

Journal für

# Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/  
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Möglichkeiten, Grenzen und  
Konsequenzen der genetischen  
Diagnostik im medizinischen Kontext**

Haas OA

*Journal für Neurologie*

*Neurochirurgie und Psychiatrie*

2006; 7 (4), 8-13

Homepage:

**www.kup.at/**

**JNeurolNeurochirPsychiatr**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Indexed in  
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

# Häufig Migräne?

Führen Sie ein Migränetagebuch und sprechen Sie mit Ihrem Neurologen.

Für das Migränetagebuch  
Scan mich!



KOPF  
KLAR

# Möglichkeiten, Grenzen und Konsequenzen der genetischen Diagnostik im medizinischen Kontext

O. A. Haas

Wie in vielen anderen Bereichen der Medizin, so erfolgt auch in der Neurologie und Psychiatrie die Definition von Krankheiten immer häufiger auf der molekularen Ebene. Die rasch akkumulierenden Erkenntnisse auf dem Gebiet der Neurogenetik und Neurogenomik erfordern dabei laufend eine Adaptierung der Zuordnung von klinischen Krankheitsbildern, welche mit einem bestimmten Gendefekt assoziiert sind. Ein grundlegendes Wissen über die Struktur und Funktion des Genoms, aber auch über genetische und genomische Konzepte im allgemeinen bildet daher heute eine wichtige Voraussetzung, um die normale und pathologische Entwicklung des menschlichen Organismus sowie dessen Krankheitsprädispositionen zu verstehen. Molekulardiagnostische Untersuchungen sind dabei bereits nicht nur ein integraler Bestandteil der Diagnose und Differentialdiagnose. Sie werden auch zunehmend zur Definition von genetischen Varianten eingesetzt, von welchen man annimmt, daß sie mehr oder weniger präzise die spätere Entwicklung von Krankheiten voraussagen. Der Nachweis solcher prädisponierender Faktoren soll nicht nur eine gezielte Prävention, sondern auch eine Genotyp-spezifische Adaption von Therapien erlauben, wodurch die Wirkung von Medikamenten verbessert und unerwünschte Nebenwirkungen vermieden werden. Nicht zuletzt ermöglichen die Erkenntnisse der genetischen und genomischen Grundlagenforschung aber auch die Entwicklung von völlig neuartigen Therapiekonzepten, welche die Gesundheit und Lebensqualität der betroffenen Patienten wesentlich verbessern sollen. Dem erwünschten medizinischen Nutzen und Vorteilen stehen dabei jedoch vielfältige ethische, rechtliche und soziale Implikationen gegenüber, welche sich aus den gewonnenen Informationen über die genetischen Besonderheiten des jeweiligen Individuums ergeben.

**Schlüsselwörter:** Genetische Information, Genomik, genetische Diagnostik, gesetzliche Regelungen

**Opportunities, Limitations and Implications of Genetic Diagnostics in Medical Context.** In accordance with many other areas of medicine, diseases in neurology and psychiatry are also increasingly defined on the molecular level. The accumulating insights in the fields of neurogenetics and neurogenomics require thereby a continuous adaptation of clinical disease entities that are defined by particular gene defects. Basic knowledge of the structure and function of the genome as well as of genetic and genomic concepts in general is therefore an important prerequisite for the understanding of the normal and pathological development of the human organism together with its diseases and disease predispositions. Today, molecular tests are already an integral part of diagnosis and differential diagnosis. They are also increasingly used to define genetic variants that are supposed to predict with more or less accuracy the development of future diseases. The demonstration of such predisposing factors should not only enable target-oriented disease prevention but also the genotype-specific adaptation of therapies with the aim to improve efficacy and to avoid unwanted side-effects. Finally, the accumulating insights obtained from genetic and genomic basic research also enable the development of completely novel therapy concepts that will improve the health and quality of life of the respective patients. However, these desirable medical benefits and advantages are opposed by manifold ethical, legal and social implications deriving from the information that is gained about the genetic peculiarities of a particular individual. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2006; 7 (4): 8–13.

