

Der Einsatz der Genetik für gesellschaftliche Gesundheitsziele
Entwicklung und Aufgaben von Public Health Genetics

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Dr. Public Health (Dr. P.H.)
an der Universität Bremen

vorgelegt von
Christa Wewetzer

Isenbüttel, 2005

Erstgutachter: Prof. Dr. Rainer Müller
Zweitgutachterin: Prof. Dr. Angela Brand

Vorwort

Für die Ermutigung, die im Rahmen des Projektes „Task Force ‚Public Health Genetics‘“ gewonnenen Erkenntnisse für eine Dissertation zusammenzustellen, danke ich insbesondere meinen Gutachtern Angela Brand und Rainer Müller. Ebenso danke ich ihnen sowie Peter Schröder für Kritik und Anregungen bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit und meiner Familie für ihre emotionale Unterstützung.

Teile dieser Arbeit erscheinen unter „Der Beitrag der Genetik in Public Health“ und „Public Health Genetics - eine Übersicht über die Entwicklung und aktuelle Aufgaben“ in: Brand A., Schröder P., Bora A., Dabrock P., Kälble K., Ott N., Wewetzer C., Brand H. für die ZiF-Task Force „Public Health Genetics“ (Hrsg.), Genetik in Public Health. Iögd NRW, Wissenschaftliche Reihe 2005 (im Druck).

Die Autorin

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	2
Inhaltsverzeichnis	3
Einleitung	6
1. Der Beitrag der Genetik zu Public Health Aufgaben	11
1.1. Das menschliche Genom	11
1.2. Mutationen und Polymorphismen.....	14
1.3. “Old genetics“, „new genetics“ und die “post-genome era”	15
1.3.1. „Old genetics“ und „new genetics“	15
1.3.2. Forschungs- und Entwicklungsbereiche der „Postgenom-Ära“	16
1.3.2.1 Microarray-Technik	18
1.3.2.2. Bioinformatik.....	19
1.3.2.3. Die Kartierung von Polymorphismen	20
1.3.2.4. Genomweites Screening von Transkriptionsvarianten	21
1.3.2.5. Proteomik.....	22
1.3.2.6. Entdeckung neuer Stoffwechselwege	23
1.3.2.7. Aufklärung von Gen-Umwelt-Interaktionen mit Hilfe der genetischen Epidemiologie.....	24
1.3.2.7.1. Beispiele für Krankheiten mit einem z.T. aufgeklärten polygenen Hintergrund.....	25
1.3.2.7.2. Beispiele für Erkrankungen mit einem nicht-aufgeklärten polygenen Hintergrund.....	25
1.3.3. Fazit	26
1.4. Bevölkerungsbezogene Anwendungsbereiche der Genomik.....	27
1.4.1. Multifaktoriell bedingte Erkrankungen: „Genetisch bedingt“ – „umweltbedingt“	28
1.4.1.1. Zugänglichkeit zu präventiven oder therapeutische Maßnahmen.	31
1.4.1.1.1 Belastende präventive bzw. prophylaktische Maßnahmen.....	32
1.4.1.1.2. Vorwiegend therapeutisch beeinflussbare Erkrankungen.....	32
1.4.1.1.3. Vorwiegend durch Verhaltensmaßnahmen beeinflussbare Erkrankungen.....	33
1.4.1.2. Fazit	33

1.4.2. Pharmakogenetik und Pharmakogenomik	34
1.4.3. Genetische Tests	39
1.4.3.1. Definitionen	39
1.4.3.1.1. Genetischer Test	39
1.4.3.1.2. Prädiktive Tests.....	41
1.4.3.1.3. Suszeptibilitätstests.....	41
1.4.3.1.4. Genetisches Screening	42
1.5. Relevanz genetischer Tests für die Bevölkerung.....	43
1.5.1. Screening	44
1.5.1.1 Qualität prädiktiver genetischer Tests	45
1.5.1.2. Kriterien nach Wilson und Jungner	47
1.5.1.3. Fazit	50
1.5.2. Gentests im Rahmen genetischer Forschung.....	51
1.5.3. Genetisch-epidemiologische Forschung.....	52
1.5.4. Ausweitung genetischer Tests	55
1.5.5. Fazit	58
2. Public Health Genetics	58
2.1. Ausgangslage	59
2.2. Die Institutionalisierung von Public Health Genetics und Integration in die Public Health-Ausbildung.....	62
2.2.1. Institutionalisierung in den USA	62
2.2.2. Institutionalisierung in Großbritannien.....	64
2.2.3. Integration von Public Health Genetics in die universitäre Ausbildung: USA	65
2.2.4. Integration von Public Health Genetics in die universitäre Ausbildung: Großbritannien	69
2.3. Definitionen	70
2.3.1. Abgrenzung zur klinischen patientenzentrierten Versorgung	71
2.3.2. Abgrenzung zu Community Genetics.....	72
2.4. Aufgaben und Methoden von Public Health Genetics.....	76
2.4.1. Die Public Health Genetics - Trias	76
2.5. Derzeitige Bevölkerungsrelevanz von Public Health Genetics	81
2.5.1. Überwachung des Gesundheitsstatus: „Surveillance“	81

2.5.1.2. Fazit	88
2.5.2. Public Health Genetics – Forschung.....	89
2.5.2.1. Evaluation genetischer Tests	93
2.5.2.2. Genom-epidemiologische Forschung	95
2.5.3. Genetische Datenbanken.....	97
2.6. Regelungen und Regelungsbedarf durch die Akkumulation genetischer Daten	101
2.7. Konsequenzen für die Ethik.....	111
2.6.1. Beiträge der Public Health Ethik	112
2.7.1. Public Health Genetics – Ethik.....	118
2.8. Technikfolgen-Abschätzung als Instrument der Bewertung technischer und ethischer Herausforderungen durch Genetik in Public Health	123
3. Schlussbetrachtung	125
Literaturverzeichnis	129
Anhang 1	149
Anhang 2.....	152

Einleitung

Die Genetik ist seit etwa 30 Jahren durch einen enormen Zuwachs an neuen Technologien und Erkenntnissen geprägt. Die von Wissenschaftlern geäußerten Erwartungen, das Humangenomprojekt werde die biomedizinische Forschung verändern, scheint durch die Entwicklungen der vergangenen zehn Jahre bestätigt worden zu sein (Peltonen 2001):

„With the anatomy of the human genome at hand, the biomedical research community is facing sweeping changes in its methods and strategies.”

Die molekulare Medizin und damit die Humangenetik sind zu Schlüsseltechnologien der modernen Medizin geworden. Sie umfassen sowohl die Gendiagnostik und die Prävention als auch die Therapie mit molekulargenetischen Methoden und basieren auf der Entschlüsselung der DNA (Winter 2003).

Mitte der 1980er Jahre wurde mit der Kartierung des menschlichen Genoms begonnen. Zahlreiche Gene konnten mit Hilfe der Positions-Klonierung entdeckt und Mutationen für genetisch bedingte Erkrankungen identifiziert werden. Dazu zählten vor allem die monogen bedingten Erbkrankheiten aber auch sogenannte komplexe, multifaktoriell bedingte Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-Krankheiten, Diabetes mellitus und Asthma. Nachdem seit 2001 die gesamte DNA-Sequenz verfügbar ist, können neue Gene mit Hilfe der sequenzbasierten Suche wesentlich schneller entdeckt werden (Peltonen ebd.). Darüber hinaus ermöglichen die neuen Technologien, genetische Veränderungen auf der Ebene der funktionalen Einheiten der Gene, den Proteinen, zu untersuchen und die Bedeutung der Umweltfaktoren wie chemischer, physikalischer oder infektiöser Agenzien, der Ernährung oder des Verhaltens für die Entstehung von Krankheiten besser zu verstehen.

Die Fortschritte der Humangenomforschung werden zunehmend in die Medizin integriert und beginnen bereits heute, das Verständnis von Krankheit und Gesundheit zu verändern.

Die Vorstellung, dass die meisten, wenn nicht alle Krankheiten durch genetische Faktoren zumindest mit bedingt sind, wurde bereits im 19. Jahrhundert geäußert. Die

systematische Erforschung genetischer Krankheitsursachen begann mit der Zytogenetik Ende der 1950er und der Kartierung von Genen auf den Chromosomen in den späten 1960er Jahren (Peltonen ebd.). Infolge der Weiterentwicklung genetischer Forschungsmethoden und wachsender Erkenntnisse wird Krankheit heute zunehmend als Ergebnis eines komplexen Interagierens von umwelt- und verhaltensrelevanten Faktoren mit individuellen genetischen Prädispositionen verstanden (Department of Health 1995, Khoury et al. 2000).

Die Genetik ist daher nicht nur für die seltenen monogen bedingten Erbkrankheiten von Bedeutung, sondern leistet einen zunehmenden Beitrag für das Verständnis für die in der Bevölkerung häufigen, komplexen Erkrankungen. Damit wird die Erwartung verbunden, dass verbesserte Strategien zur Prävention und Therapie für diese Krankheiten entwickelt werden.

Die Genetik ist damit nicht mehr nur für einen kleinen Sektor der Medizin von Bedeutung sondern ist zu einem Wissenschaftszweig geworden, der für viele Bereiche der Medizin und der Gesundheitsversorgung an Einfluss gewinnt.

Dieses wirft die Frage nach den Folgen dieser Entwicklung auf. Welche Konsequenzen werden aus diesen Erkenntnissen gezogen? Wie und in welchen Zeiträumen werden sie verantwortungsvoll in die Praxis übertragen? Welche Richtlinien sind erforderlich? Diese Fragen wird sich Public Health in Zukunft verstärkt stellen müssen (Brand et al. 2005).

Im Rahmen der neuen Gesundheitsstrategien spielen genetische Determinanten bereits zum jetzigen Zeitpunkt eine wichtige Rolle.

Auf der Ebene der *Europäischen Union* verpflichtete sich die *Europäische Kommission* beispielsweise in ihrem Bericht aus dem Jahr 2004 die Rahmenbedingungen für eine hohe Qualität genetischer Tests in Europa zu schaffen sowie Kooperationen und Wissenstransfer in diesem Bereich zu fördern. Hierdurch soll ein europaweit geltender Standard für den Umgang mit genetischen Tests gewährleistet werden (European Commission 2004).

In ihrem Arbeitsplan „community action in the field of public health“ für das Jahr 2005 hatte die *Europäische Kommission* zudem angekündigt, ein europäisches Netzwerk zu fördern, welches für Public Health relevante genetische Determinanten identifiziert. Unter Leitung des Landesinstituts für den Öffentlichen Gesundheitsdienst NRW

(LÖGD) in Kooperation mit dem Deutschen Zentrum Public Health Genetics (DZPHG) an der Fachhochschule Bielefeld und der *Public Health Genetics Unit* (PHGU) in Cambridge, Großbritannien, wurde dieses Netzwerk kürzlich als Public Health Genetics European Network (PHGEN) etabliert. In ihm sind alle Mitgliedstaaten der EU, die EU-Beitrittsländer sowie die Länder der European Free Trade Association (EFTA) und der European Environment Agency (EEA) vertreten. Durch die Vernetzung mit bisherigen für die Fragestellung von Public Health Genetics relevanten EU-Projekten wie etwa EUROAGENTEST oder EUROSCREEN sowie mit bestehenden regionalen und nationalen Initiativen sollen zudem Synergien gefördert und Doppelstrukturen vermieden werden. Hierdurch ist für die nächste Dekade die Basis zur Schaffung europaweiter Infrastrukturen geschaffen worden, um die Fortschritte der molekularen Medizin effektiv und effizient zeitnah in evidenzbasierte gesundheitspolitische Strategien und Maßnahmen zur Verbesserung der Gesundheit der Gesamtbevölkerung übersetzen zu können (Brand et al. 2005).

Auch in Deutschland bestehen Überlegungen zu untersuchen, wie die Genetik in bevölkerungsbezogene Fragestellungen zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung und der Gesundheitsförderung einbezogen kann.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat bereits 2001 den Bedarf für eine Forschung zur Entwicklung leistungsfähiger Methoden zur Identifizierung von Genkombinationen, die zu einem erhöhten Krankheitsrisiko beitragen, erkannt und kündigte die Förderung dementsprechender Projekte an. Dabei wurde die Notwendigkeit einer Vernetzung verschiedener Disziplinen und der internationalen Kooperationen betont. Weiterhin wurde angekündigt, projektbegleitend Studien zu ethischen Aspekten neuer medizinischer Möglichkeiten zu fördern (BMBF 2001).

Die in Aussicht gestellte Anwendung genetischer Test- und Diagnosemethoden für populationsbezogene Fragestellungen birgt erheblichen gesellschaftlichen Zündstoff (Brand et al. 2005).

Die Prognose von Krankheitswahrscheinlichkeiten ist, wie Brand et al. (2005) bemerken, vor dem Hintergrund, dass Rationalisierung im öffentlichen Gesundheitswesen erforderlich sind und Rationierung von Gesundheitsleistungen

unvermeidlich zu sein scheinen, kein Tabuthema mehr und von weitreichender Relevanz für die weitere Entwicklung im öffentlichen Gesundheitssektor.

Die Einschätzung der zukünftigen Bedeutung naturwissenschaftlich-genetischer Erkenntnisse für die medizinische Anwendung ist zum jetzigen Zeitpunkt jedoch schwierig, da ein erhebliches Defizit bei der Umsetzung der Ergebnisse der Grundlagenforschung in klinische Studien und Anwendungen besteht (Paul 2003).¹ Es besteht die Befürchtung, dass die Erkenntnisse und Techniken unreflektiert in die medizinische Anwendung übernommen werden.

Es bedarf daher einer wissenschaftlichen Plattform, um die Implikationen der Humangenomforschung in Bezug auf bevölkerungsbezogene Anwendung der Erkenntnisse und Technologien zu identifizieren, zu untersuchen und Kriterien für Richtlinien zu entwickeln, die eine angemessene Anwendung der Erkenntnisse in der Medizin sicherstellen.

In den USA, Kanada und Großbritannien, aber auch in Italien, den Niederlanden sowie unter der Federführung der WHO in Ländern Südamerikas und Afrikas findet seit vielen Jahren eine als "Public Health Genetics" bzw. "Community Genetics" etablierte und institutionalisierte Diskussion über die Auswirkungen der Genetik auf das öffentliche Gesundheitswesen statt. In diesen Ländern hat Public Health Genetics/Community Genetics die führende Rolle übernommen, Kriterien für einen verantwortungsvollen Umgang mit den Möglichkeiten zu entwickeln. Die Aufgaben von Public Health Genetics bestehen darin, sowohl die Chancen und Risiken der genetischen Forschung, ihren praktischen Nutzen im Rahmen des öffentlichen Gesundheitswesens, die ethischen Fragen und den rechtlichen Handlungsbedarf als auch ihre sozialen und gesellschaftlichen Folgen zu untersuchen (Khoury et al. 2001):

- „Population-based information is lacking about the distribution of genotypes in different populations, the benefits and risks of genetic testing, and the efficacy of early interventions. Moreover, the complex issues that have emerged (e.g., rapid commercialization of genetic tests, quality of laboratory testing, availability of and access to interventions, and potential discrimination against and stigmatization of individuals and groups) call for public health leadership.“

¹ Siehe dazu die unterschiedlichen Einschätzungen von Holtzman und Marteau (2000) und Omenn (2000).

Um in Deutschland eine zentrale Grundlage für den interdisziplinären Diskurs und internationalen Input zu schaffen, wurde die deutsche Task Force „Public Health Genetics“ (Sprecherin: Angela Brand) gegründet. Sie nahm im Oktober 2003 für ein halbes Jahr ihre Arbeit am Zentrum für interdisziplinäre Forschung (ZiF), einem international renommierten und international agierenden Institut der Universität Bielefeld, auf.

Anlass für die Task Force war neben der Etablierung von Public Health Genetics in Deutschland insbesondere auch die Notwendigkeit, deutsche Gesundheits- und Sozialpolitiker angesichts der hohen Dynamik dieser Entwicklung zeitnah auf die von ihnen geforderte Entscheidungs- und Handlungskompetenz in einem politikrelevanten Policy Paper anzusprechen und hierbei die Erfahrungen anderer Länder zu berücksichtigen und mit einzubeziehen.

Ihre Aufgabe bestand darin zu untersuchen, wie die Auswirkungen der Genetik im Hinblick auf eine Weiterentwicklung von Präventivmedizin, öffentlicher Gesundheitsvorsorge und Gesundheitssicherung in Deutschland und auf internationaler Ebene eingeschätzt wird.

Dazu organisierte die Task Force im Februar 2004 das weltweit erste internationale Symposium zu dieser Thematik mit dem Titel „Public Health Genetics – Experiences and Challenges“. Mit führenden Vertretern von insbesondere anglo-amerikanischen Public Health Genetics und Vertretern der Europäischen Kommission sowie der deutschen Gesundheitspolitik und Gesundheitsversorgung wurde die Notwendigkeit und Dringlichkeit gesundheitspolitischer Handlungsempfehlungen für Deutschland diskutiert. Nicht nur hier, auch auf europäischer Ebene wurde ein großer Bedarf zur Erarbeitung, Koordinierung und Harmonisierung derartiger Richtlinien gesehen.

Andererseits bestehen in Deutschland auf Seiten der Vertreter von Public Health erhebliche Vorbehalte gegenüber Public Health Genetics (Kälble 2004).

Noch während des 19. und frühen 20. Jahrhunderts teilten Public Health und Genetik ähnliche Vorstellungen hinsichtlich der Strategien zur Gesundheitsförderung der Bevölkerung. Zur Mitte des 20. Jahrhunderts kam es allerdings, vor allem bedingt durch die Eugenik, zu einer Teilung zwischen Genetik und Public Health. Diese führte dazu,

dass sich die klinische Genetik auf monogene Erkrankungen und auf die Versorgung einer relativ geringen Zahl Betroffener spezialisierte.

Das allgemeine Interesse an der Ätiologie komplexer Krankheiten wie Herz-Kreislaufkrankungen oder Krebs eröffnet jedoch der Gesundheitsvorsorge und der bevölkerungsbezogenen Gesundheitsprognose neue wissenschaftliche Perspektiven. Hierdurch könnte sich eine neue Basis für die erneute Zusammenarbeit von Public Health und Genetik ergeben (Halliday et al. 2004).

Der Aufgabe, Regelungen zu entwickeln, wie die Erkenntnisse und Techniken der Genomforschung zum Nutzen der Gesellschaft angewendet werden können, werden sich daher auch in Deutschland die in der Gesundheitsversorgung Tätigen und die Verantwortlichen für die Gestaltung des Gesundheitssystems verstärkt stellen müssen.

Die vorliegende Arbeit stellt Teilaspekte der Ergebnisse der „Task Force Public Health Genetics“ dar und will Impulse für die weitere Untersuchung der Auswirkungen der Genetik auf bevölkerungsrelevante Anwendungsbereiche geben.

Ausgehend von dem derzeitigen Erkenntnisstand der Humangenetik soll eine Einschätzung künftiger Entwicklungen und Problembereiche der Humangenomforschung vor allem im Hinblick auf die Bedeutung multifaktoriell bedingter Erkrankungen für die Gesundheitssicherung der Bevölkerung vorgenommen werden. Die leitenden Fragen dabei sind: Welchen Beitrag leisten die Erkenntnisse und Techniken der Humangenomforschung für die Verbesserung einer bevölkerungsbezogenen Krankheitsprävention? Welche Erwartungen, Fragen und Probleme ergeben sich aus diesen Entwicklungen für die Bevölkerung in Bezug auf die Genetik? Welche Aufgaben kann Public Health Genetics wahrnehmen?

1. Der Beitrag der Genetik zu Public Health Aufgaben

1.1. Das menschliche Genom

In jeder Zelle des menschlichen Körpers ist in ihrem Zellkern die komplette menschliche Erbinformation vorhanden. Sie ist auf 23 Chromosomen verteilt. Diese 23 Chromosomen befinden sich in den männlichen und weiblichen Keimzellen. In den

Körperzellen befindet sich der doppelte Chromosomensatz, jeweils einer von der Mutter und einer vom Vater. Von den 46 Chromosomen sind 22 homologe Autosomen und 2 sogenannte Geschlechtschromosomen, X und Y. Weibliche Individuen besitzen zwei X-Chromosomen, männliche Individuen ein X- und ein Y-Chromosom.

Die Erbsubstanz, die DNA (Desoxyribonucleinsäure bzw. „acid“), ist ein langkettiges Molekül und umfasst etwa $3,2 \times 10^9$ monomere Bausteine. Jeder Baustein besteht aus einer Base, einem Zucker und einem Phosphatrest. Der Informationsgehalt der Erbsubstanz wird bestimmt durch die Sequenz der vier für alle Lebewesen universellen Basen – Adenin (A), Thymin (T), Guanin (G) und Cytosin (C). Sie speichern die Informationen, die für die Steuerung der Lebensfunktionen der Zelle und des Organismus notwendig sind, z.B. für die Herstellung von Enzymen zum Aufbau von Knochen und Bindegeweben, zur Energiegewinnung, Immunabwehr und Signalübertagung sowie zur Kontrolle dieser Vorgänge.

Ein wesentlich geringerer Teil der DNA (16.569 Basenpaare) befindet sich in den Mitochondrien. Diese sind Organellen im Cytoplasma der Zelle, die der Energiegewinnung dienen. Diese DNA wird über das Cytoplasma der Eizelle, unabhängig von der DNA des Zellkerns vererbt und unterliegt nicht der Neukombination mütterlicher und väterlicher Erbinformation bei der Meiose.

Der molekulare Aufbau der DNA wurde nach Vorarbeiten unter anderem von Pauling und Delbrück (Pauling und Delbrück 1940) von Watson und Crick 1953 aufgeklärt (Watson und Crick 1953). Sie postulierten das sogenannte „Strickleitermodell“, einer auf dem Prinzip der komplementären Basenpaarung zwischen A und T bzw. G und C beruhenden dreidimensionalen Struktur der DNA. Mit Hilfe dieses mit physikalischen Methoden bestätigten Modells konnten ebenso die Prozesse der Weitergabe der genetischen Informationen an die Tochtergenerationen wie auch die diesem System immanente Fehleranfälligkeit (Mutation) auf molekularer Ebene erklärt werden.

Bei der Übersetzung genetischer Information in ein zelluläres Biomolekül entsteht zunächst an dem entsprechenden DNA-Abschnitt nach dem Prinzip der komplementären Basenpaarung ein ebenfalls aus einer Base, einem Zucker und einem Phosphat bestehendes Polymer, die nach ihrem Zuckerbaustein Ribonucleinsäure bezeichnete mRNA (messenger- oder Boten-RNA). Diese wird aus dem Zellkern

transportiert. Mit Hilfe spezieller Enzymkomplexe der Zelle, der Ribosomen, und der tRNA (transfer-RNA) findet die Übersetzung von der mRNA in Proteine statt.

Der Abschnitt auf der DNA, welcher die einzelne Erbinformation kodiert, wird nach dem klassischen Konzept als „Gen“ bezeichnet. Dabei gilt es allerdings zu beachten, dass dieses Konzept auf die zu Beginn des vergangenen Jahrhunderts herrschende Vorstellung zurückreicht, gemäß derer ein Gen als unteilbare physikalische Einheit von genetischer Übertragung, Rekombination, Mutation und Funktion zu verstehen ist (Portin 2002). Diese Vorstellung musste jedoch in den folgenden Jahren aufgegeben bzw. ergänzt werden. In den 1970er Jahren wurden neue gentechnische Methoden entdeckt und entwickelt. Hier sind vor allem die selektive Spaltung der DNA mit Hilfe von Restriktionsendonucleasen zu nennen (Linn und Arber 1968). Mit ihrer Hilfe und im Verlauf der Sequenzierung des menschlichen Genoms konnten weitere Erkenntnisse über die Struktur und Funktion der Gene gewonnen werden, die mit dem klassischen Genkonzept nicht mehr übereinstimmen. So ist z.B. nach der Entdeckung von unterbrechenden Abschnitten in einem Gen (Berget et al. 1978) oder der Entdeckung von Sequenzen zur Regulierung der Genaktivität („silencer“, „enhancer“) (Portin 2002) von einer wesentlich komplexeren Organisation und Regulation der Erbinformation auszugehen – ein Aspekt, der bei der Erklärung von Genotyp-Phänotyp-Relationen zu beachten ist. Denn eine einzelne Mutation kann sich über komplexe Regulationsprozesse auf unterschiedliche Weise auf der Phänotypebene manifestieren. Nach einer Hochrechnung auf der Grundlage der kompletten Sequenzierung der menschlichen Chromosomen 22 und 21, der Lokalisierung der auf diesen Chromosomen liegenden 545 bzw. 225 Gene und eines DNA-Anteils von 2% wird die Zahl der menschlichen Gene auf ca. 40 000 geschätzt (Portin ebd.). Andere Autoren gehen von 30 000 Genen aus (Henn 2004). Mehr als 13000 Gene sind bisher beschrieben worden; von ca. 8800 Genen ist ihre Position auf den Chromosomen bekannt.²

Die protein-codierenden Sequenzen (Gene) beanspruchen lediglich etwa 2% der gesamten DNA-Sequenz.³ Sowohl zwischen den Genen als auch innerhalb der Gene

² Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM™ Statistics for December 7, 2003

[<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/Omim/mimstats.html>] 30.3.2004

³ National Genome Research Institute, Bethesda [<http://www.genome.gov/10001345>] 30.3.2004

liegen DNA-Bereiche, die nicht in Proteine übersetzt werden. Auf einem geringen Teil der nicht-proteincodierenden DNA befinden sich einige tausend RNA-codierende Gene (The Genome Sequencing Consortium 2001). Von einem weitaus größeren Teil dieser als "junk-DNA" bezeichneten Bereiche ist die Funktion (noch) nicht bekannt. Diese nicht-codierenden Abschnitte bestehen aus multiplen Kopien kurzer DNA-Sequenzen. Diese als Mini- oder Mikrosatelliten bezeichneten Abschnitte unterliegen aufgrund ihrer Informationsleere nicht der Selektion und sind daher interindividuell hochvariabel. In der Praxis werden sie infolge dieser Eigenschaft zur Personenidentifikation bei forensischen Fragestellungen und als Marker für die Linkage-Analyse im Rahmen der Bestimmung des Genortes von krankheitsverursachenden Genen eingesetzt.

1.2. Mutationen und Polymorphismen

Genetische Varianten entstehen auf der Ebene der Chromosomen durch Veränderungen ihrer Anzahl oder ihrer Struktur und auf der Ebene der DNA durch Sequenzvariationen. Diese werden verursacht durch Insertion oder Deletion von Nukleotiden, eine unterschiedliche Anzahl von Kopien sich wiederholender Basensequenzen oder entstehen durch den Austausch einzelner Basen der DNA („single nucleotide polymorphisms“, SNPs). Sie können durch äußere Faktoren z.B. Strahlung oder mutagene Substanzen verursacht werden oder durch Fehler bei der Verdoppelung der DNA vor einer Zellteilung entstehen.

Etwa 90% der interindividuellen genetischen Unterschiede des Menschen sind auf SNPs zurückzuführen. Ihre Zahl wird auf 10 bis 30 Millionen geschätzt. Etwa 3 Millionen sind bisher charakterisiert worden⁴ (The International HapMap Consortium 2005).

Im Sprachgebrauch der Genetik wird zwischen Mutationen und Polymorphismen unterschieden. Als „Mutation“ wird allgemein jede Veränderung im Erbgut bezeichnet. Sie entstehen durch Sequenzvariation auf der DNA-Ebene oder durch Abweichungen im Bau oder der Zahl der Chromosomen. Als „Polymorphismus“ wird das Auftreten von Sequenzunterschieden zwischen zwei Allelen eines Gens bezeichnet, wenn ihre Häufigkeit in der Bevölkerung mehr als 1% beträgt. Eine geringe, doch kontinuierliche

⁴ U.S. Department of Energy and Genome Programs. The Human Genome Project and Beyond.

[<http://www.ornl.gov/hgmis/>] 30.3.2004

Zahl von Genmutationen führt im Verlauf der Evolution zu einer beträchtlichen Zahl an interindividuellen genetischen Varianten. So unterscheidet sich die Basensequenz der Genome zweier nicht-verwandter Menschen um etwa 0,1%.

Von Bedeutung für die Medizin sind Polymorphismen, wenn sie eine Veränderung der Funktion, der Stabilität oder/und des Expressionslevels des Genproduktes zur Folge haben, die mit klinisch relevanten Parametern assoziiert sind (Keleda et al. 2004).

Eine Vielzahl medizinisch relevanter genetischer Polymorphismen ist bereits beschrieben worden, darunter zahlreiche, die zu den sogenannten Volkskrankheiten wie Herz-Kreislaufkrankungen, Diabetes mellitus oder Krebs beitragen. Sie werden in einen nach dem Genetiker Victor McKusick benannten, online abrufbaren Katalog eingestellt. Derzeit enthält der Katalog mehr als 11.000 Eintragungen.⁵

1.3. „Old genetics“, „new genetics“ und die „post-genome era“

Das Humangenomprojekt stellte einen Meilenstein in der Entwicklung der Genetik dar. Ein Ausdruck dessen sind die im Rückblick auf diese Entwicklung geprägten Begriffe „old genetics“, „new genetics“ und „post genome era“.

1.3.1. „Old genetics“ und „new genetics“

Der Beginn von „new genetics“ lässt sich nicht genau datieren. Den Angaben von Sir David Weatherhall zufolge prägte David Comings, Herausgeber des American Journal of Human Genetics, den Begriff „new genetics“ im Zusammenhang mit der Entdeckung der Restriktionsenzyme und der darauf einsetzenden Entwicklung von Techniken zur DNA-Analyse vor etwa 35 Jahren. Seither kennzeichnet dieser Terminus die Entwicklung neuer Techniken zur Lokalisierung und Identifizierung menschlicher Gene, die Identifizierung von Genprodukten sowie die Analyse der Funktion und Interaktion dieser Genprodukte mit der DNA (Department of Health 1995).

Charakteristisch für die Unterscheidung zwischen „old“ und „new genetics“ ist jedoch der Beitrag, den die Genetik für die Erforschung und das Verständnis multifaktoriell bedingter, komplexer Erkrankungen leistet.

⁵ Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM™ [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>] 30.3.2004

„Old genetics“ bzw. die klassische Genetik befasst sich mit der Untersuchung der erblich bedingten Erkrankungen, die, wie z.B. bei dem Down Syndrom, durch chromosomale Aberrationen verursacht werden oder ,wie z.B. bei der Cystischen Fibrose oder der Phenylketonurie, durch Einzelgenmutationen entstehen, sowie mit den klassischen Mendelschen Prinzipien der Vererbung.

Die Erkenntnisse von „old genetics“ sind von großer Bedeutung für Betroffene und deren Familien. Dennoch sind diese Krankheiten im Vergleich mit den komplexen Erkrankungen selten. Daher ist die Genetik begrenzt auf eine geringe Zahl von Betroffenen und spielt für die medizinische Versorgung der Bevölkerung insgesamt eine relativ untergeordnete Rolle.

