNTERSUCHUNGEN ZU PRÄDIKTIVEN GENETISCHEN ANALYSEN GEMÄSS

§ 65 ABS. 1 Z 3 UND 4 GTG. In: *Gesundheit Bf*, editor. Wien: BMfG; 2009. p. 2.

146. Zelltherapie IfTu. Immungenetische Untersuchungen und Gendiagnostikgesetz (GenDG) München: UKM; 2021 [Available from: [https://web.ukm.de/fileadmin/ukminternet/daten/kliniken/transfusionsmedizin/Hinweise\\_zur\\_Gendiagnostik\\_2021-03-11.pdf](https://web.ukm.de/fileadmin/ukminternet/daten/kliniken/transfusionsmedizin/Hinweise_zur_Gendiagnostik_2021-03-11.pdf)].

147. Prof. Dr. med. Gottfried Fischer RB, Caner Süsal. Gendiagnostikgesetz - GenDG vom 31.07.2009 Wien: Deutsche Gesellschaft für Humangenetik; 2010 [Available from: [https://www.medizin3.uk-erlangen.de/fileadmin/einrichtungen/medizin\\_3/dateien/Kommentar-DGI-zum-Gendiagnostikgesetz.pdf](https://www.medizin3.uk-erlangen.de/fileadmin/einrichtungen/medizin_3/dateien/Kommentar-DGI-zum-Gendiagnostikgesetz.pdf)].

148. Osoegawa K, Marsh SGE, Holdsworth R, Heidt S, Fischer G, Murphey C, et al. A new strategy for systematically classifying HLA alleles into serological specificities. *HLA*. 2022;100(3):193-231.

150. Stenehjem DD, Au T, Sainski AM, Bauer H, Brown K, Lancaster J, et al. Impact of a genetic counseling requirement prior to genetic testing. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):165.

151. Prince AE, Roche MI. Genetic information, non-discrimination, and privacy protections in genetic counseling practice. *J Genet Couns*. 2014;23(6):891-902.

152. Biowissenschaften DRfEid. Einwilligungsfähige Minderjährige Bonn2013 [Available from: <https://www.drze.de/im-blickpunkt/patientenverfuegungen/module/einwilligungsfahige-minderjaehrige>].

153. Bundesgerichtshof. BGH Urt. v. 05. Dezember 1958 - VI ZR 266/57, BGHZ 29, 33. In: BGH, editor. Trier: Uni Trier; 1958.

154. Gendiagnostikkommission. Richtlinie der Gendiagnostik- Kommission (GEKO) zu genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungs- fähigen Personen nach

§ 14 in Verbindung mit §23Abs.2Nr.1cGenDG. In: Koch-Institut R, editor.: Springer-Verlag; 2011. p. 1257-61.

155. Meyer K. Genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken und zu Forschungszwecken an nicht einwilligungsfähigen Personen. Duncker&Humboldt, editor. Berlin: Duncker&Humboldt; 2016. 552 p.
156. Spector-Bagdady K, Prince AER, Yu JH, Appelbaum PS. Analysis of state laws on informed consent for clinical genetic testing in the era of genomic sequencing. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178(1):81-8.
157. Berkman BE, Hull SC. The "right not to know" in the genomic era: time to break from tradition? *Am J Bioeth.* 2014;14(3):28-31.
158. Elwyn G, Gray J, Clarke A. Shared decision making and non-directiveness in genetic counselling. *Journal of Medical Genetics.* 2000;37(2):135-8.
159. Schaaf CP. Genetic counseling and the role of genetic counselors in the United States. *Medizinische Genetik.* 2021;33(1):29-34.
160. Cocanour CS. Informed consent-It's more than a signature on a piece of paper. *Am J Surg.* 2017;214(6):993-7.
161. Gentechnikkommission. GENTECHNIKBUCH: 2. KAPITEL  
LEITLINIEN FÜR DIE GENETISCHE BERATUNG. In: Frauen BfGu, editor. Wien: BMGF; 2002. p. 4.
162. Gendiagnostikkommission. 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. In: Koch-Institut R, editor.: Springer-Verlag; 2022. p. 963-8.
163. Gendiagnostikkommission. Richtlinie der Gendiagnostik- Kommission (GEKO)  
über  
die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2 und § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. In: Koch-Institute R, editor.: Springer Verlag; 2011. p. 1248-56.
164. Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:40.
165. Migliara G, Baccolini V, Rosso A, D'Andrea E, Massimi A, Villari P, et al. Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review of Guidelines on Genetic Testing and Patient Management. *Front Public Health.* 2017;5:252.

166. Henderson R, O'Kane M, McGilligan V, Watterson S. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *J Biomed Sci.* 2016;23:39.
167. Halvorson CR, Bremmer MS, Jacobs SC. Polycystic kidney disease: inheritance, pathophysiology, prognosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2010;3:69-83.
168. Carr S KA. Familial Adenomatous Polyposis. StatPearls 2022.
169. Yen T SP, Axell L, et al. APC-Associated Polyposis Conditions. Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al, editors GeneReviews® 1998.
170. Duraturo F, Liccardo R, De Rosa M, Izzo P. Genetics, diagnosis and treatment of Lynch syndrome: Old lessons and current challenges. *Oncol Lett.* 2019;17(3):3048-54.
171. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet.* 2009;76(1):1-18.
172. Donald N, Malik S, McGuire JL, Monahan KJ. The association of low penetrance genetic risk modifiers with colorectal cancer in lynch syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer.* 2018;17(1):43-52.
173. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1291-9.
174. Patzkó A, Shy ME. Update on Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011;11(1):78-88.
175. Tezenas du Montcel S, Durr A, Rakowicz M, Nanetti L, Charles P, Sulek A, et al. Prediction of the age at onset in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3 and 6. *J Med Genet.* 2014;51(7):479-86.
176. Paulson HL. The spinocerebellar ataxias. *J Neuroophthalmol.* 2009;29(3):227-37.
177. Payán-Gómez C, Ramirez-Cheyne J, Saldarriaga W. Variable Expressivity in Fragile X Syndrome: Towards the Identification of Molecular Characteristics That Modify the Phenotype. *Appl Clin Genet.* 2021;14:305-12.