**Key words:** genetic information, genomics, genetic diagnosis, legal regulations

„Das Genom ähnelt einem riesigen Obrigkeitensapparat mit zahllosen Ämtern, die nichts voneinander wissen, mit Kammern, Instanzen, Abteilungen und Kommissionen, mit Schreibstuben arbeitsscheuer Beamter, Querköpfen und renitenten Einzelkämpfern, die aufgrund von Protektionswirtschaft, Täuschungsmanövern und blinder Verbohrtheit zu ihren Stellungen gekommen sind und nun an einem Wust von Bescheiden, Einsprüchen und Berufungen ersticken. Was einen an diesem kafkaesken Durcheinander am meisten erstaunt ist, daß es trotzdem oft ordentlich funktioniert. Der theoretische Physiker Freeman Dyson hat für dieses konfuse Regiment der Gene die bekannte Beschreibung des Habsburg Reiches vorgeschlagen: Depotismus, gemildert durch Schlamperei.“ [Sigmund K. Spielpläne. Zufall, Chaos und die Strategien der Evolution. Droemer & Knauer GmbH & Co. KG, München, 1995; 187]

## Genetische Information und ihre Umsetzung

Zellen, Organe und Organismen bestehen aus vielen individuellen Komponenten, deren elementare Bausteine sich in immer wiederkehrenden Mustern und funktionellen Modulen, wie z. B. in genregulierenden Schaltkreisen und metabolischen Kreisläufen, organisieren [1–4]. Diese verschiedenen Organisationsebenen werden auch als Genom (DNA), Epigenom (Transkriptionsregulatoren), Transkrip-

tom (RNA), Proteom (Proteine) und Metabolom bezeichnet (Abb. 1) [1, 2, 5–7]. Die kooperativen intra- und extrazellulären Interaktionen sind selbstverstärkend und bilden mit ihren autokatalytischen Rückkoppelungsmechanismen die Voraussetzung für Strategien, mit denen sich diese Organisationseinheiten an die variierenden internen und externen Umweltbedingungen flexibel anpassen. Nicht zuletzt modulieren auch Zellen und Organismen die Stärke ihrer Interaktionen mit benachbarten Einheiten, um ihre Fitneß zu maximieren; ein Maximum, welches an der Grenze zwischen Chaos und Ordnung angesiedelt ist [1–3].

Die unterste Stufe komplexer biologischer Einheiten bildet die DNA, das unsterbliche Molekül des Lebens, welches die genomische Information kodiert und den Prozeß der molekularen Selbstorganisation auslöst [5, 6, 8, 9]. Obwohl die meisten Phänomene in der Genetik, wie Vererbung, Mutation, Variation, Vielfalt und Evolution, direkt von der Struktur der DNA abgeleitet werden können, liefert diese Struktur aber trotzdem keinen automatischen Erklärungsmechanismus dafür, wie die gespeicherte Information tatsächlich verwendet, aufbereitet und umgesetzt wird [9]. Diese Prozesse werden unter anderem auch durch die jeweiligen Umweltbedingungen wesentlich beeinflusst und modifiziert [1, 2, 10–13]. Die Umwelt steuert dabei sowohl deterministische als auch stochastische Information bei, welche wiederum stimulierend oder inhibierend sein kann [9]. Der Begriff deterministische Information bezieht sich dabei auf spezifische, vorbestimmte Signale (z. B. Hormone und Wachstumsfaktoren), wohingegen die stochastische Information als ein zufälliges Hintergrundrauschen angesehen werden kann, welches nur unter speziellen Bedingungen tatsächlich zum Signal wird

Aus dem Forschungsinstitut für krebskranke Kinder (CCRI) und dem St. Anna Kinderspital

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Oskar A. Haas, Forschungsinstitut für krebskranke Kinder (CCRI) und St. Anna Kinderspital, A-1090 Wien, Kinderspitalgasse 6; E-Mail: oskar.haas@ccri.at





**Abbildung 1:** Zusammenhang zwischen Genetik und Umwelt. In der DNA ist zwar der komplette Bauplan eines Organismus kodiert, die Umsetzung der Information erfolgt jedoch stufenweise in nichtlinearer Art und Weise über verschiedene Ebenen. Dieser Mechanismus ermöglicht dabei den mehr oder weniger autarken Struktur- und Organisationseinheiten, sich flexibel an die sich laufend ändernden Umweltbedingungen anzupassen. Dadurch wird auch die große Variabilität von Individuen generiert, deren Spektrum dann von „normal“ und „gesund“ zu „funktionell gestört“ und „krank“ bis hin zu nicht lebens- oder überlebensfähig reicht.