Der Begriff „new genetics“ kennzeichnet die genetische Forschung und ihren Erkenntnisgewinn in Bezug auf die Ursachen multifaktorieller Erkrankungen. „New genetics“ untersucht genetische Mutationen oder Polymorphismen, die an der Entstehung von komplexen Erkrankungen beteiligt sind, wie z.B. Darmkrebs, Brustkrebs, Diabetes oder der Alzheimer Krankheit, oder durch Mutationen oder Polymorphismen verhindert werden, wie z.B. eine HIV-Infektion durch eine Mutation im CCR5-Gen. Hierbei handelt es sich um Krankheiten, die in der Bevölkerung im Vergleich zu den monogen bedingten Erkrankungen häufig auftreten.

Da die Erkenntnisse dieser „neuen Genetik“ bereits in zahlreiche medizinische Disziplinen einbezogen werden und in der klinischen Anwendung eine wachsende Rolle spielen, ist „new genetics“ für die Gesundheitsversorgung der Bevölkerung von Bedeutung (Guttmacher 2000).

1.3.2. Forschungs- und Entwicklungsbereiche der „Postgenom-Ära“

Seit etwa 10 Jahren ist vor allem in der amerikanischen Literatur der Begriff “post-genome era” (deutsch: Postgenom-Ära) gebräuchlich. Er überschneidet sich zum Teil mit dem Begriff “new genetics”, subsummiert jedoch vor allem die Techniken und weiterführenden Forschungsansätze, die sich bereits in dem 5-Jahresplan des amerikanischen Humangenomprojektes 1998 - 2003 abzeichneten: - aufbauend auf der Kenntnis der Basensequenzen des menschlichen Genoms - die Kartierung der Sequenzvariationen zwischen individuellen menschlichen Genomen (Single-Nucleotide-Polymorphismen (SNPs)), die Neu- bzw. Weiterentwicklung von Techniken zur

Untersuchung von Genfunktionen (Gen-Chip-Technologie, Bioinformatik), die Charakterisierung von Gentranskripten und ihrer Proteinprodukte (Collins 1998).

Nicht mehr das einzelne Gen ist Gegenstand der Forschung, sondern die Variabilität, die Funktion und die Regulation des gesamten Genoms.

Diese Forschung setzt leistungsfähige Technologien voraus, die in der Lage sind, große Probenzahlen zu analysieren und immense Datenmengen zu erfassen, auszuwerten und darzustellen. Mit der Entwicklung von Hochdurchsatztechnologien, und der Miniaturisierung, wie vor allem der Microarray-Technik, sowie der computerunterstützten Erfassung und Auswertung der Daten (Bioinformatik) ist die Analyse individueller Variationen des Genoms und der Expressionsprofile von Genen in Zelltypen und Organen möglich geworden. Die Methoden und die zu erwartenden Erkenntnisse werden in der Medizin eine zunehmend größere Rolle spielen.

Peltonen und McKusick haben die für die Postgenom-Ära kennzeichnenden Entwicklungen als "Paradigmenwechsel in der biomedizinischen Forschung" bezeichnet und in einer Übersicht zusammengefasst (s. Tab. 1).

Tabelle 1:Paradigmenwechsel in der biomedizinischen Forschung		
nach Peltonen und McKusick (2001)		
Strukturelle Genomik	→	Funktionale Genomik
Genomik	→	Proteomik
Positionsklonierung	→	Sequenz-basierte Genlokalisierung
Monogene Erkrankungen	→	Multifaktorielle Erkrankungen
Spezifische DNA-Analyse	→	Monitoring von Suszeptibilitäten
Einzelgen-Analyse	→	Analyse von multiplen Genen in Genfamilien, Stoffwechselwegen oder Systemen
Gen-Aktivität	→	Gen-Regulation
Ätiologie (spezifische Mutation)	→	Pathogenese (Mechanismus)
Eine Spezies	→	Verschiedene Spezies

Diese neuen Entwicklungen sollen im Folgenden dargestellt werden.

1.3.2.1. Microarray-Technik

In den vergangenen 30 Jahren konnten lediglich einzelne Gene unter hohem Zeitaufwand lokalisiert und sequenziert werden. Im Verlauf des Humangenomprojektes wurden Hochdurchsatz- und Parallel-Verarbeitungstechnologien entwickelt, um die umfangreichen DNA- und RNA-Proben möglichst kostengünstig und zeitsparend zu verarbeiten.

Einen wesentlichen Schritt stellte dabei die Miniaturisierung dieser Prozesse durch DNA-Microarrays (Gen-Chips) dar.

Ein DNA-Microarray-System besteht aus einer 1 - 2 cm² großen Trägerplatte aus Glas oder Silizium, auf der Oligonucleotide fixiert sind, automatisierten Geräten zur Verarbeitung der Proben, Scannern zum Ablesen der Signale und Computern zur Auswertung der Daten. Nach dem Prinzip der komplementären Basenpaarung hybridisieren die RNA- oder DNA-Proben mit den fixierten Oligonukleotiden und ermöglichen es, die Expression der mRNA oder genetische Polymorphismen genomischer DNA zu untersuchen.

Im Vergleich zu herkömmlichen Analyseverfahren ist die Microarray-Technologie zeit- und arbeitssparend. Nach den Angaben eines marktführenden Unternehmens können mit Hilfe von Gen-Chips zum gegenwärtigen Zeitpunkt bereits mehr als 45 000 Expressionsprodukte auf der Basis von 38 500 charakterisierten Genen analysiert werden.⁶

Die Microarray-Technik hat wesentlich zu der Implementierung der die „postgenome- era“ kennzeichnenden neuen Forschungsbereiche beigetragen:

- DNA-Microarrays bieten hervorragende Möglichkeiten, die Genexpression zu analysieren, die Genfunktion zu verstehen und genetisch bedingte Fehlfunktionen zu identifizieren.
- Mit Hilfe von Microarray-Expressionsprofilen können neue, prognostisch bedeutsame Subgruppen von Krebs und anderen Erkrankungen definiert werden.

⁶ AFFIMETRIX. Data Sheet: GeneChip® Human Genome Arrays. [<http://www.affimetrix.com>]

30.3.2004

- Die Wirkung toxischer oder pharmazeutisch wirksamer Substanzen auf zelluläre oder organspezifische Genfamilien kann in vitro getestet werden.
- Erreger von Infektionskrankheiten können anhand von Sequenzen ihrer Genome entdeckt und spezifiziert werden, ohne dass Bakterien- oder Viruskulturen zur Verfügung stehen. Die Identifizierung von Subtypen ermöglicht eine gezielte Behandlung der Infektion.

Es wird prognostiziert, dass Microarrays bis 2010 zunächst in spezialisierten Zentren, späterhin auch in größeren Kliniken Eingang gefunden haben werden. In die Kalkulation des routinemäßigen Einsatzes von Microarrays wird nicht nur der klinische Nutzen einbezogen werden, sondern in erheblichem Maße auch die Kosten für diese Technologie (Aitmann 2001).

Aufgrund der Leistungsfähigkeit der Microarray-Technik ist es theoretisch möglich, einen „genetischen Fingerprint“ oder ein „genetisches Profil“ für ein breites Spektrum individueller Krankheitsrisiken eines Menschen zu erstellen. Der Nutzen einer solchen genomweiten Analyse wird jedoch von Seiten der Humangenetik in Frage gestellt. Das Wissen über den Beitrag einzelner Gene zu einer multifaktoriellen Erkrankung wird bisher als nicht ausreichend angesehen, um aus den genetischen Informationen eine gesicherte Aussage über ein individuelles Risikoprofil abzuleiten (Henn 2004).

1.3.2.2. Bioinformatik

Die Genomsequenzierung und die Projekte zur Untersuchung der komplexen Funktion und Regulation genetischer Prozesse erfordern die Verwaltung und Auswertung enormer Datenmengen. Bereits im Verlauf der ersten Phase des Humangenomprojektes wurde damit begonnen, mit der Bioinformatik eine Technologie zu entwickeln, die diesen Anforderungen entspricht. Sie stellt eine Integrationsplattform für die Erfassung, Berechnung, grafische Auswertung und Datenverwaltung dar, um die aus den Genomsequenzen gewonnen Informationen in Aussagen über eine Vielzahl von Krankheitsrisiken und Interventionsmöglichkeiten zu übersetzen.

1.3.2.3. Die Kartierung von Polymorphismen

Seit 1998 werden die Sequenzen von identifizierten SNPs gesammelt und den Forschern weltweit zur Verfügung gestellt, um die Suche nach Kandidatengen und die Feinkartierung z.B. von krankheitsassoziierten Suszeptibilitätsgenen zu beschleunigen.⁷ Voraussetzung dafür ist eine genügend hohe Dichte von SNPs in genreichen Regionen, um die Assoziierung des Markers mit dem krankheitsdisponierenden Gen zu gewährleisten, und eine genügende Anzahl von Patienten-DNA, deren Krankheits-Phänotyp vollständig charakterisiert ist. Nach der Einschätzung von Lai et al. wird sich trotz der vorhandenen technischen Voraussetzungen, eine Karte mit hoher Dichte an SNP-Markern zu erstellen, der volle Umfang des medizinischen Nutzens erst in einigen Jahren zeigen. Das gegenwärtige Problem besteht nicht in unzureichenden technischen Voraussetzungen, sondern in der Bereitstellung genomweiter kostengünstiger und informativer Sets an SNPs, an Sammlungen phänotypisch charakterisierter Fall/Kontroll-Populationsstudien und in einem Mangel an Daten (Lai et al. 2001).

Um die Kartierung krankheitsrelevanter SNPs zu vereinfachen, wurde im Jahr 2002 von Forschergruppen aus sechs Ländern das HapMap-Projekt begonnen, das die in den verschiedenen Populationen der Welt unterschiedlich verteilten Haplotypblöcke zuzuordnen versucht.⁸ Dem Forschungsansatz liegt die Erkenntnis zugrunde, dass benachbarte Gene während der Meiose nicht unabhängig voneinander, sondern in Blöcken vererbt werden. Daher finden sich über Generationen hinweg benachbarte SNPs relativ konstant innerhalb einzelner Populationen wieder. Wenn mit Hilfe von Linkage-disequilibrium-Studien nachgewiesen werden kann, dass diese Blöcke mit bestimmten genetischen Suszeptibilitäten assoziiert sind, eignen sie sich ebenso wie einzelne SNPs als Marker für die Kartierung der entsprechenden Gene.

Inwieweit die Haplotyp-Karte tatsächlich eine ausreichende Dichte von Markern repräsentiert, um seltene krankheitsassoziierte Varianten zu identifizieren, wird derzeit kontrovers diskutiert (Lai et al. 2002). Es zeichnet sich jedoch ab, dass für bestimmte Zwecke, vor allem für Fragestellungen der Pharmakogenomik, diese Methode sinnvoll

⁷ National Center for Biotechnology Information [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/get_html] 13.03.2005

⁸ HapMap [<http://www.hapmap.org/index.html.en>] 13.03.2005

eingesetzt werden kann. Für die Genetik in Public Health wird die bessere Kenntnis von Haplotypblöcken über die Grundlagenforschung hinaus künftig wahrscheinlich die Diagnostik und durch die bessere Vergleichbarkeit von Daten aus verschiedenen Ethnien, möglicherweise auch die klinische Validierung von Dispositionsvarianten wesentlich vereinfachen (Gibbs et al. 2003).

1.3.2.4. Genomweites Screening von Transkriptionsvarianten

Für die Funktion des Organismus ist der Teil des Genoms von Bedeutung, der in Transkriptionsprodukte (RNA und Proteine) übersetzt (exprimiert) wird. Nicht in allen Zellen des Organismus werden zu jeder Zeit alle Gene exprimiert. So besitzen Zellen, Gewebe und Organe in Abhängigkeit von ihrer Funktion und ihrem Entwicklungsstadium unterschiedliche Expressionsmuster, die nicht zuletzt abhängig von der individuellen genetischen Ausstattung sind. Diese Muster können, wie Studien an Leukämie- und Brustkrebspatienten gezeigt haben, durch Krankheit beeinflusst werden. Sie lassen sich daher als Indikator für den Krankheitsverlauf oder für Entscheidungen über therapeutische Schritte heranziehen (Olshen und Jain 2002).

Einige Anwendungsbereiche zeichnen sich bereits heute ab.

In der **Onkogenetik** können anhand von Genexpressionsprofilen Erkenntnisse über die Entstehung und den Fortschritt der Erkrankung gewonnen werden. Die Identifizierung von Subgruppen bei Lymphomen und Leukämien kann zu einer Verbesserung der Prognose und einer zielgerichteten Therapie beitragen. Ein Beispiel für die Anwendung in der Tumordiagnostik ist die Untersuchung des Expressionsprofils von ca. 7000 Genen, um eine akute lymphatische Leukämie von einer akuten myelotischen Leukämie zu unterscheiden. Mit Hilfe dieser Technik konnten B- und T-Zell-Leukämien differenziert und neue Informationen über die Bedeutung der 50 wichtigsten Gene für den Verlauf der Krankheit gewonnen werden (Braziell 2003).

In der **Toxiko- und Ökogenetik** können Informationen über die Wirkung unterschiedlicher Chemikalien oder anderer umweltbelastender Faktoren auf den Organismus gewonnen werden z.B. durch die Analyse der zeit- und dosis-abhängigen Unterschiede der Genexpression (Neumann und Galvez 2002).

Pharmazeutisch wirksame Substanzen greifen häufig in komplexe Stoffwechselwege ein. In der **Pharmakogenomik** werden mRNA-Expressionsanalysen eingesetzt, um die

Wirkung und Wirksamkeit von Medikamenten auf den Stoffwechsel in zellulären Systemen zu untersuchen. Es können quantitative Untersuchungen der Wirkung auf die Transkription durchgeführt werden, um die biologischen Auswirkungen dieser Eingriffe zu verstehen und vorherzusagen (Zanders 2000).

Obwohl die genomweite Transkriptionsanalyse in der Pharmakogenomik und in der Tumordiagnostik als vielversprechende Strategien angesehen wird, fehlen nach Einschätzung von Peltonen und McKusick bisher weitere Informationen, um diese Methode über die o.g. Tumorerkrankungen hinaus für medizinisch-diagnostische Zwecke einzusetzen. Veränderungen der Transkriptionsprofile im Verlauf des Zellzyklus und die intra- und interindividuellen Unterschiede der Genexpression stören die Detektion der durch die Krankheit erzeugten Veränderungen (Peltonen und McKusick 2001).

1.3.2.5. Proteomik

Die Genomik - die Untersuchung genomweiter Regulationsprozesse - reicht allein nicht aus, um die Einflüsse von Umweltfaktoren auf den Stoffwechsel und auf die Entstehung von Krankheiten zu erklären. Mit der Proteomik (**Protein** und **Genomik**) ist ein der Genomik vergleichbarer Forschungsbereich entstanden, um diese Lücke zu schließen. Durch die Proteomik wird die Verbindung zwischen der Transkriptionsanalyse auf mRNA-Ebene und der Aktion und biologischen Funktion der Proteine in den Stoffwechselprozessen der Zelle hergestellt.

Da die Proteine im Anschluss an ihre Biosynthese vielfach enzymatisch verändert werden, übersteigt ihre Anzahl die der Gene um ein Vielfaches. Während die Zahl der Gene auf etwa 30 000 - 40 000 geschätzt wird, werden in verschiedenen Schätzungen die Zahl der Proteine mit 500.000 (Aitman 2001) bis 1.5 Millionen (Sellers und Yates 2003) angegeben.

Während die DNA Träger der Information ist, sind die Proteine die Funktionsträger der Zelle. Proteine führen die überwiegende Zahl der zum Überleben eines Organismus notwendigen Aufgaben aus. Dazu gehören die enzymatische Katalyse, die Liganden-Bindung, Redox-Reaktionen, der weite Bereich der Erkennung von Makromolekülen

bei der Immunreaktion und der Signalübertragung sowie die Schlüsselrolle bei der Strukturbildung.

Frühere Untersuchungen basierten auf der Isolierung einzelner, in genügend großer Menge vorhandener Proteine. Mit der Kenntnis des Genoms haben sich die Methoden der Proteinuntersuchung verändert. Mit Hilfe DNA-replizierender und transkribierender Technologien können einzelne, in der Zelle z.T. nur in sehr geringer Konzentration vorkommende Proteine in ausreichender Menge hergestellt werden und Veränderungen des Proteinmusters einer Zellorganelle, einer Zelle oder eines Gewebes untersucht werden (European Science Foundation 2001).

Mit Hilfe von Hochdurchsatz- und parallel arbeitenden Technologien sollen die biochemischen und physiologischen Prozesse des Stoffwechsels auf der Proteinebene untersucht werden. Dazu sollen Proteine identifiziert, Protein-Protein-Wechselwirkungen untersucht, der Wirkungsort der Proteine lokalisiert und die Modifizierungen eines Proteins charakterisiert werden.⁹

Für die medizinischen Fragestellungen relevant sind vor allem funktionale Analysen von Stoffwechselprozessen z.B. unter der Einwirkung toxisch bzw. pharmazeutisch wirksamer Substanzen oder unter verschiedenen Ernährungsbedingungen (Go et al. 2003). Weitere Proteomforschungen beschäftigen sich mit der Aufklärung von Pathomechanismen, der Entdeckung neuer Biomarker für die Diagnostik und der Früherkennung von Erkrankungen sowie mit der Entwicklung von In-vitro-Testsystemen für die Prüfung neuer pharmazeutischer Wirkstoffe (Hanash 2003).

1.3.2.6. Entdeckung neuer Stoffwechselwege

Die Mehrzahl genetischer Studien zur Erforschung genetischer Krankheitsursachen beschäftigt sich bisher mit der Untersuchung von Kandidatengenen und bekannten Stoffwechselwegen. Einflüsse anderer einflussreicher Gene und unbekannter Stoffwechselprozesse können dabei übersehen werden.

⁹ ExPASy (**Expert Protein Analysis System**) proteomics server [<http://us.expasy.org/>]

30.3.2004

Proteine als Produkte genetischer Aktivität und Funktionseinheiten des Stoffwechsels interagieren miteinander in einem komplexen Netzwerk. Teile dieses Netzwerkes wurden mit Hilfe klassischer biochemische Methoden identifiziert und beschrieben.

Die Kenntnisse genetischer Sequenzen des menschlichen Genoms und anderer Spezies ermöglicht darüber hinaus die Entdeckung bisher unbekannter Stoffwechselwege und einen umfassenderen Einblick in die Wechselwirkung von Proteinen innerhalb des komplexen Stoffwechsels einer Zelle (Peltonen und McKusick 2001).

Diese Forschung ist für die Entdeckung und Untersuchung von Stoffwechselstörungen, die mit bestimmten Erkrankungen einhergehen, oder für die Pharmakogenetik von Bedeutung.

1.3.2.7. Aufklärung von Gen-Umwelt-Interaktionen mit Hilfe der genetischen Epidemiologie

Die Mehrzahl der in der Bevölkerung verbreiteten Krankheiten stellt den Endpunkt einer lebenslangen Interaktion zwischen der individuellen genetischen Ausstattung und der Umwelt dar. Die Herausforderung im Zusammenhang mit der Entdeckung neuer Polymorphismen besteht darin, ihren Beitrag in dem komplexen Zusammenwirken zwischen Genen und Umwelt zu ermitteln. Dieses ist Aufgabe der genetischen Epidemiologie. Man hofft, hierdurch z.B. mit Hilfe genetischer Tests verbesserte Vorhersagen über das individuelle Risiko für eine Erkrankung treffen zu können.

An einer komplexen, multifaktoriellen Erkrankung sind Mutationen mehrerer Gene beteiligt, die bei Betroffenen in unterschiedlicher Kombination zu einem klinischen Phänotyp führen. Die Auswirkung derselben Gene auf die Erkrankung kann zwischen Familien sehr unterschiedlich sein. Z.B. kann ein seltenes Gen in der einen Familie erheblich zu der Erkrankung beitragen, während der Effekt bei anderen Betroffenen gering ist. In diesem Zusammenhang wurde der Begriff „Quantitative Trait Loci“ (QTL) geprägt.

QTLs werden häufig als genetische Suszeptibilitäten bezeichnet, wenn sie ein erhöhtes, jedoch nicht exakt bestimmbares Risiko für eine Krankheit bedingen, wie z.B. bei krankhaftem Übergewicht. Die zunehmende Verbreitung krankhaften Übergewichts ist die Folge sich verändernder Lebensgewohnheiten wie Bewegungsarmut und Ernährungsbedingungen (hohes Nahrungsangebot, fettreiche Ernährung). Für diesen

Stoffwechsel relevante QTL-Gene werden erst dann exprimiert und tragen zu einer erhöhten Lipidkonzentration im Blut bei, wenn fettreiche Nahrung aufgenommen wird. (Peltonen und McKusick 2001). Darüber hinaus gibt es Hinweise auf weitere modulierende genetische Einflüsse z.B. durch die Beobachtung, dass gewichtsmindernde Maßnahmen wie Diät oder Sport individuell unterschiedlich wirksam sind.¹⁰

Inwieweit bisher Zusammenhänge über die Gen-Umwelt-Interaktionen aufgeklärt wurden, soll an einigen Beispielen dargestellt werden.

1.3.2.7.1. Beispiele für Krankheiten mit einem z.T. aufgeklärten polygenen Hintergrund

Hierzu gehört die entzündliche Darmerkrankung Morbus Crohn. Mutationen im NOD2-Gen konnten bei 15 - 20% der Patienten als Hauptursache für die Erkrankung identifiziert werden. Der Wirkungsmechanismus wurde weitgehend aufgeklärt und eröffnet gezieltere prophylaktische und therapeutische Strategien (Schreiber 2004).

Ein weiteres Beispiel ist das durch eine Mutation in der genetischen Information für den Gerinnungsfaktor V, Faktor-V-Leiden, bedingte Thrombose-Risiko. Das familiäre Risiko beträgt etwa 50 %, die heterozygote Prävalenz im Mittel etwa 3%.

Faktor-V- Leiden erhöht das Risiko der Trägerinnen dieser Mutation für Thrombose um das 3- bis 8-fache. Es sind zudem mehrere nicht-genetische Risikofaktoren bekannt, welche die Erkrankungswahrscheinlichkeit zusätzlich erhöhen. Dazu zählen in erster Linie die Einnahme von Kontrazeptiva aber auch exogene Faktoren wie mangelnde Bewegung oder das Rauchen (Bauer et al. 2002).

1.3.2.7.2. Beispiele für Erkrankungen mit einem nicht-aufgeklärten polygenen Hintergrund

Herz-Kreislauf-erkrankungen gehören zu den häufigsten Todesursachen in den Industrieländern. Es sind über 400 assoziierte genetische Faktoren für allerdings z.T. kleine Patientenkohorten beschrieben worden (Khoury et al. 2000). In einer Reihe von

¹⁰ Office of Genetics and Disease Prevention (OGDP). Obesity and Genetics: What We Know, What We Don't Know and What It Means. [<http://www.cdc.gov/genomics/info/perspectives/files/obesknow.htm>] 14.09.2004

betroffenen Familien konnte die Erkrankung mit einem erhöhten LDL-Serumspiegel in Verbindung gebracht werden. Hierfür wurden verschiedene genetische Mutationen beschrieben. Diese Ergebnisse konnten jedoch nicht auf die Mehrzahl der sporadisch erkrankten Patienten übertragen werden, da die beschriebenen genetischen Varianten in dieser Gruppe ohne Bedeutung waren.

Einen weiteren Risikofaktor stellt der arterielle Bluthochdruck dar. Die Kontrolle des Blutdrucks erfolgt über ein hoch komplexes Regulationssystem, das bisher kaum verstanden wird. Es sind zahlreiche genetische Faktoren identifiziert worden, die wiederum nicht auf allgemeine Patientenpopulationen anwendbar sind (Schreiber 2004). Insgesamt stellt sich die Risikoanalyse sehr komplex dar, da das Zusammenwirken der verschiedenen genetischen Polymorphismen bisher noch nicht verstanden ist (Henn 2004).

1.3.3. Fazit

Der auf der Kenntnis der Gensequenz aufbauende Forschungsansatz von „new genetics“ und der „post-genome era“ beschäftigt sich mit der Untersuchung des gesamten Genoms, seiner Funktionen und Wechselwirkungen mit biologisch wirksamen Umweltfaktoren. Der genomweite Forschungsansatz bezieht die Beobachtung von Veränderungen während der Entwicklung, der Reifung und des Alterns unter den Einflüssen von Umweltfaktoren auf die physiologische Matrix aus unterschiedlichen Genprodukten ein, um krankheitsbedingte Abweichungen von entwicklungsbedingten Veränderungen unterscheiden zu können (Childs und Valle 2000).

Für die Biomedizin und die medizinische Genetik relevant sind die neuen bzw. weiterentwickelten technischen Möglichkeiten, mit deren Hilfe die unterschiedlichen Ursachen für häufige Erkrankungen wie Krebs, Alzheimer, Parkinson oder Infektionskrankheiten umfassend untersucht werden können, um neue Erkenntnisse über komplexe Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen zu gewinnen. Diese Untersuchungen stehen jedoch erst am Anfang.

Wie Paul und Ganten (2003) bemerken,

“...sind wir weit davon entfernt, die komplexen Prozesse biologischer Informationsverarbeitung zu verstehen. Insbesondere die Tatsache, dass höhere Organismen mit ihrer sich unablässig wandelnden Umwelt in beständigem

Austausch stehen, lässt die Suche nach entscheidenden Signalwegen zu einer Suche nach der sprichwörtlichen Nadel im Heuhaufen werden, die nur durch immer ausgefeiltere Technologien... sowie immer neue, innovative Fragen an den immensen Fundus genetischer Informationen bewerkstelligt werden kann.“

Ziele und Möglichkeiten der medizinischen Genomforschung liegen in Anbetracht der Komplexität und Plastizität genomischer Prozesse derzeit darin, ein erweitertes Verständnis von denjenigen Prozessen zu erlangen, die daran beteiligt sind, dass Menschen krank werden oder, wie Childs und Valle darstellen, nicht Krankheiten zu untersuchen, sondern die gemeinsamen molekularen Ursachen von Krankheit (Childs und Valle 2000).

Wie Guttmacher und Collins feststellen, wird die Genetik zunehmend als Teil der Zell- und Molekularbiologie gesehen, der einen Beitrag liefert zu allen körperlichen Erscheinungsformen und Erkrankungen (Guttmacher und Collins 2002). Nach Vermutungen von Sing et al. wird in Zukunft die molekularmedizinische Forschung die reduktionistischen Ansätze der medizinischen Forschung ergänzen. Durch ein wachsendes Verständnis für eine genetisch bedingte Variabilität wird ein Krankheitsmodell entstehen, das biologische Erkenntnisse über Genotyp-Phänotyp-Beziehungen, nämlich die zeit- und entwicklungsabhängigen Interaktionen zwischen möglichen genetischen und Umweltfaktoren einbezieht (Sing et al. 2003).

Die Genetik geht damit von einer Spezialwissenschaft für eine kleine Gruppe seltener, monogen bedingter Erkrankungen über zu einer Wissenschaft, die für die Gesundheitsversorgung der gesamten Bevölkerung von Interesse ist (Guttmacher und Collins ebd.).

1.4. Bevölkerungsbezogene Anwendungsbereiche der Genomik

Aus der Perspektive von Public Health von Bedeutung sind die Erkenntnisse der Genomforschung über die Entstehung, Verbreitung, Prävention und Therapie der multifaktoriell bedingten Erkrankungen einschließlich der pharmakogenetischen Erkenntnisse über Fehl- und Nebenwirkungen von pharmazeutischen Wirkstoffen.

1.4.1. Multifaktoriell bedingte Erkrankungen: „Genetisch bedingt“ – „umweltbedingt“

Aus Sicht der Genetik stellte sich die Krankheitsätiologie bisher in einem Spektrum zwischen „ausschließlich genetisch bedingt“ bis „ausschließlich umweltbedingt“ dar.

Der Genetiker Romano Ward schlug 1979 sechs Kategorien innerhalb dieses Spektrums vor (nach Khoury et al. 1993):

- **Monogene Ursachen:** Eine Krankheit wird von einer einzelnen Genmutation verursacht und führt zu einer Störung der Proteinfunktion und zu phänotypischen Manifestationen durch Störung der Zell- und Organfunktionen
- **Chromosomale Ursachen:** Abweichungen der Zahl und Morphologie von Chromosomen in den Keimzellen oder somatischen Zellen verursachen klinisch relevante Erkrankungen wie z.B. das Down Syndrom
- **Multifaktorielle Ursachen mit einer hohen Vererbungswahrscheinlichkeit:** Eine nicht klar abzugrenzende Gruppe von Erkrankungen, die nicht nach den Mendel'schen Regeln vererbt werden, bei denen jedoch aufgrund familiär gehäuften Auftretens von einer überwiegenden genetischen Beteiligung und einer geringfügigen Beeinflussbarkeit durch Umweltfaktoren auszugehen ist wie z.B. der Neuralrohrdefekt oder der erblich bedingte Brustkrebs
- **Multifaktorielle Ursachen mit einer geringen Vererbungswahrscheinlichkeit:** Eine ebenfalls nicht klar abzugrenzende Gruppe von Erkrankungen, bei denen eine Reihe von Umweltfaktoren die Entstehung und den Verlauf beeinflussen, aber familiär konsistente Krankheitsbilder beobachtet werden, die unabhängig von solchen Umweltfaktoren sind wie z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes mellitus
- **Infektionskrankheiten:** Krankheiten, die durch infektiöse Agenzien ausgelöst werden (Viren, Bakterien, Parasiten)
- **Umweltbedingte Erkrankungen:** Krankheiten, die durch Umweltfaktoren wie Chemikalien oder Strahlung verursacht werden

Bei den im Vergleich zu den monogenen Erkrankungen in der Bevölkerung häufigen **multifaktoriell** bedingten Krankheiten ist die Korrelation zwischen genotypischen Veränderungen und der Ausprägung von Krankheitsmerkmalen wesentlich komplexer.

Eine genetische Variante oder die Kombination mehrerer veränderter Genloci erhöht zwar das Krankheitsrisiko, führt aber nicht zwangsläufig zum Ausbruch der Krankheit (**unvollständige Penetranz**).

Für einen Teil dieser Krankheiten konnten signifikante genetische Mutationen identifiziert werden, die zwar **mit hoher Wahrscheinlichkeit**, jedoch nicht mit Sicherheit zur Manifestation des Leidens führen, wie z.B. der mit den BRCA1/2-Mutationen assoziierte erbliche Brustkrebs. Die Erkrankungs Wahrscheinlichkeit für Trägerinnen dieser Mutationen liegt zwischen 50% und 80%. Das individuelle Risiko zu erkranken kann jedoch durch weitere modifizierende genetische Polymorphismen beeinflusst werden und von zusätzlichen exogenen Risikofaktoren, wie z. B. dem Tabakkonsum oder der Einnahme von Hormonen, abhängen (Coughlin und Piper 1999; Singletary 2003).