(wie dies z. B. bei Antigenen und Krankheitserregern der Fall ist).

Die grundlegenden physikalischen und funktionellen Einheiten der Vererbung sind die Gene [6, 7, 9, 14]. Diese Abschnitte kodieren den RNA- und Proteinapparat des Lebens, wohingegen die entsprechenden Regulationsnetzwerke die Expression von Genen bezüglich Zeit, Raum und Menge steuern [1, 2, 4, 9]. Diese zwei wesentlichen Elemente der genetischen Information wirken über drei Zeitspannen: die Evolution (Phylogenese; zehn bis hundert Millionen Jahre), die Entwicklung eines Organismus (Ontogenese; Monate bis Jahrzehnte) und die Physiologie (Sekunden bis Stunden) [9]. Nach neuesten Erkenntnissen besteht das humane Genom aus 20.000–25.000 Genen, für deren Kodierung allerdings nur 2–3 % der gesamten DNA (in einer diploiden Zelle zirka  $6 \times 10^9$  Basenpaare) benötigt werden [14]. Die Funktion des nicht kodierenden Anteils des Genoms ist noch nicht vollkommen geklärt. Dieser Bereich spielt aber wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei der chromosomalen Strukturierung und Verpackung des Genoms sowie bei der Regulation, wo, wann und in welcher Quantität Gene exprimiert werden [4, 7, 9, 15–19]. DNA kann daher auch als gespeicherte, Chromatin und Proteine hingegen als organisierte bzw. prozessierte Information interpretiert werden. Langzeitinformation wird

praktisch ausschließlich in der DNA und Kurzzeitinformation in den Proteinen gespeichert [9].

Auch das Regulationsnetzwerk der DNA setzt sich aus zwei wesentlichen Komponenten zusammen, nämlich den Transkriptionsfaktoren sowie deren Bindungsstellen in den Kontrollregionen von Genen, wie z. B. den Promotoren, Verstärker- (Enhancer) und Dämpferelementen (Silencer) [9]. Eine individuelle Zelle benützt allerdings jeweils nur jenen kleinen Teil des Genoms, welcher für die Aufrechterhaltung ihrer Funktion, Entwicklung und Differenzierung zu einem bestimmten Zeitpunkt benötigt wird, wohingegen der weitaus größere Anteil des Genoms immer abgeschaltet bleibt. Die offensichtlichen Veränderungen der morphologischen Muster während der Entwicklung einer befruchteten Eizelle zu einem erwachsenen Organismus demonstrieren eindrucksvoll, daß es nicht so sehr die Gene, sondern die regulierenden Netzwerke sind, denen die wesentliche Rolle bei der Selbstorganisation zukommt. Diese wichtige Einsicht erklärt letztendlich auch die unerwartete und enttäuschende Erkenntnis, daß sich die Anzahl der menschlichen Gene nicht wesentlich von jenen anderer höherer Organismen unterscheidet [20].

Der Informationsgehalt jeder nachfolgenden Organisationsstufe wird nicht zuletzt auch deswegen immer komplexer, weil auf jeder Ebene zu jedem einzelnen Element Information hinzugefügt bzw. diese verändert werden kann. Als Beispiele dafür seien die flexible Umgestaltung der Chromatinkonfiguration, die komplexe RNA-Prozessierung sowie die mannigfaltigen Möglichkeiten der Proteinfaltung und -modifikationen angeführt [5, 6, 9]. Je weiter sich dieser Informationsfluß von der genetischen Ebene entfernt, desto mehr wird er von der Umwelt beeinflusst und modifiziert (Abb. 1).

Die inter- und intraindividuelle Flexibilität und Plastizität des humanen Genoms ist nicht zuletzt auch auf eine Vielzahl von Normvarianten zurückzuführen, welche sowohl auf der Ebene der DNA als auch auf der Ebene der Chromosomen existiert [21–24]. Diese Normvarianten entstanden im Laufe der Evolution durch Veränderungen der genetischen Information einzelner Gene oder Chromosomen durch Mutation und Selektion. Als Polymorphismen werden jene Mutationen bezeichnet, welche in einer Population mit einer Frequenz von zumindest 1 % auftreten [21]. Praktisch alle bisher bekannten Gene weisen entsprechende DNA-Sequenzvariationen auf. Inwieweit eine Mutation bzw. ein Polymorphismus funktionell und damit biologisch bedeutend ist oder nicht, hängt meist auch von vielen anderen modifizierenden genotypischen Varianten sowie interagierenden Umweltfaktoren ab. Eine entsprechende verlässliche Interpretation und Voraussage über deren Auswirkung ist im individuellen Falle daher oft sehr schwierig bis manchmal auch unmöglich.