Die zweite Gruppe der multifaktoriell verursachten Erkrankungen ist gekennzeichnet durch eine Kombination unterschiedlicher phänotypischer Krankheitsmerkmale, die jeweils unterschiedlichen genetischen Kontrollen unterliegen und sich mehr oder weniger **modulierend** auf krankheitsverursachende Umwelt- oder Fehlernährungsrisiken auswirken. Für viele der sogenannten „Volkskrankheiten“ wie Krebs, Diabetes, rheumatische Erkrankungen und Demenz wurden bereits zahlreiche genetische Faktoren identifiziert: für Krebs ca. 550, für Diabetes ca. 300, für Demenzerkrankungen ca. 140 verschiedene Polymorphismen (Khoury et al. 2000), wobei einige dieser Risiko variierenden genetischen Mutationen sowohl bei der einen als auch bei einer anderen Erkrankung beteiligt sein können. So sind z.B. für ischämische Herzkrankheiten wie Herzkranzgefäßverengung und Herzinfarkt eine Reihe von Faktoren verantwortlich, wie z.B. der Cholesterin-, der Insulin- und der Lipoproteinspiegel, der Blutdruck und das Körpergewicht. Jeder dieser Faktoren unterliegt wiederum der Kontrolle verschiedener Gene, deren Aktivität ihrerseits von Umweltfaktoren und der Lebensführung beeinflusst wird, so dass der Beitrag einzelner Gene auf das Krankheitsbild nur schwer zu ermitteln ist (Wright et al. 1999).

Genetische Dispositionen für Adipositas, Drogensucht, Nikotinsucht oder Alkoholismus können zu einem Übergangsbereich zwischen Medizin und „Lifestyle“ gerechnet werden. Alkohol-, Tabak und Drogen-Abhängigkeit sind komplexe Formen sich

gegenseitig beeinflussender konditionierender, psychosozialer, neurobiologischer und genetischer Mechanismen und soziokultureller Faktoren (Drobes 2002).

Die weltweit steigende Prävalenz z.B. von Fettsucht wird als Indikator für veränderte Umweltbedingungen und Verhaltensweisen gewertet: Fettreiche Ernährung, mangelnde Bewegung und Alkoholkonsum wurden als wesentliche Risikofaktoren für diese Erkrankung identifiziert (Jequier 2002). Ein Beitrag genetischer Polymorphismen zu einer Krankheitsmanifestation ist in verschiedenen Studien nachgewiesen worden (z.B. für Alkoholismus: Maher et al. (2002), für Adipositas: Weck und Fischer (1997) und bei *The Human Obesity Map*,¹¹ für Tabakmissbrauch: McGue et al. (2000). Es ist bislang jedoch nicht bewiesen, dass diese Erkrankungen durch einen genetischen Defekt ausgelöst werden (Weck und Fischer ebd.).

Die Infektionskrankheiten und Vergiftungserkrankungen wurden bisher als „exogen bedingt“ eingestuft. Diese Zuordnung lässt sich nach der Entdeckung genetischer Suszeptibilitäten und Resistenzfaktoren für chemische und infektiöse Agenzien so eindeutig nicht mehr aufrechterhalten. Es wurden zahlreiche genetische Mutationen identifiziert, die mit unterschiedlichen Fähigkeiten assoziiert sind, Fremdstoffe, wie z.B. Wirkstoffe in Medikamenten oder toxische Substanzen am Arbeitsplatz, zu metabolisieren. So führen Mutationen im Cytochrom-P-450-Gen zu einer Unverträglichkeit zahlreicher Medikamente. 7% der kaukasischen Population haben eine Variante des Genproduktes CYP2D6, die zu einer reduzierten Aktivität des Cytochrom-P-450-Enzymkomplexes führt. Infolgedessen ist die Umsetzung der Wirkstoffe etwa 50 häufig gebräuchlicher Medikamente reduziert. Bei betroffenen Patienten ist die Wirkung von Medikamenten eingeschränkt bzw. können die Wirkstoffe schwere Nebenwirkungen zur Folge haben (Nuffield Council 2003). Weitere relativ häufige Polymorphismen wurden in weiteren an der „Entgiftung“ beteiligten Enzymen bzw. in ihren Genen entdeckt. So sind z.B. vermutlich 3 % der Bevölkerung heterozygot für das Dihydropyridin-Dehydrogenase-kodierende Gen. Obwohl diese Gruppe der Population keine physiologischen Defekte aufweist, ist bei den betroffenen Individuen das Risiko toxischer Nebenwirkungen des zur Krebsbehandlung eingesetzten Wirkstoffes 5-Fluoruracil erhöht (Daly und Hall 2001).

¹¹ The Human Obesity Map [<http://www.obesity.chair.ulaval.ca/genemap.html>] 30.3.2004

Ebenso wurde in den vergangenen Jahren eine Vielzahl genetischer Faktoren entdeckt, die sich modulierend auf die Infektionsanfälligkeit auswirken, wie beispielsweise eine Deletions-Mutation des Chemokin-Rezeptorgens CCR5, für die etwa 3-5% der Nordeuropäer homozygot sind. Homozygote Träger weisen eine erhöhte Resistenz gegenüber der Infektion durch das HI-Virus auf; bei heterozygoten Trägern kann sich das mutierte Allel auf den klinischen Verlauf von AIDS auswirken (McNicoll et al. 1997).

1.4.1.1. Zugänglichkeit zu präventiven oder therapeutische Maßnahmen.

Wie Khoury et al. vorhersagen, wird sich die Medizin durch die Genomik von einer krisenintervenierenden zu einer präventiven Medizin verschieben (Khoury et al. 2003b). Die Identifizierung genetischer Faktoren, die an der Entstehung komplexer Erkrankungen mit beteiligt sind, leisten einen wesentlichen Beitrag zu der Erforschung des Krankheitsmechanismus. Dieser stellt jedoch lediglich einen ersten Schritt auf dem Weg in die medizinische Anwendung dar. Weit bedeutsamer für die Patienten ist die Entwicklung wirksamer therapeutischer Algorithmen bzw. präventiver Maßnahmen, die auf der Grundlage der genetischen Information angeboten werden können (Schreiber 2004).

Von Hayes et al. wurden folgende gesundheitsrelevante Bereiche für die Bewertung des Grades an Beeinträchtigungen durch Krankheit und Behinderungen vorgeschlagen: Lebensdauer, Fortpflanzungsfähigkeit, Körperwachstum, geistige Entwicklung, Lernfähigkeit, Arbeitsfähigkeit und kosmetische Beeinträchtigung.

Für die überwiegende Zahl monogen bedingter Erkrankungen ergab ein Vergleich dieser Faktoren vor und nach therapeutischen Interventionen lediglich geringfügige Verbesserungen und bestätigte die geringe therapeutische Zugänglichkeit von Erkrankungen dieser Gruppe (Hayes et al. 1985). Einige der in der Bevölkerung verbreiteten multifaktoriell bedingten Erkrankungen sind hingegen durch präventive und therapeutische Maßnahmen zu beeinflussen, indem sich die Lebensqualität, gemessen an den oben genannten Kriterien, verbessert.

Für andere Erkrankungen bestehen zwar Möglichkeiten der Prävention. Diese können jedoch bei nicht nachgewiesener Effizienz wiederum mit neuen Risiken verbunden sein. Einige Beispiele werden im Folgenden diskutiert:¹²

1.4.1.1.1 Belastende präventive bzw. prophylaktische Maßnahmen

Als Beispiel im Zusammenhang mit umstrittenen Präventionsmöglichkeiten ist der erbliche Brustkrebs zu nennen. Nach einem positiven genetischen Test wird eine engmaschige Überwachung unter anderem durch eine Mammografie vorgeschlagen. Diese Methode zur Detektion von Brustkrebs ist insbesondere bei jüngeren Frauen nicht zuverlässig, da in jüngeren Jahren, zeitlich begrenzt, gutartige Myome auftreten, die mit vielen zur Zeit im Einsatz befindlichen Geräten nicht als solche identifiziert werden können. Weiterhin ist das gesundheitliche Risiko durch die zusätzliche Strahlenbelastung nicht zu vernachlässigen. Eine präventive Mastektomie reduziert das Risiko um etwa 90%, wird jedoch aufgrund psychologischer und physiologischer Folgewirkungen wie Narben- und Schulterschmerzen sowie Einschränkung der sexuellen Identität kontrovers diskutiert. Bei der Überlegung, eine prophylaktische Mastektomie durchzuführen, ist zu bedenken, dass die individuelle Vorhersagbarkeit des Brustkrebsrisikos auch vor dem Hintergrund eines familiär bedingten erhöhten Risikos mit Unsicherheiten behaftet ist. D.h. auch der Nachweis von genetischen Mutationen im BRCA1- und 2-Gen liefert keine letzte Sicherheit darüber, dass die Krebserkrankung tatsächlich auftritt (Institut für Technikfolgenabschätzung 2002).

1.4.1.1.2. Vorwiegend therapeutisch beeinflussbare Erkrankungen

Zu dieser Gruppe gehören die oben bereits genannten entzündlichen Darmerkrankungen, bei denen ein genetischer Test dazu beitragen kann, gezielte Behandlungsstrategien und Präventionsmaßnahmen zu entwickeln. Ein weiteres Beispiel ist die Eisenspeicherkrankheit Hämochromatose. Die Spätfolgen der Eisenspeicherkrankheit Hämochromatose können vermieden werden, wenn rechtzeitig durch Aderlass mit einer Eisenminderung begonnen wird (Burke et al. 2002).

Bei einer Reihe von multifaktoriell bedingten Krankheiten sind die genetischen Faktoren im Durchschnitt in der Bevölkerung zwar nur geringfügig beteiligt, in einzelnen Familien können jedoch genetische Mutationen vorliegen, die eine hohe

¹² Für weitere Beispiele s. Schreiber (2004) und Henn (2004)

Penetranz aufweisen und über die allgemeinen Empfehlungen für eine risikomindernde Lebensführung hinaus einen medizinischen Behandlungsalgorithmus erfordern. Hierzu zählt die familiäre Hypercholesterinämie, die unter anderem zu Erkrankungen der Herzkranzgefäße führen kann. Durch eine engmaschige Kontrolle des Cholesterinspiegels und eine frühzeitige Behandlung mit cholesterinsenkenden Medikamenten kann den schweren Krankheitsfolgen vorgebeugt werden.

1.4.1.1.3. Vorwiegend durch Verhaltensmaßnahmen beeinflussbare Erkrankungen

Hierzu zählen z.B. Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Fettsucht oder Herzkreislauferkrankungen, soweit sie nicht, wie oben beschrieben, auf einer familiären Disposition beruhen. Diese Erkrankungsrisiken sind durch allgemein risikomindernde Verhaltensweisen wie Nikotin- und Alkoholabstinenz, sportliche Aktivität und kontrollierte Ernährung zu mindern.

Dennoch gibt es auch bei diesen Erkrankungen Hinweise auf eine Beteiligung genetischer Faktoren. Es wurde ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und dem Verwandtschaftsgrad nachgewiesen. Ferner ist der Effekt von Diät und Sport bei verschiedenen Personen unterschiedlich groß.¹³

1.4.1.2. Fazit

Nachdem eine ständig wachsende Zahl von Genen mit Krankheiten und gesundheitlichen Störungen in Zusammenhang gebracht werden kann, ist die Trennung zwischen „erblich“ und „nicht erblich“ nicht mehr aufrecht zu erhalten.

Khoury geht unter Berufung auf Rothmann (Rothmann 1986) sogar so weit vorzuschlagen, die phänotypische Ausprägung *jeder* Krankheit (ausgenommen Verletzungen infolge eines Unfalls) als ein Ergebnis des Zusammenwirkens individueller genetischer Prädisposition und Suszeptibilitäten mit den jeweiligen Umweltbedingungen und Verhaltensweisen zu verstehen. Das breite Spektrum genetischer Penetranz bei klinisch relevanten komplexen Erkrankungen kann auf Unterschiede in der Prävalenz interagierender Kofaktoren zurückgeführt werden.

Selbst die Symptome der klassischen monogenen Erkrankungen wie die Phenylketonurie oder die erblich bedingte Hämochromatose sind Folgen der Interaktion

¹³ Centers for Disease Control. *Obesity and Genetics: What We Know, What We Don't Know and What It Means*. [<http://www.cdc.gov/genomics/info/perspectives/files/obesknow.htm>]

zwischen Umweltfaktoren, wie z.B. bestimmten Nahrungsmitteln, und enzymatischen Defekten des Stoffwechsels. So führt z.B. die Tatsache, dass die Nahrung Neugeborener Phenylalanin enthält, zu einer hohen Penetranz bei denjenigen, die einen Phenylalanin-Hydroxylase-Mangel aufweisen (Khoury 1997).

Um beurteilen zu können, inwieweit präsymptomatische genetische Informationen für die Entwicklung von spezifischen Präventionsstrategien sinnvoll und notwendig sind, sind eine Reihe von Kriterien vorzusetzen wie die Kenntnisse über die Beteiligung der genetischen Faktoren an der klinischen Manifestation der Erkrankung, die bereits o.g. Zugänglichkeit der Erkrankung für präventive und therapeutische Maßnahmen, physische und psychosoziale Auswirkungen dieser Maßnahmen und die Akzeptanz dieser Maßnahmen. Diese Kriterien sind bisher für sehr wenige Erkrankungen erfüllt, so dass aufgrund des derzeitigen Erkenntnisstandes der Einfluss der Genetik auf die bevölkerungsbezogene Gesundheitsversorgung als gering eingestuft werden kann.

1.4.2. Pharmakogenetik und Pharmakogenomik

Die Pharmakogenetik und Pharmakogenomik untersucht genetisch bedingte Unterschiede im Stoffwechsel von Medikamenten und Giftstoffen. In den vergangenen zwei Jahren wurden sie als eine erste, möglicherweise ökonomisch attraktive, konkrete Anwendungen der Genomforschung für eine große Gruppe der Bevölkerung diskutiert (z.B. Roses (2002)). Daher sollen sie an dieser Stelle ausführlicher behandelt werden.

Seit langem ist bekannt, dass Arzneimittel bei verschiedenen Menschen unterschiedlich wirken. Wie eine Untersuchung aus den USA ergab, waren 14 der wichtigsten Wirkstoffkategorien bei 20-75% der Patienten unwirksam. Diese Studie wies darauf hin, dass mehr als 100 000 Todesfälle pro Jahr durch unerwünschte Nebenwirkungen verursacht wurden, von denen allerdings wiederum nur wenige auf genetisch bedingte Ursachen zurückzuführen waren (March et al. 2001).

Die Pharmakogenetik ist eine Disziplin, deren Anfänge sich in die 50er Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts zurückdatieren lassen. Motulsky stellte 1957 als erster die Hypothese auf, dass die interindividuellen Unterschiede im Zusammenhang mit speziellen individuellen genetischen Variationen stehen, die zwar keine offensichtlichen

Auswirkungen auf den Phänotyp haben, jedoch die Konsequenz, bei verschiedenen Individuen unterschiedliche Reaktionen auf ein Medikament auszulösen (Motulsky 1957). Der Begriff „Pharmakogenetik“ wurde in Deutschland von dem Genetiker Friedrich Vogel geprägt (Vogel 2001).

Die Pharmakogenomik unterscheidet sich von der Pharmakogenetik darin, dass sie das gesamte Genom oder eine größere Anzahl an Genen untersucht, um auf molekularer Ebene nach Wirkstoffen zu fahnden. Sie nutzt dazu die wachsende Zahl von Datenbanken, insbesondere die SNP- und die HapMap-Datenbank (s.o.), um Gene zu identifizieren, die als mögliche neue Angriffspunkte pharmazeutisch wirksamer Substanzen in Frage kommen. Sie eröffnet damit den Weg zu einer individuell angepassten medikamentösen Therapie – „many drugs for many patients“ (Paul und Roses 2003).

Die Pharmakogenetik hat etwa 40 Jahre lang die biochemischen oder genetischen Varianten einiger weniger Proteine und Gene beschrieben. Heute, vor allem durch die technischen Fortschritte der Humangenomforschung bedingt, ist es möglich, genomweite Variationsprofile individueller pharmakogenetisch relevanter Polymorphismen zu erstellen und die Gesamtheit einzelner Stoffwechselwege zu untersuchen, in denen die Medikamente metabolisiert werden. Es ist vermutlich dieser neue genomweite Untersuchungsansatz der Pharmakogenetik, der eine klare Abgrenzung zu dem Begriff der „Pharmakogenomik“ erschwert.

Obwohl diese Begriffe oftmals synonym verwendet werden, hat sich die Definition durchgesetzt, derzufolge die Pharmakogenetik untersucht, wie sich interindividuelle genetische Variationen auf die Absorption, Metabolisierung und Exkretion pharmazeutisch wirksamer Substanzen bei Patienten, also auf phänotypischer Ebene, auswirken. Sie geht dabei von dem derzeitig bevorzugt verfolgten therapeutischen Paradigma „one drug for many patients“ aus.

Die Pharmakogenetik identifiziert ähnlich wie die Untersuchung krankheitsrelevanter Mutationen die für eine unterschiedliche Reaktion auf Medikamente in Frage kommenden Kandidatengene und die an ihr beteiligten Enzyme. Die assoziierten Polymorphismen der Kandidatengene werden ermittelt und es wird untersucht, wie die

Varianten der Kandidatengene die enzymatischen Reaktionen auf bestimmte Medikamente beeinflussen. Die Anwendung dieser Kenntnisse kann z.B. im Rahmen von klinischen Studien geschehen, in denen Patienten nach einem genetischen Test von der Behandlung mit einem bestimmten Medikament ausgeschlossen werden, weil bei ihnen eine Variante nachgewiesen wurde, die sie für eine Fehlreaktion prädisponiert.

Zahlreiche pharmakogenetisch interessante Varianten konnten bereits untersucht werden (Goldstein et al. 2003).

So besitzt z.B. ein genetischer Polymorphismus im APOE4-Gen einen hohen prädiktiven Wert für den Behandlungserfolg mit dem Medikament Tacrine. Es konnte nachgewiesen werden, dass der Behandlungserfolg bei Patienten mit diesem APOE4-Allel signifikant herabgesetzt war. Lediglich 40 % dieser Patienten sprachen auf die Behandlung an im Vergleich zu 83% bei Patienten ohne diese Variante.

Weit voran geschritten ist die Erprobung von Herceptin, dem ersten monoklonalen menschlichen Antikörper gegen das HER2-Protein, einem Transmembran-Rezeptor für einen Wachstumsfaktor. Herceptin stellt eine effektive Behandlung einer aggressiven Form von Brustkrebs für etwa 25-30% der Patientinnen und Patienten in Aussicht, deren Tumorzellen eine Überexpression des HER2-Proteins aufweisen (Slamon et al. 2001). Voraussetzung für eine gezielte Behandlung ist ein Test, der diese Überexpression bei den Erkrankten nachweist.

Die Erwartungen und Investitionen in pharmakogenetische Forschungsprojekte sind hoch. So erhalten derzeit bereits Pharmakonzerne die EU-Zulassung für diagnostische Gentests auf Chip-Basis zur Verträglichkeit von Medikamenten.¹⁴

Aus Sicht der Humangenetik stellt Wolfram Henn fest:

„Aus der Perspektive von Public Health zählen das an Genomvarianten orientierte drug design und insbesondere die individualisierte Pharmakotherapie zweifellos zu den aussichtsreichsten mittelfristigen Perspektiven der Genetik. Aus ethisch-rechtlicher Sicht ist zu letzterer anzumerken, dass eine von einer klinisch definierten Therapieindikation ausgehende und nur auf die individuelle Therapieplanung ausgerichtete Genotypisierung zentrale Problemfelder

¹⁴ Z.B. Roche Diagnostics [http://www.roche-diagnostics.com/press_lounge/press_releases/archive/2004_09_01.html] 14.09.2004

genetischer Diagnostik wie Prädiktivität und Diskriminierungsgefahr kaum berührt und daher auch in dieser Hinsicht günstige Perspektiven zu bieten scheint“ (Henn 2004).

Dennoch werden erst wenige Tests in der klinischen Praxis eingesetzt (Frueh 2003). Eine Reihe von Arbeitsgruppen und Übersichtsstudien haben verschiedene Ursachen dafür identifiziert:

- Die Vorhersage der Reaktion auf einen Wirkstoff ist bisher noch nicht in genügendem Umfang möglich, da beeinflussende Parameter z.T. noch nicht bekannt sind oder kaum untersucht wurden. Wie Goldstein et al. (2003) feststellen, konzentriert sich die Mehrzahl der Studien auf die Untersuchung von Genen, die als Ziel für die Reaktion von Wirkstoffen bekannt sind oder in Frage kommen. Mit dem Einfluss von Transportproteinen auf die Wirkung von Medikamenten beschäftigen sich lediglich wenige Studien, obwohl sie einen wichtigen Baustein in der Wirkungskette von Medikamenten darstellen. Wenig berücksichtigt wurde in den von Goldstein et al. ausgewerteten Studien auch die Untersuchung der Wechselwirkung zwischen Polymorphismen verschiedener an der Umsetzung von Wirkstoffen beteiligter Gene, da man sich vornehmlich auf die Untersuchung von spezifischen Polymorphismen einzelner Kandidatengene konzentrierte. Weiterhin kritisieren sie den geringen Umfang an Patientendaten, die vielen Studien zugrunde gelegt wurden, und die daher keine zuverlässigen Ergebnisse lieferten.
- Zahlreiche Biotechnologie-Firmen bieten zwar Tools zur Identifizierung von genetischen Varianten bei Patienten an. Doch es fehlen die für die klinische Anwendung notwendige Validierung und Regulierung dieser Verfahren. Goldstein et al. weisen auf die Notwendigkeit hin, für die Validierung pharmakogenetischer Tests Studien an großen, gut charakterisierten Patientenkohorten durchführen zu können, wie sie z.B. in Island möglich sind (Goldstein et al. ebd.).
- Trotz eines pharmakogenetischen Tests sind Arzneimittelnebenwirkungen nicht auszuschließen. Wie van Aken et al. am Beispiel Thiopurin-Methyl-Transferase (TPMT) feststellen, sind 78% der Arzneimittelnebenwirkungen nicht auf einen TPMT-Polymorphismus zurückzuführen (van Aken et al. 2003). Eine Verkürzung klinischer Studien birgt daher die Gefahr, dass Nebenwirkungen, die nicht auf genetische

Ursachen zurückzuführen sind, übersehen werden (Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2003).

- Da es an Kenntnissen in Genetik und speziell an Wissen über die Aussage pharmakogenetischer Tests fehlt, lehnen einige Ärzte ebenso wie Patienten diese Tests ab (Frueh 2003).

Die Markteinführung pharmakogenetischer Tests hängt nicht nur von seiner Sicherheit und Zuverlässigkeit ab, sondern ebenso von seinem Preis und von der Kostenerstattung durch die Kostenträger.

Genetische Suszeptibilitäts-Tests sind für die Pharmaindustrie aus mehreren Gründen interessant: Die Kosten für die Entwicklung neuer Medikamente könnten reduziert werden, indem Probanden und Patienten für die Phase I und Phase II-Prüfung mittels dieser Tests ausgewählt werden, und so sehr teure Fehlschläge in der klinischen Phase III der Zulassungsprüfung vermieden werden. Bei einer früheren Prüfung „durchgefallene“ Medikamente könnten reaktiviert werden, wenn sich die Wirksamkeit für eine kleine Gruppe von Patienten pharmakogenetisch nachweisen ließe. „Alte“, patenschutzfreie Medikamente könnten durch eine neue pharmakogenetisch beschriebene Wirkung „wiederbelebt“ und die Entwicklung von Medikamenten für kleine Patientengruppen vereinfacht werden.

Durch eine gezielte Auswahl von auf den Patienten zugeschnittenen Medikamenten werden Einsparungen im Gesundheitswesen erwartet. Die Ausgaben für unwirksame Medikamente könnten herabgesetzt und die Dosis der Medikamente reduziert werden.

Andererseits wäre damit verbunden, dass zunehmend mehr Medikamente in die Gruppe der „Orphan Drugs“ fielen (European Parliament 1999).¹⁵

Die großen Pharmafirmen stehen, so stellt Frueh in seiner Analyse fest, der Strategie einer „personalised medicine“ eher skeptisch gegenüber, da sie ihrem bisherigen Konzept der „Blockbusters“ widerspricht (Frueh 2003). Der wirtschaftliche Erfolg der Firmen beruht zumeist auf der Produktion weniger Medikamente für eine möglichst

¹⁵ Wann ein Medikament den Status eines „Orphan Drug“ erhält, ist in verschiedenen Ländern unterschiedlich geregelt. Die Europäische Union schlägt vor, den Status an die Prävalenz der zu behandelnden Krankheit zu binden, und hat den Grenzwert für die Einstufung auf 5/10 000 festgelegt. (S Europäisches Amtsblatt 22.6.1999, Beschluss L 155/1[http://europa.eu.int/eur-lex/pri/de/oj/dat/1999/l_155/l_15519990622de00010005.pdf] 14.09.2004

große Zahl von Patienten. Die Frage der Wirtschaftlichkeit der Produktion von Medikamenten für eine relativ kleine Anzahl von Patienten scheint dagegen noch nicht ausreichend geklärt zu sein (Deutscher Bundestag 2000).

Nach den bisherigen Erfahrungen werden Pharmafirmen zur Finanzierung dieser seltenen Medikamente verstärkt öffentliche Fördermittel für die Entwicklung beantragen oder über entsprechend hohe Preise die Kosten amortisieren.

1.4.3. Genetische Tests

Eine wesentliche Aufgabe der öffentlichen Gesundheitsversorgung in Bezug auf die Genetik könnte darin bestehen, in der Bevölkerung oder in Bevölkerungsgruppen die Verteilung genetischer Suszeptibilitäten für chronische Erkrankungen oder für pharmakogenetisch relevante Reaktionen zu untersuchen, um darauf aufbauend gruppenspezifische Strategien zur Prävention bzw. Therapien zu entwickeln.

Seitdem mit den Methoden der Genomforschung genetische Mutationen für in der Bevölkerung häufig auftretende chronische Erkrankungen entdeckt und die Einflüsse von Umweltfaktoren auf diese genetischen Dispositionen untersucht und besser verstanden werden, wird der Einsatz prädiktiver Tests auf der Ebene der Bevölkerung diskutiert. Mit einem Screening auf genetisch bedingte Suszeptibilitäten für weit verbreitete Krankheiten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes oder Krebs könnten Risikogruppen identifiziert werden, um ihnen gezielte präventive Maßnahmen wie z.B. Diät- oder Bewegungsprogramme, engmaschige Untersuchungen zur Früherkennung oder eine vorbeugende Verabreichung von Medikamenten anzubieten (Khoury et al. 2003b).

Welche Anforderungen an genetische Tests zum Screening der Bevölkerung zu stellen sind, bzw. für welche bevölkerungsbezogenen Fragestellungen genetische Tests eingesetzt werden könnten, soll in den folgenden Abschnitten diskutiert werden.

1.4.3.1. Definitionen

1.4.3.1.1. Genetischer Test

Unter einem genetischen Test bzw. einer genetischen Diagnostik wird häufig die Analyse von krankheitsrelevanten DNA-Sequenzen verstanden. Die genetische Diagnostik umfasst jedoch ein breiteres methodisches und Anwendungs-Spektrum.

Nach einer Definition von Holtzman und Watson ist ein genetischer Test die Analyse menschlicher DNA, RNA, Chromosomen, Eiweiße und bestimmter Stoffwechselprodukte zur Detektion erblich bedingter krankheitsrelevanter Genotypen, Mutationen, Karyotypen oder Phänotypen für klinische Zwecke. Solche klinischen Zwecke umfassen die Vorhersage von Krankheitsrisiken, die Identifizierung von Überträgern sowie die pränatale und klinische Diagnose und Prognose (Holtzman und Watson 1998).

Biochemische Testverfahren werden seit langem beim Neugeborenen Screening (z.B. Test auf Hypothyreose und Phenylketonurie) und im arbeitsmedizinischen Bereich angewendet. In der klinischen Humangenetik werden in Deutschland seit Beginn der 1970er Jahre genetische Tests angeboten. Zunächst wurden Untersuchungen auf karyotypische und biochemische Aberrationen durchgeführt. Mit der Entwicklung molekulargenetischer Methoden und der wachsenden Zahl auf DNA-Ebene identifizierter krankheitsassoziierter Veränderungen trat die molekulargenetische Diagnostik in den Vordergrund (Henn 2004).

Im Hinblick auf die Verbreitung von Erkrankungen in der Bevölkerung sind vor allem diejenigen genetischen Mutationen von Interesse, die einen Beitrag zu den in der Bevölkerung verbreiteten chronischen Krankheiten leisten (Bell 1998). Genetische Tests können einen Beitrag dazu leisten, das Risiko, mit der eine bestimmte Erkrankung auftritt, zu bestimmen.

In der Definition genetischer Tests des *National Health and Medical Research Council* wird je nach Penetranz der betreffenden Mutation unterschieden zwischen *präsymptomatischen*, *prädiktiven* und *Suszeptibilitäts*-Tests.

Die Wahl der Bezeichnung hängt ab von der Höhe der Suszeptibilität und davon, ob die Erkrankung auf monogene oder multifaktorielle Ursachen zurückzuführen ist. In der Praxis kann die Suszeptibilität von 0% bis nahezu 100% reichen. Darüber hinaus ist, wie bereits an anderer Stelle erläutert, eine Abgrenzung zwischen monogenen und

polygenen multifaktoriellen Erkrankungen obsolet, je mehr die Erkenntnisse über die Krankheitsursachen zunehmen (National Health and Medical Research Council 2000).¹⁶

1.4.3.1.2. Prädiktive Tests

Diese Tests werden an Patienten durchgeführt, ohne dass Symptome einer Erkrankung vorliegen, und dienen dem Nachweis einer spezifischen genetischen Mutation. Wird die Mutation, die mit einer bestimmten Krankheit assoziiert wird, nachgewiesen, treten mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit – nicht jedoch mit 100%iger Sicherheit – im Verlauf des weiteren Lebens Symptome dieser Krankheit auf. Beispiele für einen prädiktiven Tests sind der BRCA-1- und -2-Test für Brustkrebs und die Tests für Mutationen von MLH1 und MSH2, die mit einem hohen Risiko für Darmkrebs assoziiert sind.¹⁷

1.4.3.1.3. Suszeptibilitätstests

Diese Tests weisen Allele nach, die neben anderen Risikofaktoren einen Beitrag dazu leisten, im Verlauf des weiteren Lebens Symptome einer bestimmten Krankheit zu entwickeln.

Zwei Anwendungen prädiktiver Diagnostik bzw. von Suszeptibilitätstests verfolgen besondere Ziele:

- Pharmakogenetische Tests:

Pharmakogenetische Untersuchungen dienen dem Erkennen von speziellen Reaktionen des Organismus auf Medikamente oder anderen chemischen Stoffen (einschließlich Nahrungsmitteln oder Noxen der Umwelt oder am Arbeitsplatz) (Harrison et al. 2004).

- Untersuchungen auf überdurchschnittliche Krankheitsresistenzen:

Einige Allele sind bekannt, die auf einen genetisch bedingten Schutz vor Krankheiten oder auf besondere körperliche Leistungsfähigkeit hinweisen wie z. B. das APOE2-Allel für ein vermindertes Risiko für Alzheimer oder das ACE1-

¹⁶ Andere Autoren unterscheiden innerhalb der prädiktiven Tests zwischen „prädiktiv-deterministisch“, wenn die Aussagewahrscheinlichkeit nahezu 100% beträgt, und „prädiktiv-probabilistisch“ bei einer geringeren Wahrscheinlichkeit (Ethikbeirat des BMG 2000).

¹⁷ Ein *präsymptomatischer* genetischer Test weist in der Regel eine Mutation mit nahezu vollständiger Penetranz nach wie etwa bei der Chorea Huntington. Erkrankungen, die auf einer solchen monogenen Mutation beruhen, sind in der Bevölkerung selten und sind daher für ein bevölkerungsweites Screening nicht von Interesse.