Die größte interindividuelle genetische und phänotypische Variabilität des humanen Genoms wird durch sogenannte „single nucleotide polymorphisms (SNPs)“ verursacht [21, 22, 24]. Man nimmt an, daß mindestens 30 % der derzeit bereits weit über eine Million bekannten SNPs direkt oder indirekt die Prädisposition und Entwicklung von Krankheiten beeinflussen. So können die Varianten von Genen, welche therapeutisch wichtige zelluläre Bestandteile kodieren, wie z. B. jene von Enzymen, Transportproteinen und Rezeptoren, für die unterschiedliche Wirksamkeit und Toxizität von Medikamenten mitverantwortlich sein [10, 11].

Besonderes Interesse haben in den letzten Jahren auch jene DNA-Sequenz-unabhängigen, aber nichtsdestoweniger vererbaren Steuermechanismen der Genexpression erlangt, welche für die flexible Umsetzung der DNA-kodierten Information in die entsprechenden Zell- und gewebespezifischen Genaktivitätsmuster verantwortlich sind. Sie werden unter dem Begriff Epigenetik zusammengefaßt [15, 17, 25]. Wesentliche daran beteiligte Faktoren sind die Methylierung und Azetylierung der DNA sowie die der sie umhüllenden Histonproteine. In einem dynamischen Prozeß werden damit permissive und repressive Chromatinstrukturen generiert, welche die Bindung von Regulatoren der Transkription ermöglichen oder behindern. Diese epigenetische Kontrolle der Genexpression spielt eine sehr wichtige Rolle bei der normalen Entwicklung von Zellen, Organen und Organismen und daher nicht zuletzt auch bei einer Reihe von neurologischen Entwicklungsstörungen und Erkrankungen [15, 17, 25, 26]. Epigenetische Merkmale können im Rahmen der Zellteilung als DNA-Sequenz-unabhängiges zelluläres „Gedächtnis“ von Zelle zu Zelle weitergegeben werden. Damit wird garantiert, daß auch die Informationen über das Genaktivitätsmuster der Ursprungszelle auf die Tochterzellen übertragen werden [4]. Epigenetische Merkmale können aber auch über die Keimzellen von Eltern an ihre Nachkommen vererbt werden – ein Phänomen, welches als Prägung oder „Imprinting“ bekannt geworden ist [26]. Es ist auf jene Gene zurückzuführen, von denen entweder nur die väterliche oder mütterliche Kopie während bestimmter Entwicklungsstadien und/oder in bestimmten Geweben Verwendung findet. Diese Gene werden zwar nach den Mendelschen Gesetzen vererbt, modifizieren aber den Erbmodus in typischer Weise, je nachdem, ob der entsprechende Defekt die väterliche oder mütterliche Kopie des Gens betrifft [26]. Die klassischen Beispiele für durch Prägungsdefekte hervorgerufene Entwicklungsstörungen und Probleme im neuropsychiatrischen Bereich sind sicherlich das Prader-Willi- und das Angelman-Syndrom [15].

## Genetik, Genomik und Krankheit

Der rasche Wissenszuwachs auf dem Gebiet der Genetik und Genomik ist nicht zuletzt auch auf die spektakulären Entwicklungen bei den Untersuchungs- und Auswertungsmethoden sowie auf die Bioinformatik zurückzuführen. Alle molekulargenetischen Untersuchungsverfahren beruhen auf nur wenigen Prinzipien, welche allerdings je nach Fragestellung zum Teil technisch und logistisch hochkompliziert variiert werden können. Die Auswahl der Untersuchungsmethode hängt nun wesentlich von der entsprechenden Fragestellung ab. Man muß dabei aber immer einen Kompromiß zwischen dem Aufwand (Arbeitszeit, Material, Kosten) und der Wahrscheinlichkeit, alle potentiellen Mutationen in der untersuchten DNA-Region eindeutig identifizieren zu können, eingehen. Sogenannte Array- oder Chip-Methoden erlauben mittlerweile bereits die Untersuchung des kompletten Genoms mit der gleichzeitigen Analyse von zigtausenden DNA- oder RNA-Abschnitten und sogar Proteinen [4, 27–29]. Bei der Anwendung und Interpretation dieser derzeit noch überwiegend im Forschungsbereich eingesetzten „verführerischen und manches Mal auch demoralisierenden“ Untersuchungsverfahren werden jedoch oft auch Durchsatz mit Ertrag und Daten mit Wissen gleichgesetzt oder verwechselt [27].

Die resultierende Flut an Information in der Genetik und Genomik im allgemeinen und der Neurogenetik und Neu-

rogenomik im besonderen führt dazu, daß die Grenze zwischen harmlosen bzw. potentiell gefährdenden Sequenzvarianten immer mehr verschwimmt und eine Abgrenzung immer schwieriger wird [30, 31]. Speziell im prädiktiven Bereich führt diese Entwicklung dazu, daß immer häufiger eine konkrete Aussage kaum mehr möglich ist. Solche genetischen Befunde und deren Interpretation überfordern und verwirren dann sowohl den behandelnden Arzt als auch den Patienten. Daneben bedingen die neuen Erkenntnisse der Genetik und Genomik aber auch eine laufende Anpassung des Krankheitsbegriffs an die jeweiligen Gegebenheiten [32]. Krankheit wurde bisher als jener Zustand definiert, welcher das Risiko eines Individuums erhöht, nachteilige Konsequenzen zu erleiden. Dabei hängt es natürlich immer sehr vom jeweiligen Kontext und Kulturkreis ab, was als nachteilige Konsequenz empfunden und aufgefaßt wird. Bei der Beurteilung und Interpretation, was tatsächlich eine Krankheit ist, sollten daher besonders auch in der Neurologie und Psychiatrie immer die ethischen und kulturellen Besonderheiten des Patienten und seines Umfeldes mit berücksichtigt werden.

Nominalisten leiten Krankheitsnamen, z. B. Schizophrenie, von Symptomen ab, ohne gleichzeitig auch eine Erklärung für die zugrundeliegende pathologische Ätiologie zu haben. Umgekehrt argumentieren Reduktionisten, daß es für jede Krankheit auch eine zugrundeliegende pathologische Ätiologie geben muß. Im Falle der Genetik müßte dann konsequenterweise jede (genetische) Krankheit auch über einen entsprechenden Gendefekt definiert werden. In der Praxis werden solche klinischen wie auch genetischen Kriterien meist synonym und situationsabhängig alternativ benützt; das eine dient z. B. als Grundlage für die Behandlung des Patienten, das andere als Grundlage für die genetische Beratung von Familienmitgliedern.

Aus den obigen Ausführungen geht klar hervor, daß es keinen direkten linearen Zusammenhang zwischen einer spezifischen genotypischen Eigenschaft (Mutation) und einem daraus resultierenden Phänotyp (Krankheit) geben kann. Insbesondere werden auch die wenigsten genetischen Erkrankungen durch spezifische Defekte in einzelnen Genen hervorgerufen [30, 31]. Aber sogar in diesen speziellen Fällen werden die Auswirkungen solcher Mutationen mannigfaltig durch andere Gene und deren Produkte modifiziert, durch verschiedenste Umweltfaktoren beeinflusst und auf den nachfolgenden Regulationsebenen in nicht-linearer und daher nur bedingt voraussagbarer Art und Weise moduliert. Tatsächlich reichen daher auch spezifische Mutationen alleine oft nicht aus, um nachteilige Konsequenzen hervorzurufen. Umgekehrt können aber auch Personen, bei denen keine solche genetische Veränderung nachgewiesen wird, nicht immer und unbedingt als frei von dieser speziellen Krankheit apostrophiert werden. Pathologisch bedeutet daher nicht mehr unbedingt krank, aber funktionell normal auch nicht mehr unbedingt gesund.