Allel für eine besondere körperliche Ausdauer. Das Wissen hierüber ist allerdings noch sehr begrenzt und der Übergang zwischen Krankheitsbezug und –bedeutung für die Lebensgestaltung fließend (Bundesärztekammer 2003).

1.4.3.1.4. Genetisches Screening

„Genetisches Screening“ wurde 1975 definiert als die bevölkerungsweite Suche nach Personen mit einem bestimmten Genotyp, der 1) bereits mit einer Krankheit assoziiert ist oder für eine Krankheit prädisponiert, 2) bei den Nachkommen zu einer Erkrankung führen kann oder 3) zu Veränderungen führen kann, die bisher nicht mit einer Krankheit in Verbindung gebracht werden können (Committee for the Study of Inborn Errors 1975).

Eine neuere Definition wird von der *European Society of Human Genetics* (ESHG) vorgeschlagen: Genetische Screenings dienen der frühzeitigen, systematischen Suche nach bzw. dem Ausschluss einer genetisch bedingten Erkrankung, einer Prädisposition für eine solche Erkrankung oder dazu zu erkennen, ob eine Person Träger einer Prädisposition ist, die bei den Nachkommen eine Erkrankung verursachen kann.

Die Zielgruppe eines Screening-Tests ist die asymptomatische Gesamtbevölkerung oder eine Bevölkerungsgruppe mit einem erhöhten genetischen Risiko für eine bestimmte Erkrankung (European Society of Human Genetics 2000). Die Gruppe kann nach epidemiologischen Kriterien ausgewählt werden wie z.B. nach Geschlecht, Alter, ethnischer Zugehörigkeit oder geografischem Ursprung (National Health and Medical Research Council 2000). Inbegriffen sind ebenfalls Screening von ungeborenen Kindern, Screening von Neugeborenen und Carrier-Screening (Holtzman und Watson 1998).

Das Screening dient in der Regel nicht der Diagnostik, sondern ist ein Suchtest, an den sich nach einem positiven Test weitere Untersuchungsmaßnahmen anschließen bzw. weitere Risikofaktoren bestimmt werden. Sie dienen dazu festzustellen, ob die betreffende Krankheit vorliegt, oder dazu, das geschätzte individuelle Risiko weiter zu spezifizieren (Brand 1999).

In Abhängigkeit des so ermittelten Risikolevels können gezielt weitere Maßnahmen zur Verhinderung der Manifestation der Krankheit oder zur Milderung der Spätfolgen angeboten werden (Marteau und Kinmonth 2002).

Ein Screening kann eine Form der „Sekundärprävention“ sein, wenn es darauf zielt, das Fortschreiten einer Krankheit in präsymptomatischen Individuen zu verhindern, indem ihnen in einem frühen Stadium der Erkrankung eine effektivere Behandlungsmöglichkeit angeboten wird (z.B. das Neugeborenencreening auf Phenylketonurie). Es kann aber auch als „Primärprävention“ der Identifizierung von Risikofaktoren für z.B. eine multifaktoriell bedingte Erkrankung dienen oder der Identifizierung des Carrierstatus z.B. für die Cystische Fibrose, die β -Thalassämie oder die Tai-Sachs-Krankheit.

1.5. Relevanz genetischer Tests für die Bevölkerung

Die Zahl der genetischen Tests steigt ständig. Derzeit sind etwa 1100 genetische Tests verfügbar. Im Rahmen der klinischen Praxis werden Tests für etwa 500 genetisch bedingte Erkrankungen angeboten. Darüber hinaus werden weitere Tests für Forschungszwecke angewendet.¹⁸

Es bestehen jedoch Zweifel an der Effektivität genetischer Tests für genetische Polymorphismen, die mit einer multifaktoriell bedingten Erkrankung assoziiert sind, in Bezug auf die bevölkerungsbezogene Prävention und Versorgungsplanung. Ob und für welche komplexen, multifaktoriellen Erkrankungen ein Screening sinnvoll ist, ist derzeit umstritten. Aufgrund der unvollständigen Penetranz der beteiligten genetischen Mutationen und ihres, bezogen auf die Gesamtbevölkerung, geringen Beitrags zu einem Krankheitsrisiko stellen einige Autoren Tests für genetische Suszeptibilitäten grundsätzlich in Frage (z. B. Holtzman und Marteau 2000). Dennoch ist zu erwarten, dass der Anteil derjenigen in der Bevölkerung wächst, bei denen diese Tests angewendet werden.

Verschiedene Gesichtspunkte, die bei der Entscheidung darüber, ob ein bevölkerungsweites Screening effektiv und sinnvoll ist, sollen im Folgenden diskutiert werden.

¹⁸ Eine aktuelle Liste angebotener Gentests ist abrufbar unter www.genetests.org. *GeneTest* ist eine über das Internet zugängliche Datenbank genetischer Laboratorien, die genetische Tests anbieten. Die *GeneTest*-Datenbank enthält Tests für ein breites Spektrum erblich bedingter, von hochpenetranten Mutationen verursachter Erkrankungen, wie z.B. der Chorea Huntington, bis zu Krankheiten, bei denen genetische Suszeptibilitäten vermutet werden, ihr Beitrag zu der Erkrankung jedoch noch ungeklärt ist, wie z.B. die Schizophrenie.

1.5.1. Screening

Eine Arbeitsgruppe um Paula Yoon hat die verfügbaren genetischen Tests hinsichtlich ihrer Verwendung für bevölkerungsrelevante Fragestellungen untersucht. Dazu wurden zum einen die Tests untersucht, die bereits für ein Populationsscreening eingesetzt werden, wie z.B. das Neugeborenen-Screening auf Phenylketonurie oder ein Screening auf krankheitsassoziierte Allele mit erhöhter Prävalenz in bestimmten ethnischen Subgruppen.¹⁹ Als weiteres Kriterium für die Bevölkerungsrelevanz eines Tests wurde die Häufigkeit der Krankheit in der Bevölkerung zu Grunde gelegt. Dabei galten als „häufige Erkrankungen“ diejenigen mit einer Prävalenz $>1/2\ 000$.

Diesen Kriterien folgend wurden ca. 10 % der derzeit verfügbaren Tests als bevölkerungsrelevant eingestuft. Dazu gehören Tests für Allele, die an den multifaktoriell bedingten Erkrankungen wie Brustkrebs (BRCA1 und 2), Herz-Kranzgefäßerkrankung (ACE), Diabetes mellitus (GPD2 und weitere), Faktor-V-Leiden-Thrombophilie (F5), familiärer Darmkrebs (APC) und Hämochromatose (HFE) beteiligt sind.

Nach Einschätzung von Yoon wird mit zunehmender Kenntnis weiterer krankheitsassoziiierter genetischer Varianten die Zahl der für einen Test in Frage kommenden Personen steigen. Ein Blick auf die Tests, die für Forschungsfragen entwickelt worden sind, lässt darauf schließen, dass genetische Tests für in der Bevölkerung verbreitete Krankheiten zukünftig weiter an Bedeutung gewinnen werden (Yoon 2001).

Da die getesteten Personen vor allem bei einem Test auf genetische Suszeptibilitäten in der Regel keine Erfahrungen mit genetisch bedingten Erkrankungen haben, kann die Mitteilung, dass sie eine genetische Prädisposition für eine bestimmte Erkrankung tragen, psychosoziale Belastungen zur Folge haben. Daher besteht unter Genetikern Einigkeit darin, prädiktive Tests und ein bevölkerungsweites prädiktives genetisches Screening an besondere Anforderungen zu binden, vor allem an eine kompetente

¹⁹ „Bevölkerungs-Screening“ wurde definiert als die Anwendung eines Tests bei, die einer definierten Sub-Gruppe angehören (Alter, Ethnizität) und keine klinischen Anzeichen der Krankheit aufweisen. Dazu gehören z.B. das Neugeborenen-Screening auf Phenylketonurie oder das Carrier-Screening auf Cystische Fibrose. Nicht dazu zählt Yoon präsymptomatische Tests bei familiär vorbelasteten Personen (z.B. Chorea Huntington).

Aufklärung und Kommunikation über genetische Risiken sowie an die Effektivität des Tests. Zahlreiche Arbeitsgruppen haben qualitätssichernde Kriterien entwickelt, um die angemessene Anwendung eines Tests sicherzustellen und um unerwünschte Folgen für die Testteilnehmer zu vermeiden.²⁰

1.5.1.1 Qualität prädiktiver genetischer Tests

Wegweisend für die Festlegung von Kriterien für die Durchführung genetischer Tests sind die fünf folgenden Empfehlungen, die bereits 1997 von der Task Force on Genetic Testing erarbeitet wurden (Holtzman und Watson 1998):²¹

1. Es muss bekannt sein, mit welcher **Erkrankung** der bzw. die entsprechenden **Genotypen assoziiert** sind.

Mit wissenschaftlichen, zuverlässigen Methoden muss nachgewiesen worden sein, dass die getesteten Gene, Polymorphismen, Marker oder Kandidaten-Gene mit der Krankheit assoziiert sind.

2. Die **analytische Validität** eines Tests muss gewährleistet sein.

Die analytische Sensitivität und Spezifität ist Kennzeichen der Testprozedur und unabhängig von der Häufigkeit der Krankheit in der Bevölkerung, in der getestet wird. Sie beschreibt die Zuverlässigkeit des Testverfahrens bzw. die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse.

3. Die **klinische Validität** eines Tests muss bestimmten Anforderungen gerecht werden. Die für die klinische Validität ausschlaggebenden Faktoren sind (s. auch: Bundesärztekammer 2003):

- die klinische Sensitivität: Anteil Testpositiver unter allen Betroffenen
- die klinische Spezifität: Anteil Testnegativer unter allen Nichtbetroffenen
- der positive prädiktive Wert: Anteil Betroffener unter den Testpositiven
- der negative prädiktive Wert: Anteil Nichtbetroffener unter den Testnegativen

²⁰ S. dazu unter anderem: Nuffield Council on Bioethics (1993); Holtzman und Watson (1998); European Society of Human Genetics (2000); National Health and Medical Research Council (2000); Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing (2000); Centers for Disease Control (2004). Eine Übersicht vermitteln Wilfond und Thomson (2000).

²¹ S. auch Henn (2004)

Die klinische Sensitivität und Spezifität sowie der prädiktive Wert eines Tests sind abhängig von der Prävalenz der Krankheit in der zu untersuchenden Bevölkerung (Brand 1999). Bei einer seltenen Krankheit ergibt der Test häufiger falsch positive Ergebnisse als bei einer häufigen Erkrankung bzw. werden Betroffene mit einem genetischen Risiko für die getestete Erkrankung nicht identifiziert.

Der prädiktive Wert eines Tests wird beeinflusst durch die genetische Heterogenität und Penetranz.

Insbesondere multifaktorielle Erkrankungen können durch Beteiligung unterschiedlicher Gene (Locus-Heterogenität) oder durch verschiedene Allele eines Gens verursacht werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass alle an einer komplexen Erkrankung beteiligten Allele identifiziert werden können, hängt ab von der Zahl der an ihr beteiligten Allele. Ist der Anteil der identifizierten Allele der an der Erkrankung beteiligten Polymorphismen gering, wirkt sich dieses negativ auf die klinische Sensitivität aus.

Die Penetranz kennzeichnet die Wahrscheinlichkeit, mit der sich phänotypische Krankheitsmerkmale entwickeln, wenn ein entsprechender Genotyp vorliegt. Bei den multifaktoriellen Erkrankungen ist die Penetranz mehr oder weniger unvollständig.

Der prädiktive Wert eines Tests hängt darüber hinaus davon ab, in welchen ethnischen Gruppen der Test verwendet wird. Ethnische Unterschiede können bei der Frequenz und der Penetranz der mit der Krankheit assoziierten Allele auftreten. Daher ist die Sensitivität eines Tests nur bedingt von einer ethnischen Gruppe auf andere Ethnien übertragbar.

Um die Anforderungen an die klinische Validität sicherzustellen, müssen daher die Allelfrequenzen der Variante und ihre Penetranz in der Zielpopulation bekannt sein.

4. Es muss bekannt sein, welche **präventiven Maßnahmen** die Manifestationswahrscheinlichkeit der Krankheit beeinflussen.

Die Entwicklung prädiktiver genetischer Tests geht nicht immer einher mit der Entwicklung präventiver oder therapeutischer Maßnahmen. Dadurch wird der Nutzen prädiktiver Tests begrenzt und die Akzeptanz dieser Tests gemindert.

5. Untersuchungen und Daten über **Risiken und Nutzen** positiver und negativer Testergebnisse müssen zur Verfügung stehen.

Die Auswirkungen sowohl positiver als auch negativer Testergebnisse auf die Betroffenen hängt von zahlreichen Faktoren ab, z.B. von den Möglichkeiten zur Prävention und Therapie der Erkrankung, der Vermittlung der medizinisch relevanten Informationen, der Kommunikation des Testergebnisses und den Erfahrungen mit der Krankheit in einer Familie.

Bevor ein genetischer Test in die Praxis eingeführt wird, ist es erforderlich, Daten über die Auswirkungen positiver wie negativer Testergebnisse zu sammeln, um die Risiken und den Nutzen eines Tests bewerten zu können.

1.5.1.2. Kriterien nach Wilson und Jungner

Für die Beurteilung, wann ein Screening sinnvoll ist, werden bisher international zehn Kriterien von Wilson und Jungner aus dem Jahre 1968 zugrunde gelegt (Wilson und Jungner 1968). Diese Kriterien wurden in der Folgezeit immer wieder leicht modifiziert. So nennen Brindle und Fahey folgende Kriterien (Brindle und Fahey 2002):

1. Die Erkrankung, die getestet werden soll, stellt ein erhebliches Gesundheitsproblem dar
2. Der Verlauf der Krankheit ist bekannt
3. Es gibt ein frühzeitig erkennbares Stadium der Krankheit
4. Die Behandlung in einem frühen Stadium hat deutliche Vorteile gegenüber einer Behandlung in einem späteren Stadium
5. Es muss ein angemessener Test zur Detektion eines Frühstadiums vorhanden sein
6. Der Test muss akzeptabel sein
7. Intervalle zur Wiederholung des Tests müssen festgelegt sein
8. Angemessene Angebote für den durch das Screening anfallenden zusätzlichen Bedarf an klinischer Versorgung müssen zur Verfügung stehen
9. Die physiologischen und psychologischen Risiken müssen geringer sein als der Nutzen
10. Die Kosten müssen mit dem Nutzen in einem angemessenen Verhältnis stehen.

Die Kriterien von Wilson und Jungner wurden zu einer Zeit entwickelt, als ein Screening vor allem der Entdeckung von Frühstadien einer chronischen Erkrankung

diente. Mit der Einführung genetischer prädiktiver Tests z.B. für Krebs steht heute eine neue Methode zur Verfügung, die nicht mehr auf der Früherkennung durch biochemisch oder physikalisch nachweisbare Krankheitsmerkmale beruht, wie z.B. einer Erhöhung des Blutdrucks oder der Cholesterinkonzentration im Blut, sondern genetische Suszeptibilitäten nachweist. Ein genetisches Screening kann somit den Zeitpunkt der Detektion von Krankheitsrisiken zeitlich vorverlegen. Dadurch erweitern sich die Interventionsmöglichkeiten, die einem positiv getesteten Individuum angeboten werden können. Das prädiktive Screening ermöglicht eine frühzeitig erfolgende Beratung, um identifizierte Risikopersonen über individuelle Risikofaktoren aufzuklären mit dem Ziel, durch Modifikation von Risikofaktoren den Ausbruch der Krankheit zu vermeiden oder zu verzögern. Identifizierten Hochrisikogruppen kann eine engmaschige Überwachung des Gesundheitsstatus sowie eine medikamentöse oder chirurgische Prophylaxe, wie z.B. bei Brust- oder Ovarialkrebs, angeboten werden (Goel 2001).

Inwieweit die Wilson-Jungner-Kriterien (WJ) den neuen Erkenntnissen der Genetik gerecht werden, wurde unter anderem im Rahmen eines vom kanadischen *Institute of Health Research* geförderten Workshops diskutiert.²²

Die Teilnehmer des Workshops bestätigten im Wesentlichen diese Kriterien, schlugen jedoch einige Ergänzungen vor. Vor allem wurde die Notwendigkeit hervorgehoben, jedes einzelne Kriterium auf seine ethische, rechtliche und soziale Dimension zu untersuchen. Weitere Ergänzungen bestanden in der Forderung, die Bevölkerungsgruppe, in der ein Screening durchgeführt werden soll, anhand des betreffenden Risikos zu identifizieren. Darüber hinaus sollten neben klinischen Versorgungsangeboten (s.o. (WJ 8)) Angebote für eine angemessene Überwachung, Vorbeugung, Information und Erziehung sowie für Beratung und soziale Unterstützung verfügbar sein. Die Nutzen-Risiko-Abwägung eines Screenings sollte neben körperlichen und psychologischen Aspekten mögliche soziale Folgen einbeziehen (WJ 9).

Neben den Kosten für die Technologie eines Tests (WJ 10) kommen demzufolge weitere Anforderungen auf das Gesundheitssystem zu: Bereitstellung angemessener und erreichbarer Screening-Einrichtungen für die gesamte Bevölkerung, Verfahren zur Sicherstellung von Aufklärung, Informed Consent, Vertraulichkeit, Datenschutz und zur

²² Crossroads Symposium, Toronto, November 1999

Vermeidung von Diskriminierung sowohl für Teilnehmer als auch für diejenigen, die sich nicht an dem Screening-Programm beteiligen.²³

Anhand derartiger, erweiterter Kriterien wurde diskutiert, ob ein bevölkerungswieites prädiktives genetisches Screening für Darmkrebskrankungen sinnvoll sei.

Obwohl der Darmkrebs zu den in der Bevölkerung häufigen Erkrankungen zählt (WJ 1), der Krankheitsverlauf zumindest teilweise bekannt ist (WJ 2), Tests für die wesentlichen krankheitsassoziierten genetischen Mutationen verfügbar und Daten aus Familienstudien vorliegen (WJ 5), wird ein bevölkerungswieites Screening zum aktuellen Zeitpunkt nicht empfohlen. Die Arbeitsgruppe stellte fest, dass wesentliche, für eine praktische Durchführung notwendige Voraussetzungen bisher nicht erfüllt werden:

- Es fehlt die Akzeptanz in der Bevölkerung.
- Es fehlen die für die Information, Beratung und Unterstützung der Bevölkerung notwendigen Angebote und Einrichtungen.
- Es fehlen Untersuchungen über den körperlichen, psychologischen und sozialen Nutzen.
- Es fehlen Untersuchungen über Kosten-Nutzen-Relationen unter ökonomischen, psychologischen und medizinischen Aspekten.
- Es fehlen Einrichtungen, um ein bevölkerungswieites Screening durchzuführen.
- Verfahren zur Gewährleistung der Vertraulichkeit und Vermeidung von Diskriminierung sind bisher nicht (ausreichend) etabliert.

Daher fordern weitere Autoren hinsichtlich der Implementierung genetischer Screeningverfahren, die Kriterien von Wilson und Jungner durch die umfassende und systematische Bewertungsmethode „Health Technology Assessment“ (HTA) zu ersetzen bzw. die Kriterien zu modifizieren und die Veränderungen in ein derartiges HTA einfließen zu lassen (Brand 1999). Dass dieses möglich ist, konnte zwischenzeitlich neben Kanada auch für Deutschland gezeigt werden (Droste und Brand 2001).

²³ Einen Überblick über Untersuchungen ökonomischer Aspekte der Bereitstellung von Angeboten zur genetischen Krebsberatung vermittelt z.B. die Arbeit von Griffith et al. (2004).

1.5.1.3. Fazit

Der Zusammenhang zwischen einer genetischen Disposition und der Krankheitsmanifestation ist für die *monogen bedingten* Erkrankungen in den meisten Fällen bekannt. Ein genetischer Test erlaubt eine zuverlässige Vorhersage über das Eintreten der betreffenden Erkrankung. In Bezug auf die *multifaktoriell bedingten* Erkrankungen bestehen jedoch z.T. erhebliche Wissensdefizite hinsichtlich der individuellen Risikoabschätzung aufgrund einzelner getesteter genetischer Parameter. Allele für multifaktoriell bedingte Erkrankungen können zwar in bestimmten Fällen einen erheblichen Beitrag zu einer Erkrankung leisten. Auf die Bevölkerung bezogen sind sie jedoch selten.

Tests vor allem für genetische Suszeptibilitäten lassen nur begrenzte Aussagen über das individuelle Erkrankungsrisiko zu, denn ein negatives Testergebnis schließt eine spätere Erkrankung nicht aus; umgekehrt bedeutet ein positives Testergebnis auch nicht zwangsläufig das Eintreten einer Erkrankung. Der prädiktive Wert eines genetischen Tests ist im Rahmen eines Bevölkerungsscreenings daher gering (Holtzman und Marteau 2000).

Der Verlauf der meisten Erkrankungen, die Abhängigkeit der Penetranz von verschiedenen Faktoren wie z.B. dem Alter oder der Zugehörigkeit zu einer ethnischen oder kulturellen Gruppe, die optimale Versorgung symptomfreier testpositiver Personen sowie die psychosozialen Folgen eines genetischen Tests sind bisher nicht ausreichend untersucht.

Übereinstimmend kommen verschiedene Autoren zu dem Schluss, dass bevölkerungsweite genetische Suszeptibilitäts-Screenings für komplexe Erkrankungen derzeit nicht sinnvoll sind (Shickle und Chadwick 1994; Holtzman und Marteau ebd.; Khoury et al. 2003b; Henn 2004). Aufgrund der Komplexität der Genetik der chronischen, in der Bevölkerung häufigen Erkrankungen bestehen seitens einiger Autoren derzeit Zweifel, ob eine individuelle Risikovorhersage jemals möglich sein wird (Brindle und Fahey 2002).

Andere verbinden mit der Weiterentwicklung der neuen Technologien, vor allem der Microarray-Technik und der Bioinformatik, sowie mit der Durchführung umfangreicher genetisch-epidemiologischer Untersuchungen die Hoffnung, komplexe

Zusammenhänge aufzuklären und für die Anwendung z.B. genetischer Tests nutzbar zu machen (Omenn 2000).

1.5.2. Gentests im Rahmen genetischer Forschung

Wie in den vorangegangenen Abschnitten dargelegt wurde, bestehen bisher z.T. erhebliche Wissensdefizite darüber, welchen Beitrag einzelne genetische Mutationen zu der Manifestation einer multifaktoriell bedingten Erkrankung oder zu der Metabolisierung z.B. pharmazeutisch wirksamer Substanzen leisten. Daher ist eine unmittelbar medizinisch relevante Anwendung genetischer Tests für in der Bevölkerung verbreitete Krankheiten in Form eines Populationsscreenings in naher Zukunft nicht zu erwarten. Dennoch gewinnt die Untersuchung genetischer Varianten und ihres Einflusses auf die Gesundheit zunehmend an Bedeutung in der Medizin.

Im Rahmen einer sog. „individualisierten Medizin“ wurden erste Modelle für individuelle Präventions- bzw. Früherkennungsstrategien entwickelt, die auf dem Einsatz genetischer Tests zur Vorhersage von zukünftigen Krankheitsrisiken bei asymptomatischen Personen beruhen. Pharmakogenetik und Pharmakogenomik versprechen individuelle Medikation und gezielte Therapie auf der Basis genetischer Varianten (Gwinn und Khoury 2003).

Auch in Public Health wächst das Interesse, die Erkenntnisse der Genetik zur Vorhersage und Prävention von Krankheiten zu nutzen (Khoury 1999). Wie Khoury et al. vermuten, könnte die rapide steigende Zahl von Forschungsberichten über die Entdeckung krankheitsassoziierter Gene dazu führen, zunehmend Tests zu entwickeln und über kommerzielle Anbieter zur Verfügung zu stellen, bevor die Ergebnisse der Forschung ausreichend validiert wurden (Khoury et al. 2003b). Daher besteht ein erheblicher Bedarf an wissenschaftlicher Evaluation genetischer Tests, bevor sie innerhalb dieser Anwendungsbereiche eingesetzt werden.

Die für die Verbesserung des Aussagewertes genetischer Suszeptibilitäts-Tests notwendigen Daten werden im Rahmen genetisch-epidemiologischer Untersuchungen gewonnen werden. Dazu werden bereits genetische Tests in möglichst umfangreichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt und mit anderen gesundheitsbezogenen Aufzeichnungen und Angaben über das individuelle gesundheitsrelevante Verhalten

kombiniert. Durch die Teilnahme an diesen Forschungen wird sich künftig ein wachsender Teil der Bevölkerung mit Fragen auseinandersetzen müssen, die mit genetischen Tests in Zusammenhang stehen.

1.5.3. Genetisch-epidemiologische Forschung

Bei der Charakterisierung genetischer Effekte und ihrer Bedeutung für den Ausbruch und den Verlauf von Krankheiten kommt der genetischen Epidemiologie eine zentrale Rolle zu.

Die Epidemiologie wird als zentrale Wissenschaft innerhalb von Public Health betrachtet. Sie diente ursprünglich zur Untersuchung und Kontrolle von Infektionskrankheiten. Sie hat sich jedoch zu einer Wissenschaft weiterentwickelt, die ein umfangreiches Methodenspektrum zur Verfügung stellt und verschiedene Schwerpunkte gebildet hat, so unter anderem die genetische Epidemiologie, um die unterschiedlichen Einflüsse auf die Gesundheit der Bevölkerung zu analysieren.

Ebenso wie die medizinische Genetik wird auch die genetische Epidemiologie von den technischen Fortschritten der Humangenomforschung beeinflusst. Vor allem durch die Fortschritte des Humangenomprojektes und die rasch wachsende Zahl identifizierter Gene und Polymorphismen verändert sich das Anwendungsspektrum der genetischen Epidemiologie. Zu ihren klassischen Aufgaben im Zusammenhang mit der medizinischen Genetik gehört vor allem die Identifizierung genetischer Mutationen durch die Untersuchung von Hochrisikofamilien.

Um die Anwendung dieser Erkenntnisse für Public Health zu erschließen, sind epidemiologische Studien notwendig, welche die Auswirkungen genetischer Varianten auf das Erkrankungsrisiko vor allem der Public Health relevanten komplexen, chronischen Krankheiten untersuchen. Sie werden den Einfluss dieser Varianten auf körperliche Beeinträchtigungen und Behinderungen, die mit der Krankheit einhergehenden, sowie auf die Lebenserwartung quantitativ erfassen.

Wie Khoury et al. ausführen, wird die genetische Epidemiologie genetische Varianten zur Untersuchung aller Erkrankungen einbeziehen; sie wird biologische Marker verwenden, um die Belastung durch Umweltfaktoren zu untersuchen; sie wird die Auswirkung von Struktur- und Regulator-Genen auf Krankheitsrisiken untersuchen und

wird die Grundlagen für die Beurteilung der klinischen Validität genetischer Suszeptibilitätstests erarbeiten.

Im Verlauf der Humangenomforschung wurde eine Vielzahl genetischer Polymorphismen beschrieben und in unterschiedlichen, online-abrufbaren Datenbanken katalogisiert,²⁴ ohne dass eine Zuordnung zu einer Genfunktion hergestellt wurde. Um die bestehende Lücke zwischen der Entdeckung von Genen und Polymorphismen und der Kenntnis ihrer Funktion zu schließen („What do you do with a gene after you find one?“ (Khoury et al. 2003a)), wird eine wesentliche Aufgabe für die genetische Epidemiologie darin bestehen, Datenquellen zu erschließen und Kriterien für eine statistisch valide Auswertung zu entwickeln.

Kelada et al. bemängeln, dass keine dieser Datenbanken epidemiologische populationsspezifische Daten über Krankheitsrisiken und Allel-Häufigkeiten oder Informationen über die Laborqualität, Sicherheit und Effektivität genetischer Tests bieten. Die Eintragungen der o.g. Datenbanken resultieren häufig aus Studien an ausgewählten Patientenkollektiven oder ethnischen Gruppen und sind zudem oftmals auch nicht reproduzierbar. Das bedeutet, dass diese Daten nicht repräsentativ sind (Kelada et al. 2004).

Die für Public Health zentrale Bedeutung der genetischen Epidemiologie besteht in der Untersuchung der Bedeutung genetischer Polymorphismen für die Krankheitsätiologie (Little et al. 2003). Daraus leiten sich die wesentlichen Aufgaben genetisch-epidemiologischer Studien ab (Khoury et al 2000):

- Untersuchung der Prävalenz von Genvarianten in der Bevölkerung
- Untersuchung der Höhe des mit den Genvarianten assoziierten Krankheitsrisikos in unterschiedlichen Populationen
- Untersuchung der Verteilung der Genvarianten in unterschiedlichen Populationen
- Untersuchung der Höhe des Krankheitsrisikos in Abhängigkeit von Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen in unterschiedlichen Populationen
- Untersuchung der klinischen Validität von genetischen Tests in unterschiedlichen Populationen

²⁴ S. dazu: „OMIM“, [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/>], HapMap oder SNP-Konsortium

²⁶ S. [<http://www.mc.vanderbilt.edu/reporter/?ID=850>] 30.3.2004

- Evaluation der Voraussetzungen und Auswirkungen genetischer Tests und Dienstleistungsangebote in unterschiedlichen Populationen.

Der Bedeutungswandel der Epidemiologie geht demzufolge einher mit den von Peltonen und McKusick als „Paradigmenwechsel in der biomedizinischen Forschung“ (s.o) bezeichneten neuen Zielen der Human-Genom-Forschung (Khoury et al. 2003a,).

Da bei den sogenannten Volkskrankheiten eine wesentlich schwächere biostatistische Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp besteht, muss bei der Untersuchung der Frage, ob identifizierte Polymorphismen überzufällig mit der betreffenden Krankheit korreliert sind, auf eine große Zahl von Probanden außerhalb betroffener Familien zurückgegriffen werden.

Zahlreiche Fachgesellschaften und Arbeitsgruppen aus Wissenschaft und Industrie weisen seit einigen Jahren auf den Bedarf hin, umfangreiche Kohortenstudien durchzuführen. So bezeichnete es bereits 1996 eine Arbeitsgruppe, bestehend aus Mitgliedern verschiedener Abteilungen der CDC, als bedeutende Public Health–Aufgabe, in bevölkerungsbezogenen Studien die Effektivität genetischer Tests zu untersuchen. Populationsbezogene Kohorten- und Querschnittsstudien sowie Fall-Kontroll-Studien seien notwendig, um den prädiktiven Wert jedes genetischen Tests zu untersuchen und den spezifischen populationsabhängigen Beitrag zu einer Erkrankung zu bestimmen (Khoury 1996). 1999 errichtete GlaxoWelcome ein *Genetic Epidemiology Center*, dessen Aufgaben unter anderem darin bestehen sollten, ein klinisches Netzwerk aufzubauen, um klinische Daten und Blutproben zu sammeln, sowie DNA und Blutproben zu lagern und Hochdurchsatz-Genotypisierungen durchzuführen.²⁶ Auch der britische *Medical Research Council* (MRC) stellte im Jahr 2000 den Bedarf an Sammlungen gut charakterisierter DNA der Bevölkerung heraus. Er initiierte gemeinsam mit dem *Welcome Trust* und dem *Department of Health* eine umfangreiche prospektive Kohortenstudie mit Proben von 500 000 Erwachsenen bestimmter Altersgruppen zur Untersuchung der Interaktion von genetischen und Umwelt-Risikofaktoren. Ihr Ziel ist es, den Beitrag genetischer und Umwelt-Faktoren zu chronischen Erkrankungen (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall, Diabetes) in mittlerem und höherem Alter zu ermitteln (Medical Research Council 2001). Daraufhin stellte die britische Regierung 61 Millionen Pfund für den Aufbau einer Biobank („Biobank UK“) zur Verfügung (Department of Health 2003).