Diese Schwierigkeiten stellen ganz besonders im Rahmen der prädiktiven Diagnostik und Beratung oft ein großes Problem dar. Das von genetischen Abweichungen (z. B. SNPs) ausgelöste nachteilige (statistische) Krankheitsrisiko ist in manchen Fällen so gering, daß die Präsenz solcher Varianten immer nur als Risikofaktor, aber nie als ein Synonym für Krankheit gelten kann. Nichtsdestoweniger scheint es wichtig, ein entsprechendes Gefährdungsrisiko zu definieren, da aufgrund der hohen gesellschaftlichen Erwartung an die Humangenetik die Gefahr besteht, daß jedes Merkmal, jeder Zustand oder jedes Verhalten, wel-

ches mit einer genetischen Abweichung einhergeht, fälschlicherweise auch als krankheitsassoziiert interpretiert wird. Auch wenn man den jeweiligen Beitrag von bestimmten genetischen Konstellationen sowie von den jeweiligen Umweltbedingungen zur Entstehung einer bestimmten Krankheit verstehen könnte, wäre man trotzdem nicht in der Lage, deren Auswirkungen auf das Auftreten und den Verlauf einer Krankheit im individuellen Fall mit halbwegs verlässlicher Wahrscheinlichkeit vorauszusagen. Eine DNA-Sequenzvariation alleine ist daher weder eine absolute Voraussetzung noch das einzige Definitions-kriterium für eine bestimmte Krankheit. Träger genetischer Varianten, die mit keinem bekannten oder nur einem minimalen Risiko einhergehen, dürfen daher auch nicht als „krank“ oder speziell gefährdet gebrandmarkt werden.

## Die Rolle des Klinikers

Der Beitrag des klinisch tätigen Arztes, sei es als Neurologe oder Psychiater im Krankenhaus oder im niedergelassenen Bereich, zu einem effizienten und erfolgreichen medizinischen Management genetischer Krankheiten ist ein sehr essentieller und kann daher nicht hoch genug bewertet werden. Er ist immer der erste, der mit einem potentiell genetischen Problem konfrontiert wird und dieses daher auch erkennen oder zumindest vermuten muß. Erst die sorgfältige Analyse und Dokumentation von Krankheitsmerkmalen und Familienanamnese ermöglichen eine differentialdiagnostische Zuordnung zu einem bestimmten Symptomkomplex oder einem Syndrom. Die primäre genetische Diagnostik erfolgt daher im klinischen Bereich auch praktisch fast immer phänotypbezogen und mit Ausnahme der prädiktiven Diagnostik und von Screeninguntersuchungen nur in Ausnahmefällen im Labor. Ohne eine adäquate klinische Fragestellung ist eine effiziente und ökonomische labordiagnostische Abklärung weder sinnvoll noch zielführend, da eine molekulargenetische Untersuchung eine Verdachtsdiagnose nur bestätigen oder ausschließen kann. Andererseits liefert der Nachweis eines bestimmten Gendefekts die Voraussetzung für eine effiziente und ökonomische Abklärung eventuell betroffener Familienmitglieder sowie oft auch zusätzliche klinisch und praktisch relevante Informationen [30, 31].

## Gesetzliche Regelungen

Genetik und genetische Diagnostik nehmen in der Medizin aus vielerlei Gründen nicht nur eine zentrale, sondern auch eine sehr besondere Stellung ein. Der Nachweis bestimmter genetischer Merkmale ist häufig nicht nur für die untersuchte Person selbst relevant, sondern hat oft auch weitreichende Auswirkungen auf andere blutsverwandte Familienmitglieder. Den möglichen positiven Aspekten einer (molekular)genetischen Diagnostik für den Betroffenen selbst müssen dabei immer auch die möglichen Konsequenzen für gesunde, aber vielleicht betroffene blutsverwandte Mutationsträger gegenübergestellt werden. Leider werden bei der Anordnung bzw. Durchführung von genetischen Untersuchungen die vielfältigen rechtlichen, ethischen und beratungsassoziierten Probleme, welche die Identifizierung eines krankheitsverursachenden erbten oder vererbten Gendefekts nach sich ziehen kann, oft nicht vorausgesehen und ausreichend bedacht.

Aufgrund ihrer besonderen ethischen und sozialen Wertigkeit existiert für die genetische Diagnostik in vielen Län-

dern eine Reihe spezieller Vorschriften, die zum Teil auch gesetzlich geregelt sind und vor allem den Datenschutz, die Patienteneinwilligung und die genetische Beratung betreffen. In Österreich sind diese Vorgaben seit 1995 im Gentechnikgesetz geregelt, welches zuletzt im November 2005 novelliert wurde. Daneben werden aber auch von diversen Berufsverbänden und Fachgesellschaften Stellungnahmen und Richtlinien zu spezifischen Problemen und Fragestellungen herausgegeben, die auch laufend an die neuen technischen Entwicklungen angepaßt und aktualisiert werden. Die für Deutschland (und auch für Österreich) relevanten Richtlinien und Stellungnahmen des „Berufsverbandes Medizinische Genetik e. V.“ und der „Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e. V.“ sind über die Homepage des Berufsverbandes einzusehen und auch abrufbar (<http://www.bvdh.de>).

## Literatur:

1. Oltvai ZN, Barabasi AL. Systems biology. Life's complexity pyramid. *Science* 2002; 298: 763–4.
2. Barabasi AL, Oltvai ZN. Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nat Rev Genet* 2004; 5: 101–13.
3. Kitano H. Biological robustness. *Nat Rev Genet* 2004; 5: 826–37.
4. Li J, Burmeister M. Genetical genomics: combining genetics with gene expression analysis. *Hum Mol Genet* 2005; 14: R163–R169.
5. Nature insight: functional genomics. *Nature* 2000; 405: 820–65.
6. Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine—a primer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1512–20.
7. Pollack JR, Iyer VR. Characterizing the physical genome. *Nat Genet* 2002; 32 (Suppl): S515–S521.
8. The double helix – 50 years. *Nature* 2003; 421: 396–453.
9. Hood L, Galas D. The digital code of DNA. *Nature* 2003; 421: 444–8.
10. Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000; 405: 857–65.
11. Jain K. Applied neurogenomics. *Pharmacogenomics* 2001; 2: 143–52.
12. Chakravarti A, Little P. Nature, nurture and human disease. *Nature* 2003; 421: 412–4.
13. Spire TL, Hannan AJ. Nature, nurture and neurology: gene-environment interactions in neurodegenerative disease. *FEBS Anniversary Prize Lecture delivered on 27 June 2004 at the 29th FEBS Congress in Warsaw. Febs J* 2005; 272: 2347–61.
14. Snyder M, Gerstein M. Genomics. Defining genes in the genomics era. *Science* 2003; 300: 258–60.
15. Robertson KD, Wolffe AP. DNA methylation in health and disease. *Nat Rev Genet* 2000; 1: 11–9.
16. Eddy SR. Non-coding RNA genes and the modern RNA world. *Nat Rev Genet* 2001; 2: 919–29.
17. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003; 33 (Suppl): S245–S254.
18. Mattick JS. RNA regulation: a new genetics? *Nat Rev Genet* 2004; 5: 316–23.
19. Mattick JS. The functional genomics of noncoding RNA. *Science* 2005; 309: 1527–8.
20. Claverie JM. Fewer genes, more noncoding RNA. *Science* 2005; 309: 1529–30.
21. Kruglyak L, Nickerson DA. Variation is the spice of life. *Nat Genet* 2001; 27: 234–6.
22. The International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature* 2003; 426: 789–96.
23. Tuzun E, Sharp AJ, Bailey JA, Kaul R, Morrison VA, Pertz LM, Haugen E, Hayden H, Albertson D, Pinkel D, Olson MV, Eichler EE. Fine-scale structural variation of the human genome. *Nat Genet* 2005; 37: 727–32.
24. Eichler EE. Widening the spectrum of human genetic variation. *Nat Genet* 2006; 38: 9–11.
25. Felsenfeld G, Groudine M. Controlling the double helix. *Nature* 2003; 421: 448–53.

26. Pfeifer K. Mechanisms of genomic imprinting. Am J Hum Genet 2000; 67: 777–87.
27. Duyk GM. Sharper tools and simpler methods. Nat Genet 2002; 32 (Suppl): S465–S468.
28. The chipping forecast II. Nature Genet 2002; 32 (Suppl): S461–S552.
29. The chipping forecast III. Nature Genet 2005; 37 (Suppl): S1–S45.
30. Neurogenetics/Neurogenomics 2001. Arch Neurol 2001; 58: 1736–944.
31. Neurology in Practice: Neurogenetics. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73 (Suppl 2): ii1–ii35.
32. Temple LK, McLeod RS, Gallinger S, Wright JG. Essays on science and society. Defining disease in the genomics era. Science 2001; 293: 807–8.