Mit der Gründung des Human Genome Epidemiologic Network (HuGENetTM), 1998, soll der Austausch epidemiologischer Daten einzelner Kohortenstudien gefördert werden, um die statistische Absicherung von Interaktionen der oftmals zahlreichen, an einer komplexen Erkrankung beteiligten Gene mit bestimmten Umweltfaktoren und Genprodukten oder des Beitrages epigenetischer Effekte zu verbessern (Khoury und Dorman 1998).

Collins wies 1998 darauf hin, dass in Zukunft Minderheitenpopulationen verstärkt in bevölkerungsweite Studien einzubeziehen sind, um den Nutzen solcher Forschung mit allen Bevölkerungsgruppen zu teilen (Collins et al. 1998).

Die britische *Human Genetics Commission* betont in ihrem Report „Inside Information“ (Human Genetics Commission 2002):

„Improved biological understanding will eventually lead to the better management and treatment of disease. Genetics is a vital part of this and we therefore all have an interest in successful genetics-based medical or health-related research. ...It is in this development stage that extensive use is likely to be made of human samples and the information derived from them.“

Es zeichnet sich also ab, dass in Zukunft umfangreiche Datensammlungen in Form von sogenannten „Biobanken“ angelegt oder bestehende Biobanken für genetische Fragestellungen genutzt werden.²⁷

Die Bevölkerungsrelevanz genetischer Tests besteht demzufolge zum gegenwärtigen Zeitpunkt darin, dass in den kommenden Jahren genetische Tests im Rahmen genetisch-epidemiologischer Forschungsprojekte an einer großen Zahl von Personen durchgeführt werden und umfangreiche Probensammlungen großer Bevölkerungsgruppen entstehen.

1.5.4. Ausweitung genetischer Tests

Neben dem Einsatz genetischer Tests im Rahmen genetisch-epidemiologischer Studien werden weitere Ursachen zu einer Ausweitung genetischer Tests beitragen:

²⁷ Eine Aufstellung von Biobanken mit mehr als 1000 Probanden ist zu finden unter [<http://forum.europa.eu.int/irc/rtd/cogene/info/data/pub/major%20cohorts.htm>] 30.3.2004

- Die **Zahl der angebotenen Tests steigt** mit der Zahl der identifizierten krankheitsassoziierten Gene und genetischen Mutationen (Deutscher Bundestag 2000; Peltonen und McKusick 2001).

Im November 2000 betrug die Zahl der Krankheiten, für die ein genetischer Test zur Verfügung stand, 751 (Yoon 2001). Diese Zahl stieg bis zum Juni 2004 auf 1058.²⁸

- Genetische Tests für komplexe Erkrankungen finden zunehmend den Weg **von der Forschung in die Anwendung**, indem sie zur Entscheidungsfindung über das klinische Management der Krankheiten beitragen (Human Genetics Commission 2003).

Obwohl der Einfluss durch Umweltfaktoren die individuelle Vorhersagbarkeit des Risikos für eine komplexen Erkrankung begrenzt, werden genetische Tests bereits heute im Rahmen der klinischen Medizin eingesetzt z.B. für die Untersuchung der Prädisposition von familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) und um das Risiko für den erblichen Darmkrebs (HNPPC) abklären. Sie sollen dazu beitragen, gezielte Therapien einzuleiten und somit die Morbidität und Mortalität zu reduzieren.

Weitere Tests für in der Bevölkerung verbreitete Krankheiten befinden sich noch in der Entwicklung z.B. Tests für Allele, die mit dem Diabetes mellitus assoziiert sind (TCF1, TCF2 und andere). Es wird erwartet, dass diese Tests in naher Zukunft in die klinische Anwendung integriert werden können (Yoon 2001).

- Es werden genetische Tests entwickelt und angewendet für die Untersuchung genetischer Ursachen von unerwünschten Nebenwirkungen pharmazeutisch wirksamer Substanzen bzw. für die gezielte Anwendung von Medikamenten auf der Basis **pharmakogenomischer Risikoprofile** von Patienten (Human Genetics Commission ebd.).
- Die **öffentliche Diskussion** und Verbreitung von Informationen in den **Medien** über die Entdeckung krankheitsassoziierten Gene und über neue diagnostische Möglichkeiten fördert das Interesse der Bevölkerung und Patienten an genetischen Tests.

Anlässlich eines im März 2004 durchgeführten Workshops des *National Human Genomic Research Institute* der USA wurde eine Studie präsentiert, derzufolge die Zahl der Anfragen für die Teilnahme an einer Brustkrebs-Genstudie im Anschluss an eine Öffentlichkeitskampagne der Firma Myriad um 400 % stieg, die Beteiligung

²⁸ S. [<http://www.gentest.org>]. 30.3.2004

von medizinischem Personal an BRCA-Test-Workshops um 200 %³⁰ und die Empfehlungen zur Durchführung eines BRCA-Tests um 240% (Mattick 2003).

- Die **Miniaturisierung und Automatisierung** der Extraktion, Reinigung und Aufbereitung der DNA-Proben erlauben einen hohen Durchsatz an Untersuchungen. Durch vereinfachte Tests können weniger qualifizierte Mitarbeiter DNA-Proben aufarbeiten und testen (Human Genetics Commission ebd.).

Vor allem die sogenannten Gen-Chips sind in der Lage, zehntausende genetischer Fragmente parallel zu untersuchen. Im Rahmen klinischer Fragestellungen z.B. zur Tumordiagnostik haben sich diese Tests bereits bewährt. Ihre Anwendung zur Erstellung individueller genetischer Risikoprofile für Krankheitssuszeptibilitäten ist jedoch problematisch vor allem aufgrund der fragwürdigen Interpretation und der Gefahr des Datenmissbrauchs (s.o.), nicht jedoch wegen fehlender oder unzureichender Machbarkeit (Henn 2004).

- Das **Direktmarketing** genetischer Tests:

Es hat sich bereits ein beachtlicher Markt für genetische Testangebote für multifaktoriell bedingte, in der Bevölkerung verbreitete Erkrankungen entwickelt. Private Laboratorien außerhalb der ärztlichen Versorgungsstrukturen bieten insbesondere im Internet genetische Tests für zahlreiche Erkrankungen an.³¹ Sie kommen damit einem wachsenden Interesse in der Bevölkerung an Informationen über individuelle erbliche Dispositionen entgegen. Dabei ist mit einer Ausweitung auf sogenannte „Lifestyle“-Gene und vermeintlich persönlichkeitsrelevante genetische Varianten zu rechnen. Die Angebote entwickeln sich vor dem Hintergrund der Vorstellung eines genetischen Determinismus. Daher werden diese Testmöglichkeiten vielfach als Steuerungsinstrumente für das individuelle Schicksal interpretiert und erzeugen darüber eine Nachfrage (Henn ebd.).

Obwohl diese Tests von geringem bzw. fraglichem Nutzen für die Gesundheit sind und Regelungen zur Kontrolle der Qualität und Verbreitung dieser Tests fehlen, ist davon auszugehen, dass der Markt für diese Tests weiter wächst (Baird 2002).

- **Bevölkerungsbezogene genetisch-epidemiologische Gesundheitsforschung:**

³⁰ S. Melany Myers [<http://www.nhgri.nih.gov/12010660>] 1.10.2005

³¹ S. z. B. [www.genest24.de]. Eine Übersicht über Direktmarketing-Firmen in Großbritannien vermittelt die Human Genetics Commission (2003).

Die genetische Forschung expandiert zunehmend von dem klassischen Bereich der Untersuchung seltener monogener Erkrankungen in die Untersuchung genetischer Risikofaktoren für weit verbreitete Krankheiten, in pharmakogenetische Untersuchungen und in Untersuchungen über die Verteilung von genetischen Varianten ohne Krankheitswert („Normalfaktoren“) in der Bevölkerung. Dieses hat zur Folge, dass in Zukunft vermehrt genetische Informationen von umfangreichen Probandengruppen gesammelt werden bzw. auf bereits vorhandene Informationen zurückgegriffen wird (Knoppers 2001). Daher werden immer mehr Menschen mit den Fragen der angemessenen Verwendung genetischer Tests und genetischer Informationen konfrontiert (Holtzman und Andrews 1997).

1.5.5. Fazit

Das wachsende Interesse an genetischen Daten und der Aufbau krankheitsbezogener Datenbanken setzt nicht nur einen hohen technischen, biologischen und medizinischen Erkenntnisstand voraus, um die Ziele zu definieren, die mit der Erhebung genetischer und krankheitsrelevanter Daten verfolgt werden, sondern auch die Auseinandersetzung mit ethischen, rechtlichen und sozialen Rahmenbedingungen, die an diese Erhebungen zu knüpfen sind.

Die Fragen der angemessenen Verwendung genetischer Tests und des zulässigen Umgangs mit genetischen Informationen in der medizinischen Forschung und Anwendung wird zunehmend als drängendes Problem wahrgenommen, das auf breiter Basis zu diskutieren und verbindlich zu regeln ist.

2. Public Health Genetics

Mit dem raschen Anwachsen von Erkenntnissen über das menschliche Genom und mit dem beschleunigten Techniktransfer von der Genomforschung in die medizinische Anwendung wird die Genetik zunehmend in Überlegungen einbezogen, wie die Prävention von Krankheiten und die Sicherstellung von Gesundheit in der Bevölkerung verbessert werden kann. Vor allem in den angloamerikanischen Ländern wie den USA, Großbritannien und Kanada hat sich ein als *Public Health Genetics* bezeichneter Forschungsbereich etabliert, der die Chancen und Risiken dieser Entwicklung untersucht und die Diskussion auf gesellschaftlicher und politischer Ebene initiiert.

Im folgenden Teil soll ein Einblick in die Entstehung, die Methoden und Aufgaben von Public Health Genetics vermittelt und die Bedeutung einer solchen Forschungs- und Diskussions-Plattform für die Bewertung genetischer Technologien hinsichtlich ihres praktischen Nutzens aber auch hinsichtlich der mit ihnen einhergehenden ethischen Probleme herausgestellt werden.

2.1. Ausgangslage

In einigen wenigen Bereichen der bevölkerungsbezogenen, öffentlichen Gesundheitsversorgung ist die Genetik bereits etabliert.

Genetisches Screening wird im Rahmen des Neugeborenen-Screenings seit Beginn der 1960er Jahre angeboten. Darüber hinaus ist in den Staaten, in denen Bevölkerungsgruppen mit einer hohen Prävalenz für bestimmte genetisch bedingte Erkrankungen leben, die Prävention dieser Erkrankungen zur Aufgabe der öffentlichen Gesundheitsvorsorge und medizinischen Versorgung geworden. Nationale Programme zur Prävention wurden unter anderem 1976 in den USA initiiert für die Sichelzellanämie, die Cooley's Anämie und die Tay-Sachs-Krankheit durch „The National Sickle Cell Anemia, Cooley's Anemia, Tay-Sachs and Genetic Diseases Act“ (Fineman und Lochner Doyle 2000) oder für die β -Thalassämie in verschiedenen Mittelmeerländern (Cao 2000).

Diese Programme sind ausgerichtet auf monogen bedingte Erkrankungen, die in der Allgemeinbevölkerung selten vorkommen und daher nur einen geringen Teil der medizinischen Versorgung ausmachen. Ein breiteres Interesse an genetischen Fragestellungen im Rahmen der Gesundheitsversorgung entstand, nachdem sich seit etwa 30 Jahren die chronischen Erkrankungen wie Herz-Kreislaufkrankungen, Krebs, Diabetes oder die Alzheimersche Krankheit zu den häufigsten Krankheiten der Bevölkerung in den Industrienationen entwickelt haben (World Health Organization 2003) und die neueren genetischen Erkenntnisse belegen, dass an der Entstehung dieser Krankheiten neben äußeren, umwelt- und verhaltensabhängigen Faktoren auch sogenannte „wirtsinterne“, genetische Bedingungen beteiligt sind (Khoury et al. 1993).

Die führenden Wissenschaften der Public Health Forschung haben sich, wie unter anderem anhand des 1995 veröffentlichten Berichts der Europäischen Union über den

Gesundheitsstatus in Europa ersichtlich ist, bis vor etwa 10 Jahren bei der Suche und Erforschung krankheitsauslösender Ursachen auf diejenigen Risikofaktoren konzentriert, die außerhalb des menschlichen Körpers liegen. So richtet der Bericht sein Augenmerk auf die gesundheitsbeeinflussenden Faktoren Verhalten, Umwelt und sozialer Status (Europäische Union 1995).

Die Konzentration auf die Einflüsse dieser „äußeren“ Faktoren auf die Gesundheit der Bevölkerung wurde zum einen gefördert durch die Identifizierung entsprechender Risiken, wie z.B. der Tabakkonsum, körperliche Inaktivität oder falsche Ernährung – ebenso nachgewiesen wurden Zusammenhänge zwischen sozialen, ökologischen und ökonomischen Lebensbedingungen und bestimmten Erkrankungsrisiken – und der in wissenschaftlichen Studien belegten präventiven Wirksamkeit durch Vermeidung dieser Risiken. Zum anderen fehlten wissenschaftliche und technologische Möglichkeiten, „wirtsspezifische“ – hier: genetische – Faktoren zu identifizieren. Daher wurde der methodischen Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen internen und außerhalb des Körpers liegenden Faktoren sowie ihrer Auswirkungen auf die Entstehung von Krankheiten wenig Aufmerksamkeit beigemessen (Omenn 2000; Beskow et al. 2001b). Dieses änderte sich jedoch im Verlauf der vergangenen 10 Jahre.

Die raschen Fortschritte der Genetik und vor allem die im Verlauf des Humangenomprojektes entwickelten Technologien werden zukünftig vermehrt dazu beitragen, die Einflüsse von Umweltfaktoren auf das Genom bzw. auf die Genfunktion untersuchen zu können, und zu neuen Erkenntnissen über den Einfluss genetischer Mutationen und Suszeptibilitäten auf die Entstehung der in der Bevölkerung weit verbreiteten chronischen Erkrankungen führen. Damit wird die Erwartung verbunden, Krankheitsrisiken individuell diagnostizieren und gezieltere Präventionsmaßnahmen entwickeln zu können (Peltonen und McKusick 2001).

Obwohl die molekulare Genetik sich im Rahmen der molekular-medizinischen Forschung als bedeutender Baustein etabliert hat, besteht jedoch eine erhebliche Lücke zwischen der Grundlagenforschung und der Entwicklung anwendungsfähiger diagnostischer und therapeutischer Werkzeuge (Paul 2003).

So können zwar mit Hilfe von prädiktiven genetischen Tests individuelle Suszeptibilitäts-Allele identifiziert werden. Es können jedoch, wie im vorangegangenen Genetik-Kapitel ausführlicher erläutert wurde, insbesondere in Bezug auf für Public-

Health relevante, bevölkerungsbezogene genetische Screenings für weit verbreitete komplexe Erkrankungen keine hinreichend genauen Aussagen über die Assoziation dieser Polymorphismen mit individuellen Krankheitsrisiken getroffen werden. Es fehlen dazu vor allem Informationen über die Verteilung bestimmter Genotypen in unterschiedlichen Populationen und darüber hinaus Untersuchungen und Nachweise über die Effektivität präventiver Interventionen (Henn 2004).

Daher bestehen erhebliche Unterschiede in der Einschätzung der zukünftigen Bedeutung der Genetik für Public Health Aufgaben.

Holtzman und Marteau (2000) vertreten die Position, dass genetische Informationen ausschließlich im Zusammenhang mit den seltenen monogenen Erkrankungen sinnvoll sind. Die auf prädiktiven Tests beruhende Prävention oder Therapie für multifaktorielle Erkrankungen wie Krebs oder Diabetes werden auch in Zukunft von geringer Bedeutung sein. Die *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) hingegen erwarten in den kommenden Jahren erhebliche Fortschritte der Genetik und sich daraus entwickelnde „endlose Möglichkeiten“ (eigene Übersetzung) der Erkennung von Krankheiten und der Prävention.³²

Wie wissenschaftliche Erkenntnisse in sinnvolle Strategien für die Verwendung genetischer Tests und die Prävention umgesetzt werden können, ist also noch ungewiss. Dennoch stellt sich angesichts des großen Interesses der Medizin, forcierter Forschungsanstrengungen, genetische Informationen für eine gezieltere Prävention zu nutzen, und des wachsenden Angebotes genetischer Tests nicht mehr die Frage, „wann“ sondern „wie“ die genetischen Möglichkeiten in der Medizin und im Rahmen einer bevölkerungsbezogenen Gesundheitssicherung eingesetzt werden und welche Aufgaben die Public Health-Wissenschaften dabei künftig übernehmen (French und Moore 2003).

In den USA, Kanada und Großbritannien, aber auch in Italien, den Niederlanden sowie unter der Federführung der WHO in Ländern Südamerikas und Afrikas findet seit vielen Jahren eine als „Public Health Genetics“ bzw. „Community Genetics“ etablierte und institutionalisierte Diskussion über die Auswirkungen der Genetik auf das öffentliche Gesundheitswesen statt. In diesen Ländern hat Public Health Genetics/Community Genetics die führende Rolle übernommen, Kriterien für einen verantwortungsvollen

³² S. [http://www.cdc.gov/genomics/oldWeb01_16_04/info/factshts/revolution1.htm] 30.3.2004

Umgang mit den Möglichkeiten der Genetik im Rahmen des öffentlichen Gesundheitswesens zu entwickeln.

Im Folgenden soll am Beispiel der USA und Großbritanniens zunächst dargestellt werden, wie die Institutionalisierung und die Integration von Genetik in Aufgaben der öffentlichen Gesundheitsversorgung sowie in die Aus- und Fortbildung erfolgte. Die Beschreibung dieser Entwicklung führt gleichzeitig in die sich daran anschließende ausführlichere Darstellung der Aufgaben und Methoden von Public Health Genetics ein.

2.2. Die Institutionalisierung von Public Health Genetics und Integration in die Public Health-Ausbildung

Als sich die neuen technischen Möglichkeiten und Erkenntnisse der Genetik in Bezug auf multifaktorielle Erkrankungen abzeichneten, begann in den USA und in Großbritannien die Institutionalisierung von Genetik in bestehende Public Health Einrichtungen und die Spezialisierung von Ausbildungsangeboten verschiedener Public Health Institute auf Public Health Genetics. Diese Integration von Public Health Genetics in Public Health sollte es den Studierenden sowie den in Public Health-Bereichen Tätigen ermöglichen, sich frühzeitig mit den Entwicklungen der Genetik - ihrer Implikationen für die Praxis und ihrer Auswirkungen auf die Gesellschaft - auseinanderzusetzen.

2.2.1. Institutionalisierung in den USA

In den USA wurde die Humangenomforschung bereits frühzeitig durch Untersuchungen über ihre Auswirkungen auf die Medizin und ihrer ethischen, rechtlichen und sozialen Implikationen („ELSI“) begleitet. Verantwortlich für diese Forschung war seit Beginn der 1990er Jahre die ELSI-Arbeitsgruppe des *National Human Genome Research Institute* (NHGRI). Für die Bildung des Forschungsschwerpunktes „Genetik in Public Health“ (*Public Health Genetics*) auf nationaler Ebene waren jedoch vor allem die Empfehlungen der 1995 vom *National Institute of Health* (NIH) und des *Department of Energy* (DoE) einberufenen ad hoc Arbeitsgruppe „Task Force on Genetics in Disease Prevention“ ausschlaggebend. Sie hatte die Aufgabe, einen Strategieplan für die CDC zur Koordination und Verstärkung der bereits bestehenden zahlreichen Aktivitäten von

Genetik in Public Health zu entwickeln. Die Arbeitsgruppe empfahl, bestehende genetische Präventionsaktivitäten zu sichten und zu evaluieren sowie diejenigen Angebote zu identifizieren, die für die öffentliche Gesundheitsversorgung von besonderer Bedeutung waren. Für diese Aufgabe wurde 1997 das *Office of Genomics and Disease Prevention* (OGDP) gegründet. Diese Einrichtung der CDC sollte der internen Koordination von Aktivitäten dienen und externe Partner anregen, Maßnahmen im Zusammenhang mit Genetik, Prävention und Gesundheitsförderung durchzuführen.³³ Dazu wurde der Aktionsplan “Translating Advances in Human Genetics into Public Health Action: A Strategic Plan” entwickelt. In diesem Plan wurde empfohlen, die Erkenntnisse der genetischen Forschung durch die strategische Zusammenarbeit der CDC mit anderen staatlichen Behörden sowie mit privaten und öffentlichen Partnern in die bestehenden Einrichtungen der öffentlichen Gesundheitsversorgung zu integrieren. Das Ziel dieser Zusammenarbeit sollte sein, die im öffentlichen Gesundheitswesen Tätigen bei ihrer Aufgabe zu unterstützen, durch Förderung der Gesundheit und Verhindern von Krankheit und Behinderung die Situation derjenigen Menschen zu verbessern, bei denen ein erblich bedingtes Risiko vorliegt (Centers for Disease Control 1997).

Der Aufgabenschwerpunkt liegt seit 1997 in der Verbreitung von Informationen und der Förderung der Kompetenzen der Public Health-Professionen in Bezug auf die Genetik und ihrer Bedeutung für die öffentliche Gesundheitsversorgung. Darüber hinaus wurde eine Kooperation mit der *Foundation for Blood Research* aufgebaut, einer Nonprofit-Forschungsorganisation, um Studien über Verfahren zur Kontrolle der Qualität und Effektivität genetischer Tests durchzuführen. 1998 wurde das *Human Genome Epidemiology Network* (HuGE Net) gegründet. Ihm gehören Vertreter verschiedener Disziplinen an wie der Epidemiologie, der Genetik, der Klinischen Medizin, der Politik, Public Health, der Lehre und der biomedizinischen Wissenschaften. Die Mitglieder von HuGE Net sind Studenten, Forscher, Lehrende und Anbieter von Gesundheitsdienstleistungen aus staatlichen, akademischen, privaten und öffentlichen Einrichtungen. Ihr gemeinsames Ziel ist die Untersuchung der Bedeutung genetischer Varianten für die Gesundheit der Bevölkerung und für die Aufgaben von Public Health,

³³ S. [<http://www.cdc.gov/genomics/about.htm>] 30.03.2004

wie z.B. die Entwicklung von Richtlinien und Strategien oder die Beurteilung der Eignung genetischer Tests für Screening-Programme und für die Prävention.

Verschiedene Programme wurden und werden von dem OGDG initiiert: die Unterstützung bestehender und Gründung weiterer *Centers for Genomics and Public Health*, die Aufrechterhaltung des Informationszentrums *Genomics and Health Information System*, das Erstellen eines jährlichen Berichtes zum Zweck der Darstellung des aktuellen Wissens und des Wissensbedarfes über verschiedene genetisch bedingte Erkrankungen („National Report on Genomics and Health“),³⁴ die Entwicklung einer Forschungsagenda und Förderung von Studien über bestehende Wissenslücken über Krankheiten und ihre genetischen Komponenten („Applied Research“), die Unterstützung von CDC- und anderen staatlichen Maßnahmen bei der Integration der Genomik in ihre Public Health-Programme („Public Health Capacity“).³⁵

2.2.2. Institutionalisierung in Großbritannien

In Großbritannien wurden seit Beginn der 1990er Jahre von auf regionaler Ebene bereits bestehenden Organisationen und Berufsverbänden oder von Kommissionen, die von der Regierung beauftragt waren, Stellungnahmen über den Nutzen genetischer Techniken und Erkenntnisse für die Medizin und über soziale und ethische Implikationen erarbeitet sowie Empfehlungen entwickelt. Einen wesentlichen Einfluss hatte der 1995 veröffentlichte Report des *Science and Technology Committee* des britischen Unterhauses, „Human Genetics: The Science and Its Consequences“. Er führte unter anderem zu der Gründung der *Human Genetics Advisory Commission* (HGAC) durch die Regierung und des *Advisory Committee on Genetic Testing* (ACGT) (Holtzman und Shapiro 1998; Zimmern und Cook 2000).

1997 wurde die *Public Health Genetics Unit* (Public Health GeneticsU) gegründet. In den ersten 5 Jahren ihres Bestehen wurde sie unterstützt durch das *Research and Development Directorate* des *National Health Service* und durch mehrere regionale Gesundheitszentren (*Health Authorities*). Seit Oktober 2002 wird die Einrichtung durch das Gesundheitsministerium sowie durch den *Wellcome Trust*, einer unabhängigen privaten Stiftung, und das *Department of Trade and Industry* finanziert.

³⁴ Der erste Bericht wurde im März 2004 vorgelegt. (S. Centers for Disease Control (2004))

³⁵ Ein Überblick über die Aktivitäten des CDC seit 1996 ist zu finden auf der Homepage der CDC [<http://www.cdc.gov/genomics/about.htm>]

Die *Public Health Genetics*U ist Teil des *National Health Service* (NHS). Ihre Aufgaben sind (Zimmern 2002):

- die Bedeutung der Fortschritte der Humangenetik für Public Health und für die Gesellschaft zu untersuchen
- die Aufmerksamkeit der in der Gesundheitsversorgung Tätigen und der Politik für genetische Fragestellungen zu fördern
- die epidemiologische und Public Health-Perspektive in die Richtlinien-Entwicklung für genetische Dienstleistungen einzubringen.

Diese Beispiele zeigen, wie die Institutionalisierung von Public Health Genetics auf der Ebene nationaler Gesundheitsbehörden bzw. politischer Steuerungsebenen dazu beitragen kann, die vielfältigen Auswirkungen der Genetik auf die Gesundheitsversorgung der Bevölkerung zu untersuchen und die Entwicklung von Strategien und verbindlichen Richtlinien für eine, den praktischen und gesellschaftlichen Bedürfnissen entsprechende, angemessene Verwendung zu beeinflussen.

2.2.3. Integration von Public Health Genetics in die universitäre Ausbildung: USA

Mit dem raschen Anwachsen genetischer Erkenntnisse und Technologien und ihrer Verwendung in der medizinischen Versorgung ging ein zunehmender Bedarf an Fortbildung einher. Verschiedene Arbeitsgruppen z.B. die *American Society of Human Genetics* (1991), die *Task Force on Genetics in Disease Prevention* (1997) die *World Health Organisation* (1998) und die *Association of State and Territorial Health Officials*,³⁶ befassten sich mit den Folgen des Humangenomprojektes und sprachen sich in ihren Empfehlungen dafür aus, den in Public Health Tätigen das Wissen und die Fähigkeiten zu vermitteln, die für eine Integration der Genetik in die Public Health-Aufgaben erforderlich sind.

Vor allem in den USA und in Großbritannien begannen universitäre Public Health Ausbildungseinrichtungen in der Mitte der 1990er Jahre mit der Einrichtung spezieller Public Health Genetics-Schwerpunkte. Dabei wurden zum einen Public Health Genetics-spezifische Kurse eingerichtet und zum anderen die Entwicklungen der

³⁶ S. [<http://www.astho.org/pubs/consolidatedpolicy.html>] 3.9.2005

Genomik in bestehende Fachbereiche wie z.B. in die Epidemiologie oder die Public Health-Ethik integriert. Durch die Integration der Genomik in die bestehende Public Health-Ausbildung sollte die, die Public Health-Forschung und -Praxis kennzeichnende Multidisziplinarität gewährleistet werden.

Als eine der ersten universitären Ausbildungseinrichtungen für Public Health gründete die *School of Public Health* der *University of Michigan* 1996 einen eigenständigen Fachbereich für Public Health Genetics. Als Anlass für die Gründung werden die zunehmenden sozialen, rechtlichen und ethischen Herausforderungen sowie Implikationen für den Regelungsbedarf des öffentlichen Gesundheitswesens durch die raschen Fortschritte der Genetik genannt. Das Ziel der Ausbildung war es, künftigen Public Health-Fachleuten Wissen darüber zu vermitteln, wie Gene, Umwelteinflüsse und Verhalten die Gesundheit beeinflussen, und wie sie dieses Wissen in ihren späteren praktischen oder wissenschaftlichen Tätigkeitsbereichen anwenden können.

Das Kursangebot setzt sich zusammen aus einzelnen Forschungsbereichen, der Biostatistik, der Epidemiologie, Umwelt und Gesundheit (*Environment Health Science*), Gesundheitsmanagement und Richtlinienentwicklung (*Health Management and Policy*) sowie Gesundheitsverhalten und -erziehung (*Health Behaviour and Health Education*) und will die Studierenden auf die multidisziplinäre Arbeit in Public Health Genetics vorbereiten.³⁷

“The Interdepartmental Concentration (IC) is a unique approach in public health education and is designed to provide students with multidisciplinary preparation to work in the public health genetics arena. Participating in the IC is a great opportunity to work and study with faculty and students from each of the five departments in the School of Public Health.”

Neben der Vermittlung der Grundlagen der beteiligten Wissenschaften findet in den Kursen eine Auseinandersetzung mit ethischen, rechtlichen und sozialen Implikationen der Genetik statt. Dazu gehören unter anderem die Vermittlung und Diskussion des technischen Entwicklungsstandes und des sozialen Hintergrundes populationsbezogener genetischer Eingriffsmöglichkeiten, der Kriterien für die Entscheidung über die Durchführung genetischer Screening-Programme und Gentherapie-Versuche und der

³⁷ S. [<http://www.sph.umich.edu/genetics/>] 01.02.2005

Rahmenbedingungen, wie z.B. Kosten-Nutzen-Analysen und ethische Überlegungen, die bei der Auswahl und Gestaltung genetischer Programme und Richtlinien hilfreich sein können.³⁸

1997 etablierte die *University of Washington* das *Institute for Public Health Genetics* (IPHG). Der Auftrag des Institutes ist es, eine umfassende, multidisziplinäre Ausbildung für zukünftige Public Health-Fachleute anzubieten, die Forschung in Public Health Genetics zu fördern und eine ständige berufliche Weiterbildung zur Verfügung zu stellen.

Das IPHG-Programm verbindet die Genetik und die wissenschaftlichen Public Health-Disziplinen Epidemiologie, Pathobiologie, Biostatistik sowie die Forschung zu Umwelt und Gesundheit und die Forschung über Gesundheitsangebote mit der Ethik, den Sozialwissenschaften, den Öffentlichen Angelegenheiten („Public Affairs“), der Ökonomie und den Rechtswissenschaften zu einem einheitlichen akademischen Ausbildungsprogramm. Das IPHG stellt die phänotypische Prävention in Gemeinden und Populationen in den Mittelpunkt ihres Curriculums. Es beinhaltet die Vermittlung von Kenntnissen der rechtlichen, ethischen, finanziellen, regulatorischen und organisatorischen Verantwortungsbereiche der Gesellschaft, die sich aus dem Angebot genetischer Dienstleistungen und der Entwicklung von umwelt- und verhaltensbezogenen Maßnahmen zur bevölkerungsbezogenen Prävention genetisch bedingter Erkrankungen und Suszeptibilitäten ergeben.