## Anhang

Titel/Thema	Webadresse
OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man (Informationen zu allen genetischen Krankheiten)	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/</a>
GeneTests and GeneClinics (Artikel über genetische Krankheiten)	<a href="http://www.geneclinics.org/">http://www.geneclinics.org/</a>
Orphanet Rare diseases/orphan drugs (Information zu seltenen Erkrankungen)	<a href="http://www.orpha.net">http://www.orpha.net</a>
CDC (Centers for Disease Control and Prevention)	<a href="http://www.cdc.gov/">http://www.cdc.gov/</a>
Glossar genetischer Ausdrücke (englisch)	<a href="http://www.kumc.edu/gec/glossary.html">http://www.kumc.edu/gec/glossary.html</a>
Kommunikationsforum für Molekulargenetik	<a href="http://www.hum-molgen.de">http://www.hum-molgen.de</a>
EDDNAL (Datenbank für molekulare Diagnostik)	<a href="http://www.eddnal.com/">http://www.eddnal.com/</a>
SNPs und zur Haplotyp-Kartierung	<a href="http://www.hapmap.org/whatishapmap.html.en">http://www.hapmap.org/whatishapmap.html.en</a>
International Behavioural and Neural Genetics Society	<a href="http://www.ibangs.org/">http://www.ibangs.org/</a>
Österreichische Gesellschaft für Humangenetik	<a href="http://www.oegh.at/home.html">http://www.oegh.at/home.html</a>
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik	<a href="http://gfhev.de/">http://gfhev.de/</a>
Schweizerische Gesellschaft für Humangenetik	<a href="http://www.sgmh.ch/">http://www.sgmh.ch/</a>
Europäische Gesellschaft für Humangenetik	<a href="http://www.eshg.org/">http://www.eshg.org/</a>
Amerikanische Gesellschaft für Humangenetik	<a href="http://www.ashg.org/">http://www.ashg.org/</a>
Berufsverband Medizinische Genetik	<a href="http://www.bvdh.de/">http://www.bvdh.de/</a>
Selbsthilfegruppen (Österreich)	<a href="http://www.fgoe.org/aktivitaeten/selbsthilfe/sigis-datenbank">http://www.fgoe.org/aktivitaeten/selbsthilfe/sigis-datenbank</a>
Selbsthilfegruppen (Deutschland)	<a href="http://www.arzt-und-gesundheit.de/start-arzt-und-gesundheit/selbsthilfegruppen/index.htm">http://www.arzt-und-gesundheit.de/start-arzt-und-gesundheit/selbsthilfegruppen/index.htm</a>
Selbsthilfegruppen (International)	<a href="http://www.kumc.edu/gec/support/">http://www.kumc.edu/gec/support/</a>
Genetic Interest Group	<a href="http://www.gig.org.uk/">http://www.gig.org.uk/</a>
Gesetzliche Aspekte der Gentechnik in Österreich	<a href="http://www.bmgf.gv.at/cms/site/inhalte.htm?channel=CH0252&amp;thema=CH0256">http://www.bmgf.gv.at/cms/site/inhalte.htm?channel=CH0252&amp;thema=CH0256</a>
Informationsplattform Dialog Gentechnik	<a href="http://www.dialog-gentechnik.at/">http://www.dialog-gentechnik.at/</a>
GEN-AU (Genomforschung in Österreich)	<a href="http://www.gen-au.at/aktuell.jsp">http://www.gen-au.at/aktuell.jsp</a>

### Univ.-Prof. Dr. med. Oskar A. Haas

*Leiter des Labors im St. Anna Kinderspital. Habilitiert für medizinische und chemische Labordiagnostik sowie Humangenetik, Facharzt für med. und chem. Labordiagnostik, Facharzt für Tumorbilogie, Additivfacharzt für Humangenetik.*

*Autor und Mitautor von mehr als 300 Publikationen und Buchbeiträgen. Gründungs- und ehemaliges Vorstandsmitglied der „European Cytogeneticists Association“ und der „Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik“. Ehemaliger Vorsitzender des „Biology & Diagnosis Committee“ der „IBFM Childhood Leukemia Study Group“. Mitarbeit am österreichischen Genomprojekt (GEN-AU) und mehreren EU-Projekten (EU COST B19, LEUK-NET).*



# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)