Ehikkurse im Rahmen der Public Health Genetics-Ausbildung der *University of Washington* vermitteln Grundlagen ethischer Urteilsbildung und führen in historische ethische Probleme ein, die durch die Anwendungen der Genetik, wie z.B. eugenische Programme, frühe Screening-Programme und Beratungspraktiken, entstanden sind. Des Weiteren werden die ethischen Voraussetzungen für Public Health Genetics untersucht. Dazu gehören die Spannungen, die durch individuelle und gesellschaftliche Zielsetzungen entstehen können.³⁹

³⁸ S. z. B. Anhang 1: University of Michigan: “Issues of Genetics in Public Health”, Course HMP 517, [http://www3.sph.umich.edu/caid/display_course_all_genetics.cfm] 20.4.2005

³⁹ S. z. B. Anhang 1: University of Washington: “Legal, Ethical, and Social Issues in Public Health Genetics”, Course PHG 512, Spring 2004 [<http://courses.washington.edu/phg512/Outline.htm#syllabus>] 10.04.2005

Im Jahr 2002 wurden mit Hilfe von Fördergeldern der CDC an drei bereits bestehenden *Schools of Public Health* – die oben bereits genannten *Public Health School* der *Washington University* und die *University of Michigan* sowie an der *School of Public Health der University of North Carolina – Centers for Genomics and Public Health* gegründet. Sie haben die Aufgabe, zum Wissensstand über die Zusammenhänge zwischen genetischen und modifizierbaren Risikofaktoren wie Ernährung, körperliche Aktivität oder Schadstoffexposition beizutragen, örtlichen, regionalen und staatlichen Public Health-Organisationen technische Unterstützung anzubieten sowie Fortbildungskonzepte für die im Public Health-Bereich Tätigen zu entwickeln und anzubieten. Durch die Gründung dieser Zentren sollen bereits bestehende Aktivitäten gebündelt sowie Synergie-Effekte erzielt und die Zusammenarbeit zwischen Public Health-Schulen und -Einrichtungen verbessert werden.⁴⁰

Das *Institute of Medicine* (IOM) sieht eine wachsende Notwendigkeit, Genetik in die Ausbildung zu integrieren, und fasst die zukünftigen Aufgaben der Public Health Ausbildung wie folgt zusammen:

Neben den weiterhin wichtigen traditionellen Bereichen Epidemiologie, Biostatistik, Umwelt-Gesundheit, der Verwaltung von Dienstleistungen des öffentlichen Gesundheitswesens und der Sozialwissenschaften werden die Public Health-Professionen besser auf die neuen Herausforderungen der Gesellschaft vorbereitet werden müssen durch Kenntnisse in Informatik und Genomik, Verbesserung der Kommunikation und kultureller Kompetenz, durch die Erforschung von Möglichkeiten der Bürgerbeteiligung (*community-based participatory research*) und Berücksichtigung von Globalisierungsaspekten in Gesundheit, Politik und Recht sowie in Public Health-Ethik. Aus der Perspektive des IOM erwachsen diese Bereiche aus den traditionellen Aufgaben von Public Health und sind die Reaktion auf die sich ständig verändernden sozialen, ökonomischen, technologischen und demographischen Rahmenbedingungen für die Gesundheit der Bevölkerung (Institute of Medicine 2005).

⁴⁰ S. [<http://depts.washington.edu/phgen/AboutPublicHealthGenetics/phg.html>] 30.03.2004

2.2.4. Integration von Public Health Genetics in die universitäre Ausbildung: Großbritannien

In Großbritannien gründete die Public Health Sektion der *Sheffield School of Health and Related Research* (SchARR) im Jahr 2000 das *Sheffield Centre for Integrated Genetics*. In einer Stellungnahme anlässlich der Gründung heißt es:

„...Discussion during early 2000 has identified the new Genetics as an important development which will have great significance for the health of the population...”

Das Zentrum bietet eine integrierte Ausbildung in Forschung, Beratung und Lehre für die an den Schnittstellen zwischen Genetik, Molekularbiologie und Krankenversorgung sowie für die in der Public Health-Forschung Tätigen an, um die Implikationen für Patienten, die Bevölkerung und das Gesundheitssystem zu untersuchen. Ein spezieller Forschungsschwerpunkt liegt auf der Untersuchung der Entwicklung von Datenbanken (*Trent Public Health Observatory*), einschließlich genetischer Datenbanken. Die Aufgabe besteht darin, Entscheidungsträger unter anderem darin zu unterstützen, gesundheits- und krankheitsrelevante Entwicklungen zu beobachten, Lücken in der Gesundheitsinformation zu identifizieren, auf Methoden hinzuweisen, die der Untersuchung von Gleichheit und von Ungleichheiten in der Gesundheit dienen, Informationen zusammenzutragen, um neue Möglichkeiten der Sicherstellung von Gesundheit zu entwickeln und die Fortschritte örtlicher Behörden bei der Sicherstellung von Gesundheit und der Verhinderung von Benachteiligungen zu evaluieren.⁴¹

Mit der Beschreibung einiger Meilensteine in der Integration der Genetik in die Public Health-Forschung und -Ausbildung in den USA und Großbritannien sollte vor allem auf den multidisziplinären Ansatz von Public Health Genetics hingewiesen werden. Durch die Integration von Public Health Genetics in die zahlreichen, an Public Health beteiligten Disziplinen soll den vielfältigen und komplexen Herausforderungen, die sich durch die Einflüsse der Genetik auf die Gesundheitsversorgung ergeben, Rechnung getragen werden.

⁴¹ S. dazu: SchARR Strategig Statement 2000-2002.

[<http://www.shef.ac.uk/~scharr/public/research/genetics/SCIG.html>] 30.03.2004

Der Auftrag und die Methoden von Public Health Genetics sollen im folgenden Teil weiter präzisiert werden.

2.3. Definitionen

Public Health Genetics ist keine eigenständige Wissenschaft und nicht definiert durch eine spezifische Disziplin, sondern fasst die Kompetenzen aller in der Praxis und der Forschung der Gesundheitsversorgung Tätigen zusammen (Omenn 2000). Daher versteht sich Public Health Genetics als ein Spezialgebiet von Public Health (Brand 2001) bzw. strebt die Integration der Genetik in die Aufgaben und Einrichtungen von Public Health an (Beskow et al. 2001a).

Public Health Genetics ist, wie Khoury et al. beschreiben, ein „hybrider Wissenschaftszweig“ aus Genetik und der *öffentlichen* Gesundheitsversorgung (Public Health) (Khoury et al. 2000). Von der *School of Public Health* der *University of Michigan* wurde sie definiert als die Anwendung der Fortschritte der Genetik und molekularen Biotechnologie zur Sicherstellung der Gesundheit der Bevölkerung und zur Vorbeugung von Krankheiten.⁴²

Ähnlich definiert das *University of Washington Institute for Public Health Genetics* (IPublic HealthGs) Public Health Genetics als „die Anwendung der Fortschritte und Erkenntnisse der Genetik und molekularen Biotechnologie für die bevölkerungsbezogene Sicherstellung der Gesundheit und Prävention“ (eigene Übersetzung), die sich mit der Frage nach dem gesellschaftlichen Bedarf an spezifischen genetischen Gesundheitsleistungen befasst. Ihr Ziel ist es, zur Verlängerung des Lebens und Verbesserung der Lebensqualität des Einzelnen und der Bevölkerung beizutragen. Dazu beschäftigt sich Public Health Genetics unter anderem mit der Frage, wie die Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitssystems darauf vorbereitet werden sollten, dass die Informationen über die Gen-Umwelt-Interaktionen angemessen verwendet werden. Dieses beinhaltet auch die Untersuchung über die Auswirkungen der Genetik auf das Versorgungssystem.

Public Health Genetics erbringt sowohl praktische als auch wissenschaftliche Dienstleistungen. Wie auch Community Genetics ist Public Health Genetics im Rahmen

⁴² S. [<http://www.sph.umich.edu/genetics/>] 30.03.2004

ihrer praktischen Aufgaben bestrebt, genetische Angebote bevölkerungsnah bzw. gemeindenah anzubieten. Der wissenschaftliche Aufgabenbereich umfasst die für die Entwicklung und Evaluation genetischer Angebote notwendige Forschung. Public Health Genetics unterscheidet sich von Community Genetics durch den spezifischen Auftrag, die Berücksichtigung *gesellschaftlicher* Interessen bei der Sicherstellung von Bedingungen zu gewährleisten, unter denen Menschen gesund leben können. Damit beinhaltet Public Health Genetics die „unvermeidliche Integration neuer genetischer Information in alle Public Health-Programme und in Bezug auf alle Krankheiten, unabhängig davon, ob die Krankheiten als ‚genetisch bedingt‘ definiert sind oder Angebote als ‚genetische Angebote‘ gekennzeichnet sind.“ (Khoury et al. 2000, eigene Übersetzung).

2.3.1. Abgrenzung zur klinischen patientenzentrierten Versorgung

Eine umfassende Übersicht über die Unterschiede zwischen der Individualmedizin und Public Health stellte Harvey Fineberg von der Harvard University School of Public Health 1990 zusammen.⁴³

Hiernach unterscheidet sich Public Health von der individualmedizinischen Versorgung im Wesentlichen dadurch, dass sie zahlreiche Disziplinen umfasst, deren Aufgabe es ist, gesundheitliche Probleme ganzer Bevölkerungen bzw. von Bevölkerungsgruppen zu erfassen und ihre Ursachen zu untersuchen. Public Health hat die Aufgabe gesunde Lebensbedingungen und gesunderhaltendes Verhalten *kontinuierlich* zu fördern, während in der individualmedizinischen Versorgung ein *zeitlich begrenzter Arzt-Patientenkontakt* aus Anlass einer bestimmten Erkrankung oder gesundheitlichen Störung erfolgt. Public Health bezieht ein Spektrum von Interventionsmöglichkeiten ein, das sich auf den Lebensstil, das Verhalten und die Umwelt richtet. Die medizinische Versorgung stellt lediglich ein Segment innerhalb dieses Spektrums dar. Aus diesem Grund sind die Sozialwissenschaften ein wesentlicher Bestandteil von Public Health. In der klinischen Medizin haben sie eine untergeordnete Bedeutung, da sich die Perspektive der Medizin an den Bedürfnissen des einzelnen Patienten orientiert.

⁴³ S. Association of Schools of Public Health (ASPH) [<http://www.asph.org/document.cfm?page=724>] 30.3.2004

⁴⁶ Für weitere Differenzierungen zwischen Public Health- und Community Genetics: S. "Principles of the Ethical Practice of Public Health". [www.apha.org/codeofethics/ethicsbrochure.pdf] 30.03.2004

Public Health-Wissenschaftler und Praktiker sind in zahlreichen Bereichen tätig. Ein einheitliches Public Health-Berufsbild existiert vor allem in der Öffentlichkeit nicht – Fineberg spricht von „multiplen Identitäten“, während das Berufsbild des Arztes/der Ärztin klar umrissen ist.

Ebenso vielfältig wie die an Public Health beteiligten wissenschaftlichen Disziplinen und Berufsgruppen sind die Zertifizierungen, wohingegen die Ausbildung innerhalb der Medizin einheitlich geregelt ist.

Die biologischen Wissenschaften spielen sowohl in Public Health als auch in der Medizin eine zentrale Rolle. Ausgangspunkt für die biologische Forschung sind in der Individualmedizin die Bedürfnisse des einzelnen Patienten. Der Transfer der Erkenntnisse erfolgt „vom Labor zum Krankenbett“. Public Health nutzt biologische Erkenntnisse, um die Gefährdung der Gesundheit der Bevölkerung zu verhindern. Die Forschungsinteressen und die Umsetzung der Erkenntnisse sind das Ergebnis der Wechselwirkung zwischen dem Labor und dem Anwendungs-„Feld“.

2.3.2. Abgrenzung zu Community Genetics

Der Begriff *Public Health Genetics* ist vor allem in den angloamerikanischen Ländern gebräuchlich. Der in den europäischen Ländern und im Sprachgebrauch der WHO verwendete Begriff *Community Genetics* wird häufig synonym verwendet. Obwohl es gemeinsame Merkmale gibt, unterscheidet sich *Community Genetics* vor allem in seinen historischen Wurzeln und ursprünglichen Zielsetzungen von *Public Health Genetics*. Diese sollen im Folgenden dargestellt werden.⁴⁶

Das Konzept von *Community Genetics* umfasst die frühestmögliche Identifikation und Prävention genetisch bedingter Risiken und vereinigt Fähigkeiten der Medizinischen Genetik und der Sozialmedizin. Ein wesentlicher Bestandteil von *Community Genetics* ist der Aufbau regionaler, wohnortnaher genetischer Dienste bzw. ihre Integration in die Primärversorgung durch praktische Ärzte und anderes medizinisches Personal (Modell und Kuliev 1998).

Der niederländische Genetiker Leo ten Kate führt an, eine der vordringlichsten Aufgaben eines „Community-Genetikers“ sei es, dafür zu sorgen, dass alle Mitglieder einer Gemeinschaft die Möglichkeit haben, klinisch-genetische Einrichtungen aufzusuchen. Seine zukünftigen Aktivitäten bestehen insbesondere darin, genetische

Screenings durchzuführen, Schulung anzubieten, Genetik in der individuellen Gesundheitsversorgung anzuwenden, genetische Angebote für benachteiligte Bevölkerungen und Bevölkerungsgruppen bereitzustellen sowie genetisch bedingte und angeborene Behinderungen zu erfassen (ten Kate 2000).

Auf internationaler Ebene war die WHO federführend für die Integration der Genetik in die Gesundheitsversorgung auf der Bevölkerungsebene. Der Begriff *Community Genetics* wurde erstmalig 1990 von Bernadette Modell, Genetikerin bei der WHO, verwendet. Community Genetics befasst nach Modell mit den bevölkerungsbezogenen Aspekten der medizinischen Genetik und ihrer Umsetzung auf der Ebene der Grundversorgung der Bevölkerung mit medizinischen Dienstleistungen (*primary care*).⁴⁷

Die Herausforderungen der Genetik für Fragestellungen im Zusammenhang mit Krankheit und Gesundheit der Bevölkerung wurde von der WHO bereits vor etwa 40 Jahren erkannt. Die WHO begann ab 1963 die Bedeutung der Genetik für die Sicherung der Gesundheit zu untersuchen, nachdem eine Expertenkommission befand, dass die Genetik der bevölkerungsbezogenen Gesundheitsversorgung eine neue Dimension hinzufüge:

“...genetic considerations add a new dimension to public health work: a concern not only for the health and well-being of persons now living, but also for... generations yet to come.”

Daraufhin wurde eine Arbeitsgruppe eingesetzt, die der Abteilung für Biomedizinische Wissenschaften zugeordnet war. Referenzzentren wurden eingerichtet, um die Verfahren und Methoden für genetische Populationsstudien zu standardisieren.⁴⁸

⁴⁷ Einer Definition des *Institute of Medicine* zufolge ist *primary care* gekennzeichnet durch Erreichbarkeit, Umfang, Koordinierung, Kontinuität und Zuverlässigkeit der medizinischen Einrichtungen, Angebote und Dienstleistungen. Die Versorgung durch Primary-Care-Ärzte umfasst Gesundheitsförderung, Prävention, Heilbehandlung und Symptomlinderung. Ihre Hauptaufgabe besteht jedoch in der Behandlung der kranken Patienten. Primary-Care-Ärzte sind diejenigen, die zuerst von den Kranken aufgesucht werden, um Beratung und Hilfe zu erhalten. Ein weiteres Merkmal von *primary care* ist das Entstehen dauerhafter Beziehungen zwischen Arzt und Patienten bzw. deren Familie (Abramson und Kark 1983).

⁴⁸ World Health Organization [<http://www.who.int/genomics/history/en/>] 30.3.2004

Die Einführung erster koordinierter Programme zur Prävention erblich bedingter Erkrankungen wird von Modell, Mitinitiatorin dieser Entwicklung, auf 1981 datiert, als die WHO begann, eine Bestandsaufnahme durchzuführen, um einen Überblick zu gewinnen über die Bereiche, in denen genetische Erkenntnisse bereits in der Praxis angewandt wurden. Die Ergebnisse wurden 1985 in dem Bericht „Community approaches on hereditary diseases“ zusammengefasst. In diesen Bericht gingen die praktischen Erfahrungen einer 1981 gegründeten Arbeitsgruppe ein. Diese hatte die Aufgabe, die für eine Umsetzung von Programmen zur Prävention genetisch bedingter Hämoglobinopathien notwendigen Fragestellungen, Methoden und Regeln zu entwickeln. Im Mittelpunkt stand dabei der Aufbau bzw. die Nutzung bestehender kommunaler und regionaler *primary care*-Einrichtungen mit dem Ziel, Menschen mit einer genetisch bedingten Benachteiligung zu helfen und ihnen eine möglichst normale Fortpflanzung zu ermöglichen:

„...to help people with a genetic disadvantage to live and reproduce as normally as possible.”

Genetische Dienstleistungen wurden bereitgestellt, indem Beratungs- und Behandlungsmöglichkeiten für Betroffene und ihre Familien sowie pränatale Diagnostik angeboten wurden. Es wurden Programme zur Kontrolle und Prävention erblich bedingter Erkrankungen entwickelt mit dem Ziel, über eine, an die jeweiligen politischen, kulturellen und sozialen Bedingungen der Lebensgemeinschaften adaptierte Aufklärung und Schulung, durch Screening der Bevölkerung, genetische Beratung und durch das Angebot einer Pränataldiagnostik die bestmögliche Prävention und Versorgung für Patienten und Risikopersonen bereitzustellen.

Die Erfahrungen dieser Programme haben wesentlich zu einer Etablierung der Genetik in den Aufgabenbereich der WHO beigetragen. Modell prägte für diesen Schwerpunkt den Begriff „Community Genetics“ (World Health Organization 1985).

Der enge Bezug von Community Genetics zu *primary care* ist zurückzuführen auf einen Beschluss der WHO Ende der 1970er Jahre, eine Infrastruktur für die Gesundheitsversorgung zu entwickeln, die allen Menschen den bestmöglichen Zugang zu den von der WHO beschlossenen Gesundheitsprogrammen ermöglicht.

Die für die WHO-Programme ausschlaggebenden Merkmale von *primary care* bestehen darin, dass sie auf praktischen Erfahrungen und wissenschaftlichen Grundlagen sowie auf sozial-akzeptablen Methoden und Technologien der Medizin basiert und auf der Basis von Selbstverantwortung und Selbstbestimmung organisiert wird. Sie ist jedem Einzelnen und den Familien einer Gemeinschaft zugänglich. Die Kosten sollen so bemessen sein, dass sie von der Gemeinschaft, der Gemeinde, der Region bzw. dem Land zu jeder Zeit aufgebracht werden können. Einrichtungen von *primary care* sind die erste Kontaktstelle für Menschen, Familien und Gemeinde bzw. der Gemeinschaft mit dem nationalen Gesundheitssystem. *Primary care*-Einrichtungen sind dadurch gekennzeichnet, dass sie die Gesundheitsversorgung in die Lebens- und Arbeitswelt der Menschen – die *Community* – integrieren (World Health Organization 1997).

Damit greifen die Programme der WHO auf ein weiteres, wesentliches gesundheitskonstituierendes Element zurück - die fördernde Zugehörigkeit zu einer lebens- und arbeitsweltlichen Gemeinschaft:

„The community development model or the process of empowering and strengthening community action is important so that people can have greater control over their lives, develop supportative relationships and skills in decision making and the ability to access resources. The challenge for health promotion is to work with communities and not for communities.“^{49,50}

Den Einrichtungen der gemeinde- bzw. gemeinschaftsnahen Gesundheitsversorgung kommt bei der Implementierung von WHO-Programmen, so auch dem Programm zur Prävention genetisch bedingter Erkrankungen, eine zentrale Bedeutung zu.

Mit einem sich vor allem durch die Fortschritte der Genetik verändernden Verständnis von der Rolle der Gene bei der Entstehung von Krankheiten („new genetics“), der Erweiterung genetischer Testmöglichkeiten und eines wachsenden Angebotes

⁴⁹ S. Department of Health and Children (DoHC) (2000)

⁵⁰ Der Begriff *community* kann sowohl eine verwaltungstechnische Einheit, z.B. eine politische Gemeinde oder Stadt, bezeichnen als auch eine durch gemeinsame religiöse oder ethnokulturelle Traditionen verbundene Gruppe von Menschen. Kennzeichen einer „Community“ ist das gemeinsame Bestreben, Traditionen aufrecht zu erhalten und Bedingungen zu schaffen, die ihren Mitgliedern gute Lebensbedingungen sichern (Moon 1998).

genetischer Tests gehen neue Anforderungen an die im Bereich von Community Genetics tätigen Mitarbeiter einher.

Sollten Ärzte und andere Mitarbeiter der primären Krankenversorgung zukünftig diese „neue“ Genetik in ihre Arbeit einbeziehen, werden größere Kompetenzen im Bereich der Untersuchung und Kommunikation genetischer Risiken erforderlich sein. Es wird sich eine verstärkte multidisziplinäre Zusammenarbeit mit Humangenetikern entwickeln müssen. Darüber hinaus sollten sie die Öffentlichkeit und potentielle Patienten in einem frühen Alter darauf hin informieren und schulen, welche Anforderungen und Entscheidungen sie hinsichtlich einer angemessenen Verwendung genetischer Informationen zur Gesundheitsförderung und Krankheitsvermeidung zu erwarten haben (The Royal College of General Practitioners 1998; Fry et al. 1999; Knottnerus 2003).⁵¹

Diese wachsenden Aufgaben stellen eine neue Herausforderung sowohl für die Community Genetics Praxis als auch für die Forschung dar. In den Niederlanden ist daher Community Genetics seit Mitte der 1990er Jahre bestrebt, den Bezug zwischen Community Genetics und Public Health herzustellen. Die wissenschaftliche Plattform von Public Health soll dazu dienen, bei der Bewertung der Bedeutung der Genetik für die Medizin die gesellschaftlichen Perspektiven und Anforderungen einzubeziehen. Dennoch bleibt es die zentrale Aufgabe von Community Genetics, humangenetische Dienstleistungen in der primären Gesundheitsversorgung (*primary care*) anzubieten (ten Kate 1998; ten Kate 2000).

2.4. Aufgaben und Methoden von Public Health Genetics

2.4.1. Die Public Health Genetics – Trias

Die Zielsetzung und die Methoden von Public Health Genetics wurden maßgeblich durch den Report des *Institute of Medicine* (IOM), „The Future of Public Health“, beeinflusst (Institute of Medicine 1988).

Das Komitee hatte den Auftrag, die zukünftige Entwicklung von Public Health zu planen. Es formulierte den Auftrag von Public Health als Erfüllung gesellschaftlicher

⁵¹ S. auch Sheffield School of Health and Related Research

[<http://www.shef.ac.uk/~scharr/public/research/genetics/oldandne.html>] 30.03.2004

Interessen bei der Sicherstellung von Bedingungen, unter denen Menschen gesund leben können. Public Health führt diesen Auftrag durch organisierte, interdisziplinäre Bemühungen aus, die sich auf physische, mentale und lebensweltabhängige Gesundheitsbedingungen von Gemeinschaften und Population richten, die besonderen Risiken für Krankheit und gesundheitliche Schäden ausgesetzt sind. Dieser Auftrag wird erfüllt durch Maßnahmen der Gesundheitsförderung, den Einsatz von Technologien der Krankheitsprävention sowie durch Interventionen zur Sicherung und Verbesserung der Lebensqualität. Die Gesundheitsförderung und Krankheitsprävention umfasst ein breites Spektrum von Aufgaben und Expertisen, die in drei zentralen Public Health Zielen zusammengefasst werden können:

- Untersuchung („assessment“) und Überwachung („surveillance“) der Gesundheit in Gemeinschaften und Bevölkerungen mit einem erhöhten Krankheitsrisiko, um gesundheitliche Probleme und vorrangige Bedürfnisse zu identifizieren
- Entwicklung von Strategien und Richtlinien („policy development“) in Zusammenarbeit mit Vertretern der Gemeinschaften und Regierungen, die darauf ausgerichtet sind, die identifizierten regionalen und nationalen Gesundheitsprobleme nach Dringlichkeit einzustufen und zu lösen.
- Sicherstellung („assurance“) des Zugangs zu einer angemessenen, kosteneffektiven Versorgung und zu Angeboten der Gesundheitsförderung und Prävention für jede Bevölkerung bzw. jede Bevölkerungsgruppe sowie die Evaluation der Effektivität dieser Versorgung und Angebote.

Diese Funktionen wurden 1994 konkretisiert durch die Aufstellung von zehn so genannten „Essential Public Health Services“ durch das *Public Health Functions Steering Committee „Public Health in America“*.^{52,53}

⁵² S. [<http://web.health.gov/phfunctions/public.htm>] 30.04.2004

⁵³ Die Zusammensetzung des *Public Health Functions Steering Committee* entspricht dem multidisziplinären Ansatz von Public Health: American Public Health Association, Association of Schools of Public Health, Association of State and Territorial Health Officials, Environmental Council of the States, National Association of County and City Health Officials, National Association of State Alcohol and Drug Abuse Directors, National Association of State Mental Health Program Directors, Public Health Foundation, U.S. Public Health Service --Agency for Health Care Policy and Research, Centers for Disease Control and Prevention, Food and Drug Administration, Health Resources and Services Administration, Indian Health Service, National Institutes of Health, Office of the Assistant Secretary for Health Substance Abuse and Mental Health Services Administration

Bewertung („Assessment“):

- Überwachen des Gesundheitsstatus der Bevölkerung bzw. von Bevölkerungsgruppen, um Gesundheitsprobleme zu identifizieren
- Aufdecken und Untersuchen von Problemen und Risiken für die Gesundheit der Bevölkerung

Entwicklung von Strategien und Richtlinien („Policy Development“):

- Informieren, Erziehen und Befähigen der Bevölkerung in Fragen der Gesundheit
- Mobilisieren und Festigen von Partnerschaften, um gesundheitliche Probleme zu identifizieren und zu lösen
- Entwickeln von Richtlinien und Plänen zur Unterstützung individueller und gemeinschaftlicher Bemühungen um Gesundheit

Sicherstellung („Assurance“):

- Durchsetzen von Gesetzen und Regeln, welche die Gesundheit schützen und die Sicherheit gewährleisten
- Schaffen von notwendigen Gesundheitsdiensten, Sicherstellen der Versorgung
- Sicherstellen der Kompetenz der in den öffentlichen und individuellen Gesundheitsdienstleistung Tätigen
- Evaluation der Effektivität, der Erreichbarkeit und der Qualität der individuellen und bevölkerungsbezogenen Gesundheitsdienste
- Erforschen neuer Möglichkeiten und innovativer Lösungen für gesundheitliche Probleme.⁵⁴

Die drei Grundfunktionen von Public Health und die oben genannten zehn Forderungen wurden anschließend von Arbeitsgruppen, die sich mit der Bedeutung der Genetik für Public Health beschäftigten, wie z.B. der *Genetics Working Group at the Centers for Disease Control and Prevention*, übernommen und für die Entwicklung von Strategien zur Umsetzung von Public Health Genetics in die Praxis der bevölkerungsbezogenen Gesundheitsversorgung verwendet („Need for public health leadership in genetics“ (CDC 1997)).

⁵⁴ Eine ausführlichere Darstellung des Auftrages und der Aufgaben von Public Health in den USA ist zu finden auf der Homepage der Association of Schools of Public Health (ASPH) [<http://www.asph.org/document.cfm?page=300>] 30.3.2004

Beskow et al. adaptierten die Public Health-Funktionen des IOM an die Aufgaben der Genetik in Public Health (Beskow et al. 2001a):

Assessment:

Das systematische Sammeln, Aufbauen, Analysieren und Verbreiten von Informationen, einschließlich humangenetisch-epidemiologischer Informationen, über die Gesundheit der Gemeinschaft

Dazu notwendige Dienstleistungen:

- Epidemiologische und Labor-Forschung zur Quantifizierung der Bedeutung genetischer Varianten für die menschliche Gesundheit und Identifizierung und Quantifizierung von umweltbedingten Risikofaktoren und ihrer Wechselwirkung mit genetischen Varianten
- Gesundheitsüberwachung: Überwachung des Gesundheitsstatus, einschließlich genetisch bedingter Erkrankungen, um gesundheitliche Probleme in der Bevölkerung oder einer Bevölkerungsgruppe zu identifizieren
- Diagnostik und Untersuchung: Untersuchung der Verteilung genetischer und modifizierbarer Risikofaktoren in der Gemeinschaft, um ihren Beitrag zu ihren Gesundheitsproblemen und die Folgen für die Gesundheit zu ermitteln.

Policy Development:

In Zusammenarbeit mit Interessenvertretern die Formulierung von Standards und Richtlinien für eine angemessene Verwendung genetischer Informationen und die Kontrolle der Effektivität, die Förderung des Zugangs zu genetischen Tests und Dienstleistungen sowie Sicherstellung ihrer Qualität

Dazu notwendige Leistungen:

- Politik- und Kommunikationsforschung: Identifizierung und Analyse ökonomischer, sozialer, ethischer und politischer Implikationen der Fortschritte der Humangenetik, einschließlich des Informations- und Kommunikationsbedarfs der Interessenvertreter
- Information, Bildung und Befähigung: Fördern der Kommunikation und Kenntnisse über die Bedeutung der Integration der Genetik in Programme der Gesundheitsförderung und Prävention
- Fördern von Partnerschaften: Stärken der Zusammenarbeit zwischen öffentlichen und privaten Einrichtungen und Gruppen, um die effektive und effiziente Kommunikation und Richtlinienentwicklung in Bezug auf die Genetik zu fördern

- Entwicklung von Richtlinien: Aufstellen von Standards und Richtlinien darüber, wie und wann genetische Informationen angewandt werden sollen, um die Gesundheit zu sichern und Krankheiten vorzubeugen.

Assurance

Die Sicherstellung, dass genetische Informationen angemessen verwendet werden und genetische Tests und Dienstleistungen den vereinbarten Zielen „Effektivität“, „Zugang“ und „Qualität“ dienen

Dazu notwendige Leistungen:

- Gesundheitsdienstleistungs-Forschung: Identifizieren und Analysieren der Faktoren, welche die Auswirkungen genetischer Informationen, die Auslieferung, Verwendung und Qualität genetischer Tests und genetischer Dienstleistungen beeinflussen
- Einfordern von Gesetzen: Die Durchsetzung von Richtlinien und Standards fördern, die eine angemessenen Verwendung genetischer Informationen, die Effektivität, den Zugang und die Qualität genetischer Tests und Dienstleistungen garantieren
- Herstellen der Verbindung von Patienten und Betroffenen zu und Anbieten von Krankenversorgung: Sicherstellung des Angebotes von und des Zugangs zu genetischen Tests und Dienstleistungen und den damit verbundenen Interventionen zur Sicherstellung von Gesundheit und Vermeidung von Krankheit
- Sicherstellen der Kompetenz: Sicherstellen, dass gegenwärtig und zukünftig im Gesundheitswesen Tätige Fortbildung erhalten und Fähigkeiten für die angemessene Verwendung genetischer Informationen erwerben
- Evaluation: Beurteilung der Auswirkung genetischer Information, der Effektivität, des Zugangs und der Qualität genetischer Tests und Dienstleistungen.

System-Management:

- Der Aufbau und die Aufrechterhaltung der Public Health-Infrastruktur für die Integration der Genomik in die Praxis und Forschung von Public Health. (Beskow et al. 2001a)

Mit der rasch voranschreitenden Entdeckung genetischer Varianten, die mit weit verbreiteten chronischen Krankheiten assoziiert sind, wurden und werden die in der öffentlichen Gesundheitsversorgung Tätigen mit einer Fülle neuer Informationen, Erkenntnissen und Technologien konfrontiert, die die medizinische Versorgung und

Prävention beeinflussen werden. Das Potential der unsachgemäßen und voreiligen Anwendung genetischer Information ohne einen adäquaten Schutz der Vertraulichkeit und der Daten erfordert sowohl eine wissenschaftlich-technische Begleitforschung als auch eine Evaluation und Auseinandersetzung mit den zahlreichen ethischen, rechtlichen und sozialen Fragen, die sich durch die wachsende Zahl genetischer Daten ergeben (Austin et al. 2000). Daher wird die Integration der Genetik in Public Health begleitet durch eine multidisziplinäre Forschung und Technikfolgenabschätzung hinsichtlich ihrer ethischen, rechtlichen und sozialen Auswirkungen auf den Einzelnen und die Gesellschaft.

Die Forschung in Public Health Genetics stellt die wissenschaftliche Basis für alle von Public Health Genetics entwickelten Dienstleistungen und Angebote zur Verfügung und dient wiederum der Validierung aller Public Health Genetics-Maßnahmen in den Bereichen „Assessment“, „Policy Development“ und „Assurance“. Public Health Genetics ist somit ein selbstreflexives System aus Praxis und wissenschaftlicher Begleitforschung

2.5. Derzeitige Bevölkerungsrelevanz von Public Health Genetics

Entsprechend der oben beschriebenen Public Health-Trias bildet die Untersuchung des Gesundheitsstatus und der Verteilung von Krankheitsrisiken (*Public Health Assessment*) die Grundlage der Public Health Praxis. Public Health Genetics-Assessments besteht zum einen darin, den Gesundheitszustand der Bevölkerung zu beschreiben und zu überwachen (*surveillance*), und zum zweiten darin, die Einflüsse auf die Gesundheit der Bevölkerung mit epidemiologischen Methoden zu erforschen, um eine Abschätzung von Gesundheitsrisiken vornehmen zu können und die Qualität sowie die ethischen, rechtlichen und sozialen Auswirkungen der Methoden z.B. genetischer Tests, die zu diesem Erkenntnisgewinn eingesetzt werden, zu untersuchen (Centers for Disease Control 1997; Khoury et al. 2000; Brand et al. 2005).

2.5.1. Überwachung des Gesundheitsstatus: „Surveillance“

Die Voraussetzung für eine bevölkerungsbezogene Prävention und Sicherstellung der Gesundheit ist die Überwachung des Gesundheitsstatus. Die systematische Gewinnung, Analyse und Veröffentlichung bevölkerungsbezogener Gesundheitsdaten („surveillance“ bzw. „monitoring“) gehören daher zu den Kernaufgaben von Public Health.

Dem 1997 im Auftrag der CDC erarbeiteten Strategieplan zufolge werden die Ziele von „surveillance“ definiert als:

- Erfassung der Verteilung und Ausbreitung genetischer Varianten in der Bevölkerung, die für bestimmte Krankheiten mit verantwortlich sind. Dazu gehören die seltenen Erkrankungen ebenso wie die häufig auftretenden Krankheiten
- Erfassung der Zahl der Erkrankungen und Todesfälle, die durch die genetischen Faktoren verursacht werden
- Erfassung der Umweltfaktoren, von denen bekannt ist, dass sie durch Interaktion mit den jeweiligen Genotypen an der Krankheitsentstehung beteiligt sind.

Darüber hinaus sollte ein „surveillance“ das Sammeln von Informationen über die Kosten, die dem Gesundheitswesen durch genetisch bedingte Erkrankungen entstehen, beinhalten. Hierin gehen z.B. die Zahl der stationär behandelten Fälle ein, die Arbeitsausfallzeiten, die Verringerung der Lebenserwartung u.a.m. Ebenso sollten die mit einem genetischen Test in Zusammenhang stehenden Fragen, wie unter anderem die Erreichbarkeit genetischer Einrichtungen, die Qualität der Tests, ihre fachlich qualifizierte Anwendung und mögliche negative Folgen für getestete Personen sowie die Verfügbarkeit und Effektivität von präventiven oder therapeutischen Interventionsmöglichkeiten berücksichtigt werden (Centers for Disease Control 1997; Khoury et al. 2000).

Das System zur Erfassung krankheitsrelevanter Daten soll zukünftig genetische Faktoren einbeziehen, die den Gesundheitsstatus einer Population oder einer Gruppe beeinflussen. In populationsbezogenen Registern sollen die Verteilung und Häufigkeit genetischer Variationen und modifizierbarer Risikofaktoren für Krankheit und Behinderung fortlaufend erfasst sowie die mit genetischen Mutationen assoziierte Morbidität und Mortalität der Bevölkerung verfolgt werden.

Die Ziele dieser Überwachung bestehen darin, Betroffenengruppen zu identifizieren, die von einer Aufklärung über genetische Risiken und von anderen genetischen Dienstleistungen profitieren könnten, und ein System von Einrichtungen und Kriterien zu entwickeln, mit dessen Hilfe die Validität und der Nutzen genetischer Tests untersucht werden kann. Des Weiteren sollen die gewonnenen Daten die Basis darstellen für die Planung, Implementierung und Evaluation von Maßnahmen einer

bevölkerungsbezogenen Prävention bzw. Sicherung der Gesundheit (Teutsch und Churchill 1994).

Die Daten über die Verteilung und Häufigkeit genetisch bedingter Erkrankungen und genetischer Suszeptibilitäten für komplexe chronische Erkrankungen können auf verschiedene Weise gewonnen werden. So kann auf bereits existierende Daten- und Probensammlungen zurückgegriffen werden, die den Gesundheitsbehörden aus zurückliegenden Screening-Programmen vorliegen. Weiterhin besteht die Möglichkeit, Biomaterial und Aufzeichnungen von Laboratorien, Krankenhäusern und anderen medizinischen Versorgungseinrichtungen zu verwenden oder gesundheitsbezogene Informationssammlungen spezieller Bevölkerungsgruppen, wie z.B. die genealogischen und krankheitsbezogenen Aufzeichnungen der isländischen Bevölkerung, auszuwerten. Darüber hinaus existieren in zahlreichen Ländern, geographischen und kulturellen Regionen Aufzeichnungen fortlaufend durchgeführter Screeningprogramme bzw. krankheitsspezifische Melderegister.

Die überwiegende Zahl der in diesen Sammlungen gespeicherten Proben und Daten werden bzw. wurden ursprünglich nicht zur Überwachung des Gesundheitsstatus gewonnen, sondern zu anderen Zwecken (Burris et al. 2000). Das Interesse an diesen Daten ist mit der Erwartung, sie könnten einen Beitrag zur Identifizierung genetischer Risikofaktoren leisten, erheblich gestiegen.

In einem Prioritätenkatalog, der die o.g. Ziele der Überwachung weitgehend berücksichtigt, legte die *Association of State and Territorial Health Officers* (ASTHO) fest, welchen Beitrag staatliche Public Health Einrichtungen bei der Einbeziehung genetischer Daten in ein *surveillance* von Erkrankungen leisten sollten.

Es sollen fortlaufende populationsbezogene Statistiken und Krankheitsregister eingerichtet werden, die genetische Daten einbeziehen, um die Überwachung des Gesundheitsstatus der Bevölkerung sicherzustellen und Informationen über Inzidenz und Prävalenz von Krankheiten zu liefern. Auf der Grundlage dieser Datensammlungen sollen klinisch relevante Informationen, die in staatlichen und privaten Einrichtungen gewonnen werden, erfasst und ausgewertet werden. Sie sollten neben den gespeicherten genetischen Varianten Informationen über den Gesundheitsstatus, durchgeführte

medizinische Interventionen, Umweltveränderungen, demographische Angaben und Angaben über die Qualität genetischer Technologien umfassen.

Um den Nutzen populationsbezogener Datensammlungen für die Untersuchung der Einflüsse genetischer und umweltassoziierter Faktoren auf die klinische Manifestation von Krankheiten einschätzen zu können, schlägt die ASTHO vor, in einem ersten Schritt Möglichkeiten zu entwickeln, genetische Informationen in bereits existierende Register zu integrieren, wie z.B. in das *Behavioral Risk Factors Surveillance System*. Genetische Daten sollten zu einem selbstverständlichen Bestandteil umfassender Erfassungs- und Evaluationsstrategien werden (ASTHO 2001a).

Die Bedeutung, die eine Erhebung aktueller genomischer Daten für die Gesundheitsüberwachung der Bevölkerung haben könnte, wird in dem ersten Bericht des *Office of Genomics and Disease Prevention* (2004) konkretisiert.

Lingappa und Lindegren empfehlen darin, bei zukünftigen Public Health relevanten Untersuchungen von akut auftretenden Gesundheitsproblemen der Bevölkerung genomische Informationen zu nutzen. Dazu sollen neben den üblichen demographischen, verhaltens- und expositionsbezogenen Risikofaktoren Genom-Profile, Expositionsprofile und Folge-Reaktionen z.B. in Form von Protein-Synthesen gesammelt und ausgewertet werden. Für Untersuchungen, zu denen genomische Informationen beitragen können, werden vorgeschlagen:

- gehäuft auftretende Krankheiten („cluster“) wie Infektionen, Krebs oder angeborenen Fehlbildungen
- gehäuft auftretende Krankheiten durch Exposition, vor allem umwelt- und arbeitsbedingt oder durch bioterroristische Anschläge verursacht,
- unerwünschte Reaktionen auf pharmazeutisch wirksame Substanzen wie Impfstoffe, Antibiotika oder Blutprodukte.

Die Erkenntnisse sollen dazu beitragen, nachteilige Effekte für die Gesundheit zu identifizieren und die Interventionsmöglichkeiten in Public Health und in der klinischen Medizin zu verbessern z.B. durch Impfungen, Vermeidung von schädlichen Expositionen, Verhaltensänderungen oder therapeutischer Maßnahmen (Lingappa und Lindegren 2004).

Es besteht die Erwartung, durch die Einbeziehung genomischer Daten z.B. von Infektionserregern den Erkenntnisstand über die großen Epidemien wie Hepatitis B-

Infektionen, Cholera oder SARS und die Auswirkungen seltener Expositionereignisse wie z.B. durch Anthrax zu verbessern. Durch die Verknüpfung von in anderen Zusammenhängen gesammelten Daten über Expositionen mit genomischen Daten von Patienten können Gen-Umwelt-Interaktionen untersucht werden. Darüber hinaus können aufbewahrte Datensammlungen dazu dienen, Langzeit-Untersuchungen über den Zusammenhang von genetischen Faktoren mit Krankheitsursachen oder Präventionsmaßnahmen durchzuführen (Yeh et al. 2004; Sack et al. 2004; Schaefer 2005).

Die ASTHO und Lindgappa und Lindegren weisen jedoch darauf hin, dass die Entscheidung darüber, genomische Informationen zur Untersuchung von Public Health Ereignissen zu sammeln, den wissenschaftlichen Anforderungen entsprechen muss. Diese bestehen unter anderem in Kenntnissen über die Zusammenhänge zwischen genetischen Faktoren und der zu untersuchenden Erkrankung. Die verfügbaren Quellen müssen überprüft werden hinsichtlich ihrer Standards zur Sammlung und Lagerung von Proben, ihrer genomischen Testverfahren und möglicher Versäumnisse bei der Auswertung von Protokollen oder durch erhöhte Anforderungen an alle Beteiligten.

Die Erfassung der Verteilung und Häufigkeit genetisch bedingter Erkrankungen und genetischer Suszeptibilitäten in der Bevölkerung kann, wie oben bereits genannt, durch die Auswertung bestehender gesundheitsbezogener Datensammlungen erfolgen. Informationen über die Verteilung krankheitsassoziierter genetischer Varianten in der Bevölkerung können jedoch auch durch zeitnahe genetische Screenings gewonnen werden.

In Erwartung weiterer Fortschritte der Genomforschung äußerte die ASTHO, dass in Zukunft das genetische Screening in Bezug auf einige Erkrankungen traditionelle Screening-Methoden ersetzen werde. Dadurch werde es möglich, auf der Grundlage der Kenntnis des individuellen genetischen Profils gezieltere Verhaltensempfehlungen zur Vermeidung von Krankheiten zu geben (Association of State and Territorial Health Officers 2001a).

Welche Erkrankungen bevölkerungsweit durch ein Screening erfasst werden sollen, ist in den vergangenen Jahren häufig diskutiert worden. Die Kriterien, die einem

Bevölkerungsscreening zu Grunde gelegt werden (s.o.), sind bisher jedoch nur für wenige Erkrankungen zu erfüllen. Zu diesen gehören Screenings zur Erfassung monogen bedingter Erkrankungen wie die in bestimmten Bevölkerungsgruppen häufig vorkommende Sichelzellanämie und die Thalassämie, das Screening von Kindern auf einige angeborene Erkrankungen wie z.B. der Taubheit, und dem Neugeborenen-Screening, das durch den Einsatz der Tandem-Massen-Spektroskopie um eine Reihe von Erkrankungen, deren Screening allerdings umstritten ist, erweitert wurde, sowie das Carrierscreening für Cystische Fibrose (Grody et al. 2001; Khoury et al. 2003b; Brand et al. 2005).

Für verschiedene, in der Bevölkerung verbreitete Erkrankungen wird seit einigen Jahren ein Screening diskutiert, wie z. B. für die erblich bedingte Hämochromatose, Faktor-V-Leiden (Khoury et al. ebd.), für Herzkranzgefäß-Erkrankungen, Asthma und Brustkrebs (Centers for Disease Control 2003), Fragiles X-Syndrom und Darmkrebs (*Public Health Genetics Unit Cambridge*).⁵⁵ Unter anderem aufgrund der bis zum heutigen Zeitpunkt vorliegenden epidemiologischen Erkenntnisse wurde bisher kein Bevölkerungsscreening für diese Erkrankungen durchgeführt. (S. „Genetik in Public Health).

Für eine aus der Perspektive von Public Health betrachtete ethische Abwägung, ob ein *surveillance* für eine genetische Suszeptibilität gerechtfertigt ist, schlagen Burris et al. (2000) drei Leitfragen vor:

1. Wird ein *surveillance* die Gesundheit der Bevölkerung verbessern?

Eine bevölkerungsweite Untersuchung genetischer Merkmale ist ethisch gerechtfertigt, wenn sie signifikant zur Reduzierung genetischer Erkrankungen oder Sterblichkeit bezogen auf die gesamte Gesellschaft oder einer betroffenen Bevölkerungsgruppe

⁵⁵ Die *Public Health Genetics Unit Cambridge* bietet auf ihrer homepage [http://www.phgu.org.uk/info_database/diseases/fragile_x/fragilex.html] aktuelle Informationen über einige genetisch bedingte Erkrankungen an und eine kurze Diskussion über mögliche Auswirkungen auf die Gesundheitsversorgung aus der Public Health Perspektive. Bei der Diskussion über ein mögliches Screening für das Fragile-X-Syndrom beziehen sich die Autoren dieser Seite unter anderem auf Wald und Morris (Wald und Morris 2003) und den HTA-Bericht von Murray et al. (Murray et al. 1997). Public Health relevante Aspekte über Darmkrebs-Informationen werden diskutiert auf der Seite [http://www.phgu.org.uk/info_database/diseases/cancer/colorectal.html] 21.2.2005.

beiträgt. Ein genetisches Surveillance ist auch dann gerechtfertigt, wenn damit für die gesamte Bevölkerung ein hoher Nutzen, für den einzelnen jedoch lediglich geringe Vorteile erwartet werden. Die Verwendung von Public Health-Ressourcen ist dagegen nicht zu rechtfertigen, wenn ein Nutzen lediglich für einzelne Individuen besteht.

2. Ist ein Surveillance für bestimmte genetische Informationen ein kluger und gerechter Einsatz von Ressourcen?

In Anbetracht knapper Ressourcen unterliegt der Einsatz von Geldern, die der öffentlichen Gesundheitsversorgung zur Verfügung stehen, der Verpflichtung, den größten Nutzen für die Gesundheitssicherung der Bevölkerung zu erzielen. Die Fragen einer gerechten Verteilung knapper Ressourcen sind ein genuiner Gegenstand der Reflexion von Public Health-Ethik, wohingegen in Bezug auf die patientenzentrierte Medizin bisher Vorbehalte bestehen, diese Problematik in die medizinisch-ethische Diskussion einzubeziehen.

3. Wird ein Surveillance akzeptabel sein für die darin einbezogene Bevölkerung?

Die Akzeptanz von Public Health-Maßnahmen ist von erheblicher Bedeutung für die Bereitschaft, sich freiwillig zu beteiligen und die mit den Maßnahmen verbundenen Richtlinien zu befolgen. Eine mangelnde Compliance kann zusätzliche Kosten verursachen und den Erfolg der Public Health-Maßnahme gefährden. Daher sollten sie nachvollziehbar belegen, dass ihr Nutzen die Kosten überwiegt.

Burris et al. ziehen die Schlussfolgerung, dass ein genetisches Surveillance grundsätzlich kostengünstig durchgeführt werden und nützliche Daten für eine verbesserte Bedarfsplanung gesundheitsfördernder Leistungen liefern könnte. Damit entspräche es den ethischen Forderungen nach einem effektiven Einsatz von Mitteln der öffentlichen Gesundheitsversorgung. Dem stehen jedoch die Ängste und die Skepsis der Bevölkerung in Bezug auf die Verwendung genetischer Daten und damit das Problem der sozialen Risiken entgegen.

Als Ursache für diese Zurückhaltung vermuten Burris et al. ein in der Bevölkerung vorherrschendes Konzept von Krankheit, Gesundheit, Aussehen und Verhalten, dem die Überzeugung zugrunde liegt, dass „Gesundheit in den Genen liegt“. Krankheit wird demzufolge als ein unveränderliches Merkmal der einzelnen Betroffenen verstanden. Ein genetisches Screening wird als ein weiteres medizinisches Instrumentarium der Bestandsaufnahme individueller Krankheitsrisiken gesehen und die Sicht des Einzelnen

bestärkt, für die eigene Gesundheit allein verantwortlich zu sein. Diese Sicht kann darüber hinaus durch Schuldzuweisungen verstärkt werden.

Im Anschluss an ihre Analyse schlagen sie unter anderem vor, die Erforschung sozialer Risiken zu fördern und insbesondere die Fälle von sozial schädlichem Verhalten zu erfassen sowie zu untersuchen, wie groß das Vertrauen von Individuen in gesetzliche Regelungen bei gesundheitsrelevanten Entscheidungen ist (Burris et al. 2000).

2.5.1.2. Fazit

Chronische Krankheiten sind für Public Health von besonderem Interesse, da sie die derzeit die größte gesundheitliche Belastung der Bevölkerung darstellen (WHO 2003).

Wie aus dem bisher Erörterten hervorgeht, ist der Einsatz von Tests in der Public Health-Praxis zur Überwachung des Gesundheitsstatus der Bevölkerung und zur Beobachtung der Verteilung und Verbreitung genetischer Risikofaktoren für diese komplexen Erkrankungen in der Bevölkerung noch nicht anwendungsreif.

Ein bisher noch nicht gelöstes Problem bei der Überwachung der Verteilung genetisch bedingter Erkrankungen stellt die noch weitgehend ungeklärte Korrelation krankheitsassoziiierter genetischer Polymorphismen mit phänotypischen Ausprägungen komplexer Erkrankungen dar. Wie bereits an anderer Stelle erläutert, ist ein positiver genetischer Test für eine genetisch bedingte Suszeptibilität z.B. für eine Herz-Kreislaufkrankung, nicht gleichbedeutend mit dem Ausbrechen der betreffenden Krankheit. Die epidemiologischen Daten, die Kosten-Nutzen-Analysen und die Untersuchung möglicher Auswirkungen genetischer Screenings auf die Gesellschaft reichen aus der Sicht der Humangenetik und der Epidemiologie noch nicht aus, um ein Screening durchzuführen (Dorman und Mattison 2000; Khoury et al. 2003b; Henn 2004).

Diese Einschätzung wird bestätigt durch den ersten Jahresbericht des Office of Genetics, Disease Control and Prevention (OGDP) aus dem Jahr 2003 (Office of Genetics, Disease Control and Prevention 2004).

Wie Khoury in seinem Vorwort betont, besteht trotz der Verheißungen und Aufregung im Zusammenhang mit im Verlauf der Humangenomforschung gewonnen Erkenntnissen eine erhebliche Lücke zwischen den Forschungsergebnissen und dem

Wissen, das notwendig ist, um diese Ergebnisse zum Nutzen für die Gesundheit der Bevölkerung einzusetzen. Die in dem Jahresbericht des OGDG genannten Beispiele weisen daher in Bezug auf die Durchführung von Untersuchungen der Gesundheit der Bevölkerung in Zusammenhang mit der Genomik, die Entwicklung wissenschaftlicher Evidenz hinsichtlich der Bewertung genomischer Informationen und die Integration genomischer Information in die Praxis und in Programme vor allem auf die zu bearbeitenden Probleme bei dem Transfer genomischer Erkenntnisse in die Praxis von Public Health hin. Zu ihrer Lösung sind weitere Public Health Genetics-Forschungen notwendig (Khoury 2003).

2.5.2. Public Health Genetics – Forschung

Im Verlauf der 1990er Jahre wuchsen vor allem in den angloamerikanischen Ländern die Erwartungen, dass die Erkenntnisse der Humangenomforschung rasch zur Verbesserung der Gesundheit beitragen könnten. Dieses zeigte sich unter anderem in den intensiven Bestrebungen, die Genetik in die Public Health Praxis zu integrieren.

Das Interesse in den angloamerikanischen Ländern, die Chancen der Humangenomforschung für Public Health Aufgaben zu untersuchen, und die Intensität, mit der die Implementierung von Genetik in Public Health Institutionen erfolgte, wurden in Deutschland mit Zurückhaltung wahrgenommen. Kritisiert wurde der vermeintliche Expansionsdrang der Genetik. Diese wolle sich durch den in Aussicht gestellten Nutzen für die bevölkerungsbezogene Gesundheitssicherung eine Legitimationsbasis schaffen für die weitere Verbreitung genetischer Techniken und die Sammlung genetischer Daten (Feuerstein 2002).

Zwar waren die Erwartungen, die mit den Fortschritten der Humangenomforschung einhergingen, auf Seiten der Protagonisten zunächst hoch. Dieses schlug sich auch im Auftrag der Forschungseinrichtungen nieder, die Chancen zu erforschen und Implementierungsstrategien für die praktische Umsetzung zu entwickeln (S. o: „Public Health Genetics-Trias“). Doch gleichzeitig diente und dient die Institutionalisierung von Public Health Genetics und Schaffung von Public Health Genetics-Schwerpunkten in der universitären Ausbildung dazu, eine die Humangenomforschung begleitende interdisziplinäre Bewertungs- und Diskussionsplattform zu schaffen und

Forschungsprogramme zu entwickeln, um mögliche Risiken für die Bevölkerung zu identifizieren und zu untersuchen, die mit dem Einsatz der Genetik für Public Health-Aufgaben verbunden sein könnten.

Bereits 1997 heißt es im Vorwort eines Strategie-Papiers der CDC (1997):

„Recent discoveries have associated specific gene variants with the development of disease or chronic conditions, many with affect broad segments of the population....Simultaneous with these advances, genetic tests are increasingly being developed and made publicly available. Putting this information to good use to promote health and well-being of all members of society requires a keen understanding of complex issues. Chief among these issues are the ethical ramifications of using new genetic technologies, and variations in personal and cultural views on what constitutes disease and disability.“

Die Arbeitsgruppe stellte fest, dass zunehmend Erkenntnisse über Zusammenhänge zwischen genetischen Ursachen für chronische Erkrankungen und Einflüssen infektiöser, chemischer oder physikalischer Agenzien gewonnen werden. Für eine praktische Anwendung dieser Erkenntnisse z.B. in Form genetischer Tests auf Bevölkerungsebene fehlten jedoch Informationen über Risiken genetischer Tests, über die Effizienz frühzeitiger, präventiver Interventionen und die Verteilung genetischer Suszeptibilitäten und anderer Risikofaktoren in der Bevölkerung. Sie benennt daraufhin unter anderem folgende Aufgaben, denen sich Public Health widmen soll:

- die Evaluation genetischer Tests, die nicht nur die Entscheidungsgrundlagen liefern soll, wann und welche Tests geeignet sind, gesundheitliche Risiken zu diagnostizieren und ob die Kriterien für Qualitätsstandards eingehalten werden sondern Faktoren wie die Verfügbarkeit und die Kompetenz genetischer Beratung insbesondere in Bezug auf die Vermittlung von Risiken und deren Interpretation sowie die Sicherstellung des „informed consent“ und der Vertraulichkeit im Umgang mit den Testergebnissen untersucht.
- die Förderung der Kommunikation und Verbreitung von Informationen zwischen Public Health Genetics-Praxis, -Wissenschaft und der Bevölkerung, um das Verständnis für die von der nationalen Gesundheitsbehörde (CDC) entwickelten und vorgeschlagenen Maßnahmen zu fördern.

- die ethische, rechtliche und soziale Begleitforschung aller Programmkomponenten, da beachtet werden muss, dass diese Bereiche der Gesundheitsforschung und ihrer Umsetzung in die Praxis Fragen der Autonomie des Individuums wie der Vertraulichkeit, den Datenschutz und den „informed consent“ berühren, denn eine besondere Sensibilität in der Gesellschaft für die Gefahren des Missbrauchs dieser Forschung entsteht durch das Sammeln und Auswerten individueller genetischer Informationen zum Zweck einer gesellschaftlichen Nutzung dieser Daten (Centers for Disease Control 1997).

Obwohl nach Abschluss der Sequenzierung des menschlichen Genoms die Erforschung genetischer Polymorphismen vor allem durch internationale Forschungsprojekte intensiviert wurde (s. z.B. das HapMap-Projekt) ist es bisher nicht gelungen, die Lücke, die zwischen den Entdeckung neuer genetischer Polymorphismen und der Nutzung dieser Entdeckungen für die Medizin besteht, zu schließen. Wie führende Public Health-Wissenschaftler und -Praktiker betonen, haben sich die Erwartungen in Bezug auf die praktische Umsetzung genetischer Erkenntnisse in die Public Health-Praxis nach wie vor nicht erfüllt. Die von den CDC vorgeschlagenen Schwerpunkte haben daher weiterhin Bestand.

Die Aufgabe von Public Health Genetics besteht nach wie vor darin, die Lücken durch weitere Public Health Forschung zu schließen und Richtlinien für den angemessenen Umgang mit genetischen Tests und genetischen Daten zu entwickeln (z.B. Beskow et al. 2001b; Khoury et al. 2001; Dutta et al. 2005). (S.auch: „Genetik in Public Health“).

Die Erkenntnisse der Humangenomforschung und die neuen Forschungsstrategien der „post genome era“ (s.o.) haben jedoch zu einer Konkretisierung der von den CDC 1997 postulierten Forschungsschwerpunkte beigetragen.⁵⁶

Gwinn und Khoury schlagen vor, innerhalb des breiten Spektrums von Forschungsfragen in Public Health Genetics folgende Schwerpunkte auszuwählen (Gwinn und Khoury 2002):

⁵⁶ Ausführlicher dazu: ASTHO (2001). Association of State and Territorial Health Officers (ASTHO): Framework for Public Health Genetics policies and practices in state and local Public Health agencies, 11/31/01. [http://genomicstoolkit.org/download/ASTHO_Framework.pdf]

- Untersuchung des Einflusses genomischer Faktoren auf die Gesundheit der Bevölkerung durch Ausweitung genetisch-epidemiologischer Forschung von einzelnen Genen auf genomweite Untersuchung, von der Untersuchung einzelner betroffener Familien auf Bevölkerungsgruppen, durch umfangreiche Genotypisierungen und Messungen von Biomarkern sowie durch die Einbeziehung von Einflüssen wie Ernährung und anderer gemeinsamer Umweltfaktoren in Familienstudien
- Untersuchung des Nutzens genomischer Tests für Screening und Prävention:
In Anbetracht der Erwartungen der Öffentlichkeit an eine personalisierte Medizin und des sich rasch entwickelnden Marktes für neue genomische Tests besteht eine wesentliche Aufgabe der Public Health-Wissenschaften darin, die Aussage und den Nutzen genomischer Tests untersuchen. Diese Untersuchungen sollen Tests erfassen, die nicht nur einzelne Genvarianten nachweisen sondern komplexe Genotypen, erworbene Mutationen und Genexpressionen untersuchen und sollen sowohl DNA-Tests, RNA-Microarrays und biochemischen Methoden umfassen. An der Untersuchung des Nutzens dieser Tests sollen nicht nur medizinische und statistische Wissenschaften sondern auch z.B. die Sozialwissenschaften beteiligt werden.
- Information über die Fortschritte der Genetik und Förderung der Kommunikation zwischen Wissenschaft und Öffentlichkeit, um eine breite Öffentlichkeit an der Forschung zu beteiligen. Hierbei sollen die in Public Health Tätigen ihre besondere Stellung in der Gemeinschaft nutzen, um die Akzeptanz für die Public Health Forschungsagenda zu fördern und individuelle und soziale Interessen auszugleichen. Die Darstellung der Interessen einer bevölkerungsbezogenen Gesundheitsforschung soll den fortgesetzten Dialog über Fragen des „informed consent“ und der Vertraulichkeit fördern und die Vermittlung von Forschungsergebnissen in alle Teile der Bevölkerung verbessern.

Das Ziel der Public Health Forschung besteht demzufolge darin, das Verständnis der Bedeutung genomischer Faktoren für die Gesundheit der Bevölkerung zu verbessern und den Wert genetischer Tests im Rahmen von Screenings und für die Prävention zu untersuchen (Khoury 2003a). Die von Khoury und Gwinn benannten Forschungsschwerpunkte beziehen jedoch die Erkenntnisfortschritte und neuen

Forschungsstrategien der „post genome era“ ein. Dieser an anderer Stelle beschriebene Paradigmenwechsel der Forschung kann zu einem neuen Verständnis für die Entstehung von Krankheiten beitragen, in dem genetische Varianten als eine Komponente in einem komplexen Netz von Interaktionen verschiedener Faktoren Krankheit und Gesundheit beeinflussen.

2.5.2.1. Evaluation genetischer Tests

Die rasch voranschreitenden Entdeckungen genetischer Krankheitsfaktoren, die mit den sog. multifaktoriellen Erkrankungen assoziiert sind, können dazu beitragen, die Vorhersage von Krankheitsrisiken bei asymptomatischen Individuen zu verbessern (Burke 2002). Sind solche Polymorphismen erst einmal bekannt, werden in der Regel genetische Tests entwickelt und angeboten.⁵⁷ Sie können im Rahmen der klinischen Forschung, der klinisch relevanten, individuellen Diagnostik oder eines Screenings eingesetzt werden (Khoury et al. 2003b).

Prädiktive genetische Tests sollten jedoch nach Einschätzung von Public Health Genetics-Fachleuten im Rahmen von Screening-Programmen gegenwärtig nicht eingesetzt werden, da die Mehrzahl der angebotenen prädiktiven Tests für komplexe, chronische Erkrankungen bisher keinen Beitrag für die Prävention dieser Krankheiten leisten können. Allerdings unterscheiden sich, wie oben bereits erläutert, die Einschätzungen hinsichtlich künftiger Entwicklungen. So erwarten Khoury et al., dass angesichts des raschen Erkenntniszuwachses der Genetik innerhalb der kommenden 10 bis 20 Jahre genetische Screeningtests in der Bevölkerung oder in Subgruppen durchgeführt werden und einen sinnvollen Beitrag zur Prävention von komplexen Erkrankungen leisten können (Khoury et al. ebd.). Holtzman und Marteau (2000) lehnen die Verwendung genetischer Tests für ein bevölkerungsweites Screening ab, da auch in Zukunft keine auf der Kenntnis individueller genetischer Suszeptibilitäten beruhenden, spezifischen Präventionsmöglichkeiten zur Verfügung stehen werden.

Es sei nochmals betont, dass die Aussagefähigkeit prädiktiver Tests zum Nachweis genetischer Suszeptibilitäten für chronische, komplexe Erkrankungen begrenzt ist. Trotz einzelner Erfolge, die durch den präsymptomatischen Nachweis einer genetischen

⁵⁷ Aktuelle Informationen über die Anzahl verfügbarer genetischer Tests finden sich auf der Homepage von GeneTest [<http://www.genetests.org/>]

Mutation bei der Prävention und Behandlung einiger genetisch mitbedingter Erkrankungen erzielt wurden, wie z.B. bei der Hämochromatose oder bei entzündlichen Darmerkrankungen, (s. Kapitel „Genetik“), sind bisher kaum spezielle Präventionsstrategien und Behandlungsstrategien für chronische Erkrankungen entwickelt worden, die eine Kenntnis genetischer Suszeptibilitäten voraussetzen (Henn 2004); negative (normale) Testergebnisse können ein späteres Auftreten der Erkrankung nicht ausschließen; positive Testergebnisse bedeuten nicht zwangsläufig, dass die Krankheit ausbricht (Centers for Disease Control 1997). Die Risiken und Chancen der Mehrzahl der bisher angebotenen Tests sind weitgehend unbekannt.

Insbesondere die Tatsache, dass gesunden Individuen angeboten wird, ihre Anlageträgerschaft für bestimmte erblich bedingte Erkrankungen testen zu lassen, zeigt die Chancen, aber auch das Dilemma der genetischen prädiktiven Tests. Das derzeitige Problem besteht darin, dass zwar zusätzliches genetisches Wissen über Gesundheitsrisiken zur Verfügung gestellt werden könnte, die Folgen dieses Wissens für die Betroffenen jedoch ungewiss ist. Die HGC führt dazu an:

„We accept that the right to obtain information about oneself is an important right and the State should not intervene unless there is a risk of harm, particularly to vulnerable people like children or the elderly“ (Human Genetics Commission 2003).

Trotz dieser Unsicherheiten wachsen die Verfügbarkeit und das Anwendungsspektrum genetischer Tests. (S.o.).

Ein wachsender Markt durch vor allem kommerzielle Testanbieter sowie ein zunehmendes Interesse von Patienten an Informationen über genetische Prädispositionen und über genetische Testmöglichkeiten führt zu einem Legitimationsdruck sowohl auf die in der medizinischen Versorgung tätigen Ärzte als auch auf die Patienten, verfügbare Tests auch anzuwenden. Ärzte und andere in der Gesundheitsversorgung Tätige werden daher zunehmend mit neuen Herausforderungen konfrontiert, sich mit den Erkenntnissen und technischen Möglichkeiten der Genetik auseinanderzusetzen.

In Anbetracht der Ressourcenknappheit des öffentlichen Gesundheitswesens wird darüber hinaus die Kosten-Nutzen-Abwägung bei Entscheidungen über medizinische Maßnahmen an Bedeutung gewinnen. In dem Maße, in dem genetische Tests zur Verfügung stehen, werden die entstehenden Kosten für ein bevölkerungsbezogenes Screening in Entscheidungen über die Durchführung bestimmter Screening-Programme einbezogen werden (Zimmern und Cook 2000).

Wie bereits in dem Strategiepapier der Task Force Genetics der CDC (1997) angeführt, sind auch in Zukunft umfassende epidemiologische sowie soziale und ethische Forschungen notwendig, um die Kriterien für genetische Tests und Richtlinien für die Umsetzung in die Praxis zu entwickeln.

2.5.2.2. Genom--epidemiologische Forschung

Die Epidemiologie untersucht die Verteilung und die Determinanten gesundheitsbezogener Bedingungen oder Ereignisse und wendet die Erkenntnisse dieser Studien zur Kontrolle gesundheitlicher Probleme an. Sie schafft die Voraussetzungen für die Definition von Risikogruppen innerhalb einer Bevölkerung, für die Erarbeitung von Präventionskonzepten, für die Evaluation der medizinischen Versorgung, für die Ermittlung der Bedeutung eines Gesundheitsproblems und für die Krankheitskontrolle unter anderem durch Krankheitsverhütung (Primärprävention) und Früherkennung (Last 1995).

Im Verlauf der vergangen zwei Jahrzehnte wurde die Epidemiologie zunehmend von den Entwicklungen der Genetik beeinflusst. Die genetische Epidemiologie erhielt durch die Entdeckung krankheitsassoziiertes Marker auf DNA-Ebene neue Impulse und es entstanden mit der molekularen Epidemiologie und die Humangenom-Epidemiologie neue Zweige der Epidemiologie (Beskow et al. 2001a).

Die genetische Epidemiologie dient der Entdeckung neuer Gene und genetischer Varianten und der Bestimmung ihrer Prävalenz in der Bevölkerung bzw. in Bevölkerungsgruppen. Die molekulare Epidemiologie untersucht die Bedeutung bestimmter Gene, Moleküle und Stoffwechselprozesse für die Krankheitsätiologie und erstreckt sich z.B. auch auf die Untersuchung bakterieller Krankheitserreger. Sie

definiert die genetische Suszeptibilität auf der Basis molekularer Marker an Stelle von *Risikoberechnungen*.

Von zentraler Bedeutung für die Public Health Genetics-Forschung ist die genomische Epidemiologie. Sie integriert die Methoden der Epidemiologie und die Erkenntnisse der Humangenomforschung. Sie entstand in den 1990er Jahren.

Seit Beginn des Humangenomprojekts, vor allem mit Abschluss der Sequenzierung des menschlichen Genoms wächst die Zahl identifizierter und lokalisierter Gene und genetischer Polymorphismen. Damit einher geht ein wachsendes Interesse, diese Kenntnisse für Aufgaben der prädiktiven Medizin und Public Health anzuwenden. Der Anwendungsbezug der Entdeckung neuer Gene ist jedoch bisher gering, so dass eine gewisse Skepsis entstanden ist hinsichtlich des Nutzens der genetischen Information für die Prävention verbreiteter Krankheiten (Gwinn und Khoury 2002).

Um den Transfer von der genetischen Forschung in die Entwicklung und Anwendung genetischer Tests zu beschleunigen, ist es notwendig, die Funktion der zumeist im Rahmen der Untersuchungen von Hoch-Risikofamilien oder von in kleineren Bevölkerungsgruppen entdeckten Gene zu charakterisieren. Die Humangenom-Epidemiologie will dafür die wissenschaftliche Plattform entwickeln.

Ihr Ziel ist es, die Bedeutung genetischer Mutationen für die Krankheitsentstehung zu quantifizieren, modifizierbare Risikofaktoren zu identifizieren und ihren Einfluss auf genetische Varianten zu messen. Weitere Aufgaben bestehen in der klinischen Validierung neuer genetischer Tests, in der Überwachung der Verwendung genetischer Tests in der Bevölkerung und der Überprüfung der Bedeutung, die genetische Informationen für die Gesundheit einer Bevölkerung bzw. einer Bevölkerungsgruppe hat.

Darüber hinaus strebt die Humangenom-Epidemiologie die Entwicklung von einheitlichen Kriterien und Richtlinien für die Durchführung von Studien an, da angesichts der immer zahlreicher werdenden genetisch-epidemiologischer Untersuchungen, ihrer Unterschiede im Designs und in ihrer Durchführung die Synthese und Bewertung der Ergebnisse erschwert wird (Khoury et al. 2003a).

Für den Erkenntnisgewinn ist die Sammlung bzw. die Vernetzung und Auswertung bestehender Aufzeichnungen umfangreicher genetischer, krankheits- und

verhaltensbezogener Daten erforderlich, die im Rahmen bevölkerungsweiter Studien gewonnen wurden und werden.

Zur Koordinierung der weltweit durchgeführten populationsgenetischen Untersuchungen wurde 1998 von den *Centers for Disease Control* das *Human Genome Epidemiology Network* (HuGENet™) gegründet. Damit wird eine weltweite Kooperation ermöglicht zwischen Epidemiologen, klinischen Genetikern, Grundlagenforschern, medizinischen und Public Health Fachleuten, die in Regierungen, in der Praxis, an Universitäten, in der Industrie oder in Verbraucherorganisationen tätig sind. Das Ziel von HuGENet™ ist es, durch den weltweiten Austausch von Ergebnissen und Daten populationsbezogener Studien und durch den Zugang zu bevölkerungsbezogenen Datensammlungen die Effizienz epidemiologischer Untersuchungen zu verbessern (Khoury 2004a).

Durch diese Vernetzung genetisch-epidemiologischer Studien werden international geltende Regelungen erforderlich, um die Voraussetzungen für die Gewinnung genetischer Informationen und den Umgang mit genetischen Daten zu kontrollieren. Gleichzeitig wird die Zahl derjenigen steigen, die sich mit den individuellen Folgen auseinandersetzen müssen, die mit der Teilnahme an diesen Studien verbunden sind.

2.5.3. Genetische Datenbanken

Infolge der modernen Methoden der molekulargenetischen Analyse und der Weiterentwicklung der elektronischen Datenverarbeitung wächst die Möglichkeit, größere Datenmengen zu bearbeiten.

Sammlungen biologischer Proben existieren seit langem sowohl in privaten als auch in öffentlich unterhaltenen Einrichtungen. Bereits in den 1970er Jahren wurden zahlreiche genetische Datenbanken angelegt. Diese bezogen sich jedoch vornehmlich auf monogen bedingte Erkrankungen und waren demzufolge von verhältnismäßig geringem Umfang. Die Erfassung genetisch bedingter Erkrankungen wurde daher ohne bemerkenswerten

Widerstand der Öffentlichkeit durchgeführt. Eine Diskussion über den möglichen Missbrauch genetischer Daten fand lediglich unter den auf diesem Gebiet tätigen Fachleuten statt (Chadwick und Berg 2001).

Durch die Ausrichtung auf komplexer Erkrankungen - durch die Erfassung genetischer Polymorphismen, die mit weit verbreiteten komplexen Erkrankungen assoziiert sind - kann der Kreis der für die Registrierung in Frage kommenden Risikopersonen –und -populationen erheblich erweitert werden, wodurch ein Regelungsbedarf für den Umgang mit genetischen Daten entsteht.

In zahlreichen Ländern existieren bereits Datensammlungen zu speziellen Zwecken: in den USA vor allem die Datenbank NHANES III, in der klinische Daten, Interviews zum Gesundheitsverhalten und tiefgefrorene weiße Blutkörperchen gesammelt wurden, in Deutschland Fehlbildungsregister für Neugeborene z.B. in Mainz und Magdeburg, Krebsregister, auf Zypern im Rahmen der Programme zur Prävention der Thalassämie (World Health Organization 2002) oder Datensammlungen über Gefährdungen am Arbeitsplatz.⁵⁹

Um die Identifizierung krankheitsassoziierter Mutationen zu beschleunigen, werden in verschiedenen Ländern sog. „Biobanken“ aufgebaut und eine Vernetzung angestrebt (Austin et al. 2003).

Biobanken haben einen Doppelcharakter als Proben- und Datensammlungen (Nationaler Ethikrat 2004). Sie stellen eine Infrastruktur für die Vernetzung verschiedener Datensammlungen, bestehend aus medizinischen Informationen, biografisch-lebensstilbezogenen Informationen und genetischen Informationen, zur Verfügung. Diese Informationen und eine fortgesetzte Aufnahme aktueller Daten (*follow up*) sollen zu der Untersuchung aller weit verbreiteten Krankheiten beitragen, indem sie die Bemühungen der Genetik unterstützen, die Vorhersagbarkeit von Krankheiten und Reaktion auf pharmazeutische Wirkstoffe, die Früherkennung von Krankheiten und die molekulare Taxonomie von Krankheiten zu verbessern (Collins et al. 2003).

⁵⁹ Eine Übersicht über bevölkerungsbezogene Krebsregister in Deutschland ist zu finden auf einer Unterseite des Krebsregisters von Baden-Württemberg. [http://www.krebsregister-bw.de/inhalte_06_seiten/06_links.html] 21.02.2005. Hinweise auf weitere Krankheitsregister gibt das MedInfoWeb. [<http://www.medinfoweb.de/register.htm>] 21.02.2005.

Nach einer Untersuchung des deutschen nationalen Ethikrates (Nationaler Ethikrat ebd.) existieren bereits zahlreiche Projekte, die eine Integration von genetischen Informationen in bestehende Datenbanken anstreben wie das NHANES-Projekt (Centers for Disease Control 2004), das Marshfield Clinic's Personalized Medicine Research Project (Collins et al. ebd.), die Framingham Heart Studie, MONICA, KORA und PROCAM und die Iceland Health Sector Database (Nationaler Ethikrat ebd.). Weitere Biobanken sind im Aufbau wie etwa das Genomprojekt Estlands, die Biobank UK (Collins et al. ebd.) und das deutsche Projekt popgen.⁶⁰

Auf den Nutzen bestehender Datensammlungen weist bereits 1997 eine Arbeitsgruppe der CDC hin (Centers for Disease Control 1997). Ihre Bedeutung für Public Health Genetics wird darin gesehen, dass sie die Möglichkeit bieten, verbreitete genetische Varianten zu identifizieren und zu untersuchen.

Welche Genotypen für Public Health Genetics von besonderem Interesse sein könnten, untersuchte im Jahr 2003 eine CDC-weite Arbeitsgruppe aus Epidemiologen und Laborfachleuten. Sie wurde eingesetzt, um einen Vorschlag zu entwickeln, wie unter Public Health Aspekten Genotypen ausgewählt und deren Prävalenz in der Bevölkerung untersucht werden können. Die Arbeitsgruppe schlug vor, folgende Kriterien für die Auswahl genetischer Varianten zu berücksichtigen:

- Ein Beitrag des Gens zu einer Public Health relevanten Erkrankung ist bekannt oder wird vermutet
- Die Variante beeinflusst mehrere Erkrankungen
- Mehrere funktionale Varianten sind bekannt
- Sie sind relativ verbreitet (Prävalenz >2%)
- Gen-Umwelt- und Gen-Gen-Interaktionen wurden bereits beschrieben
- Daten über phänotypische Ausprägungen sind aus den NHANES-Datensammlungen erhältlich
- Die genetische Variante wird bisher für klinische Anwendungen nicht genutzt.

Unter Zugrundelegung dieser Kriterien wurden schließlich 87 Varianten von 57 Genen für weitere Untersuchungen ausgewählt. Dazu gehören unter anderem Gene des Nahrungsstoffwechsels, der Immunreaktion, des Giftstoffabbaus, DNA-Reparaturgene, Blutdruck regulierende Gene und entwicklungssteuernde Gene (Lindgren 2004).

⁶⁰ S. [<http://www.popgen.de/>] 30.3.2004

Der Nutzen zahlreicher bestehender Sammlungen von Gesundheitsdaten ist jedoch für die Untersuchung aktueller genetisch-epidemiologischer Fragen begrenzt, da sie verschiedene gesundheitsrelevante Einflüsse nicht erfasst haben. Daher empfiehlt die Arbeitsgruppe der CDC die Entwicklung neuer Modelle, die an neue Erkenntnisse über die Entstehung komplexer Erkrankungen angepasst sind. So sollten z.B. die Bevölkerungsgruppen berücksichtigen, die hohen Umweltbelastungen ausgesetzt sind, um Zusammenhänge zwischen schädigender Umweltfaktoren und genetischer Disposition analysieren zu können (Centers for Disease Control 1997).

Lindegren stellt zudem fest, dass methodische Probleme darin bestehen, dass die Informationen dieser Datensammlungen lückenhaft sind, die Methodologie der verfügbaren Studien bestimmten Qualitätsanforderungen nicht entspricht, wie z.B. bei der Auswahl der Probanden und hinsichtlich des für eine statistisch abgesicherte Aussage notwendigen Umfangs, durch die fehlende Aufmerksamkeit gegenüber Wechselwirkungen und durch die nicht reproduzierbare Assoziation genetischer Polymorphismen mit der betreffenden Erkrankung (Lindegren ebd.).

Eine Koordinierung epidemiologischer Untersuchungen und Daten, wie sie z.B. in dem 1998 gegründeten *Human Genome Epidemiology Network* (HuGE Net) angestrebt wird, soll eine Harmonisierung und ein Austausch genetisch-epidemiologischer Datensammlungen ermöglichen (s.u.) (Khoury et al. 2000).

Biobanken sind Hoffnungsträger für die medizinische und pharmazeutische Forschung. Sie lösen jedoch auch Ängste vor dem Datenmissbrauch und Widerstände bei der Einrichtung genetischer Datenbanken und der Registrierung genetischer Erkrankungen aus (Klinkhammer 2003).⁶¹

Es wird unter anderem befürchtet, dass die Proben unkontrolliert verwendet werden oder die potenziellen Spender unter Druck gesetzt werden, unvermeidbare Risiken einzugehen und persönliche Risiken unbedacht preiszugeben. Neben datenschutzrechtlichen Aspekten spielt weiterhin eine Rolle, ob die Spender und ihre Familien wirksam vor Stigmatisierung und Diskriminierung geschützt werden können (Nationaler Ethikrat 2004). Des Weiteren wurden bisher die Daten oftmals für

⁶¹ In Deutschland besteht eine besondere Skepsis gegenüber der Erfassung gesundheitsrelevanter Daten. S. dazu z.B. Eser (1989) und Link (2002)

bestimmte epidemiologische Untersuchungen miteinander verbunden, ohne dass ein informed consent für diese spezielle Untersuchung von den Probanden bzw. Patienten eingeholt wurde (Burris et al. 2000).

Wie die Probleme, die mit der Ausweitung der Erfassung genetischer Daten einhergehen, erfasst und adäquate Verfahren etabliert werden können, um sie zu vermeiden, ist bislang noch umstritten.

So identifizieren Burris et al. mögliche soziale Risiken, die mit einem Missbrauch genetischer Daten verbunden sein können. Konkrete Befürchtungen richteten sich auf eine Bedrohung der Bürgerrechte, des sozialen Status oder auf ökonomische Interessen Einzelner. Diese Ängste gründen nach Burris et al. jedoch auf historischen Erfahrungen, einer geringen Zahl an empirischen Untersuchungen und auf den Berichten Einzelner. Eine ausreichende empirische Basis für die Bewertung sozialer Risiken als Folge des Monitoring genetisch bedingter Erkrankungen stellten sie daher nicht dar (Burris et al. ebd.).

Wie das *Washington State Board of Health* jedoch in seinem Report zum Stand der Richtlinien- und Gesetzeslage zu Fragen der Diskriminierung und Vertraulichkeit genetischer Daten feststellt, kann aus dem Mangel an quantitativen Daten nicht geschlossen werden, dass Diskriminierung oder ein Missbrauch vertraulicher Daten nicht vorkommt. Die Ursachen für die fehlenden Daten könnten daraus resultieren, dass 1) Opfer von Diskriminierung oder Mitwissende ihre Erfahrungen aus Angst, Verlegenheit oder in Unkenntnis des erfolgten Missbrauchs nicht berichteten, 2) Verantwortliche diese Vorkommnisse nicht bemerkten, da eine systematische Überwachung und Richtlinien bzw. gesetzliche Regelungen zum Schutz vor Diskriminierung fehlten oder nicht ausreichten, 3) der Öffentlichkeit, den Anbietern von Gesundheitsdienstleistungen und Krankenversorgung und den Forschern bestehende Erfassungssysteme und Rückmeldewege nicht bekannt seien (Washington State Board of Health 2002).

2.6. Regelungen und Regelungsbedarf durch die Akkumulation genetischer Daten

Die Anwendung genetischer Erkenntnisse in Public Health bereitet erhebliche Probleme. Vor allem die „gesellschaftliche“ Nutzung, also die Verwendung genetischer

Daten für bevölkerungsbezogene Gesundheitsziele, wird von verschiedenen Interessengruppen kontrovers diskutiert (Wright Clayton 2000). Die *Human Genetics Commission* sieht dieses unter anderem darin begründet, dass dieser Verwendungszweck der verbreiteten Auffassung widerspricht, wonach die genetische Information eines Menschen ein wesentliches Merkmal seiner Individualität und damit mehr als jede andere Information vertraulich zu behandeln ist (Human Genetics Commission 2002).

Exemplarisch für die mit der genetischen Forschung und dem Umgang mit genetischen Daten verbundenen Fragestellungen und Regelungsbereiche sind die in den USA vom *National Human Genome Research Institute* (NHGRI) im Rahmen des Programms zur Erforschung ethischer, rechtlicher und sozialer Implikationen der genetischen Forschung (ELSI) identifizierten Regelungsbereiche.

Im Wesentlichen werden folgende Problembereiche für den Umgang mit genetischen Informationen genannt (Casey 1999):

- Angemessene und gerechte Verwendung genetischer Information
- Vertraulichkeit und Schutz genetischer Daten
- Psychische Folgen und Stigmatisierung durch genetische Unterschiede
- Auswirkungen auf Entscheidungen über die Fortpflanzung
- Klinische Fragestellungen (u.a. Qualitätskontrolle und Standards für genetische Tests, Fortbildung der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals)
- Information der Patienten und der Öffentlichkeit über wissenschaftliche Grenzen und soziale Risiken
- Unsicherheiten genetischer Tests in Bezug auf Suszeptibilitäten und komplexe Erkrankungen
- Unterschiedliche philosophische und kulturelle Implikationen in Bezug auf Fragen der Verantwortlichkeit, des genetischen Determinismus und Vorstellungen von Gesundheit und Krankheit
- Kommerzialisierung von Produkten (Patentierung, Geschäftsgeheimnisse) und des Zugangs zu Daten und Materialien.

Diese Bereiche wurden von mehreren Arbeitsgruppen bestätigt. Darüber hinaus trugen einige Institutionen weitere Aspekte bei bzw. präzisierten die aus der humangenetischen Forschung und Versorgung bekannten Konflikte aus der Public Health Perspektive.⁶²

So benennt in Großbritannien die *Human Genetics Commission* (HGC) in ihrem Report „Inside information: balancing interests in the use of personal genetic data“ unter anderem folgende Gefahren des Missbrauchs und der unangemessenen Verwendung genetischer Informationen (Human Genetics Commission 2002):

- in Bezug auf die Vertraulichkeit: die Weitergabe genetischer Informationen an Familienmitglieder, in öffentlichem Interesse an staatliche Behörden zur Identifizierung von Straftätern oder zur Abwendung einer Bedrohung der öffentlichen Sicherheit und für die Forschung oder für die öffentliche Gesundheitssicherung ohne die Zustimmung der Probanden
- in Bezug auf multiple genetische Tests: das Problem des adäquaten „informed consent“, das Problem der Aufdeckung von unerwarteten und unerwünschten genetischen Informationen
- durch die Möglichkeit der elektronischen Speicherung genetischer Informationen: das begründete oder angenommene Misstrauen gegenüber diesen neuen Speichermöglichkeiten und die damit einhergehende Notwendigkeit, das Prinzip der Vertraulichkeit in die Regelung dieser Technologien zu integrieren
- durch die Frage, ob und unter welchen Bedingungen genetische Tests an Personen durchgeführt werden dürfen, die nicht zustimmungsfähig sind – das sind im Einzelnen minderjährige Kinder, Menschen mit geistigen Behinderungen aufgrund von Krankheit oder Unfall sowie und Verstorbene: genetische Tests 1) im Rahmen der Diagnostik zur Festlegung medizinisch-therapeutischer Strategien, 2) im Rahmen von Familien-Untersuchungen, 3) im Rahmen genetischer Forschung und 4) im Rahmen von Vaterschaftsfeststellungen
- durch das Interesse des Versicherungswesens: die Gefährdung der Vertraulichkeit und des Datenschutzes sowie der genetischen Nicht-Diskriminierung
- durch die Möglichkeit, DNA-Proben aus geringen Spuren von Körpermaterialien zu gewinnen und ohne Zustimmung und Wissen der Betroffenen zu testen: eine Gefährdung der Vertraulichkeit und des „informed consent“ (z.B. Vaterschaftstests).

⁶² S. auch den Report der EU-Kommission (McNally 2004)

In Deutschland besteht eine deutliche Skepsis sowohl von Seiten der Humangenetik als auch der Public Health-Professionen gegenüber dem in den angloamerikanischen Ländern geförderten Bestreben, die Genetik für die öffentliche Gesundheitsversorgung zu nutzen (Kälble 2004). Vor allem vor dem Hintergrund seiner Geschichte und der Befürchtung neo-eugenischer Tendenzen bestehen z.B. erhebliche Vorbehalte gegenüber der Verwendung genetischer Informationen für Aufgaben der öffentlichen Gesundheitssicherung und Prävention (Paul 2003; Henn 2004).

Nachdem die Humangenetik zu Beginn der ersten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts, legitimiert von den gesellschaftlichen Wertvorstellungen, die Verbesserung des Genpools der Bevölkerung unterstützte (Eugenik) und in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts die an einer auf einzelne Familien ausgerichtete Prävention förderte, richtet sich die Zielsetzung der Humangenetik heute an individuellen Gesundheitszielen aus. Im Positionspapier der Gesellschaft für Humangenetik heißt es dazu (Gesellschaft für Humangenetik 1996):

„Zunehmend kritische Auseinandersetzung mit präventivmedizinischen Ansätzen der Humangenetik und den Erfahrungen aus der genetischen Beratung führten jedoch zu der Erkenntnis, dass das primäre Ziel nur die Hilfe für den einzelnen Patienten oder die einzelne Familie sein kann.“

Bei der Bewertung der Auswirkungen der Genomik auf die Gesundheit und neuer genetischer Tests ist daher aus Sicht der Humangenetik der Nutzen für das Individuum von ausschlaggebender Bedeutung (Henn ebd.).

Während wie in Deutschland in zahlreichen Stellungnahmen und Empfehlungen die Ängste und Befürchtungen hinsichtlich der Verletzung *individueller* Interessen und Schutzansprüche im Vordergrund stehen, ist der Bericht der HGC darauf bedacht, vor allem für die biomedizinische Forschung dem *Altruismus* und der *Solidarität* ein besonderes Gewicht zu verleihen. Diese könnte nach Auffassung der HGC in der Verpflichtung des Einzelnen gegenüber anderen Familienmitgliedern oder der Gesellschaft als Ganzes bestehen, unter bestimmten Umständen ihnen seine genetische Information zur Verfügung zu stellen (Human Genetics Commission 2002).

Damit treffen zwei Perspektiven aufeinander: die Perspektive von Public Health und die Perspektive der klinischen Medizin. Sie bedingen unterschiedliche Interpretationen und Positionen, auf die im Folgenden hingewiesen werden soll:

- Mitteilung von Forschungsergebnissen an die Teilnehmer und die Mitteilung von Ergebnissen an Familienmitglieder:

In einigen Empfehlungen wurde es für zulässig erklärt, dass eine Mitteilung von Forschungsergebnissen an die Teilnehmer bzw. deren Familien durch die an dem Projekt beteiligten Professionen zulässig sei, wenn das Risiko einer schweren Erkrankung bestehe oder wenn die Krankheit durch frühzeitiges Einleiten von Präventionsmaßnahmen verhindert werden könne (Holtzman und Andrews 1997). Die *Human Genetics Commission* empfiehlt dagegen, die Teilnehmer an Forschungsprojekten lediglich über den Fortgang des Projektes zu informieren.

- Sicherstellung eines adäquaten „informed consent“:

Eine enge Auslegung des “informed consent” sieht vor, die Zustimmung für die Verwendung von im Rahmen zurückliegender medizinischer Untersuchungen gewonnenem Material von den Patienten retrospektiv einzuholen.

Eine andere, differenzierende Auslegung wurde z.B. 1996 von der *American Society of Human Genetics* (ASHG) vorgeschlagen, die sich auch in den Vorschlägen und Stellungnahmen anderer Arbeitsgruppen wiederfinden. Die Anforderungen an den „informed consent“ sollte berücksichtigen, ob eine Studie bestehende Daten und Proben verwendet (retrospektive Studie) oder ob die Sammlung von Daten Teil des Projektes ist (prospektive Studie) (American Society of Human Genetics 1996). Weiterhin soll der Grad der Anonymisierung der Proben berücksichtigt werden (Godard et al. 2003).⁶³

Im Forschungskontext wird gegenwärtig das Verfahren des „**advanced consent**“ diskutiert. Mit einem “advanced consent” besteht die Möglichkeit, dass ein Forschungsteilnehmer der Verwendung seiner Probe für weitere, zukünftige Genomanalysen oder verwandte medizinische Forschungsprojekte zustimmt.

Um den unterschiedlichen Nutzungsaspekten von genetischen Daten gerecht zu werden, schlägt Schröder das Modell des “**informed contract**” vor. Dieses Verfahren eröffnet unter anderem die Möglichkeit, differenzierte Entscheidungen

⁶³ Diese Stellungnahme wurde von der European Society of Human Genetics erarbeitet und gibt eine Übersicht über zahlreiche Empfehlungen und Regelungen

über die (Weiter-) Verwendung der Proben zu treffen. In einem „informed contract“ kann z.B. die Frage der Mitteilung von Rekontaktierung der Probanden (s.o.) geregelt oder bestimmte Verwendungszwecke der Daten und Proben ausgeschlossen werden. Der Proband wird so zu einem Vertragspartner des Forschers (Schröder 2004).

Eine weitere Form der informierten Zustimmung ist der „**(informed) community consent**“. Bei dieser Form der Zustimmung wird die Entscheidung über eine Teilnahme an Forschungsprogrammen bzw. über die Durchführung medizinischer Maßnahmen in einer Bevölkerung oder einer Bevölkerungsgruppe an einen Vertreter dieser Gemeinschaft übertragen. Dabei wird von der Annahme ausgegangen, dass alle Mitglieder einer Gemeinschaft dieselben kulturellen Werte teilen (Sass 2004). Als Voraussetzung für den „**community consent**“ gilt in der Regel eine bevölkerungsweite, ausführliche Information, Aufklärung und Kommunikation über die geplanten Forschungsprojekte.

Das Einholen des „community consent“ kann das **einzige Verfahren** der Zustimmung sein. Diese Form wurde bei der Übertragung der Nutzungsrechte medizinischer und genealogischer Daten der isländischen Bevölkerung an die Firma Decode angewendet. Durch den „Health Sector Database Act“ wurde der Gesundheitsminister autorisiert, über die Verwendung dieser Daten zu entscheiden (Annas 2000).

Es bestehen jedoch erhebliche Bedenken gegen dieses Verfahren: 1) Obwohl die Mitglieder der betreffenden Bevölkerungsgruppe gemeinsame genetische Merkmale aufweisen, können Unterschiede zwischen der genetischen und kulturellen Identität bestehen. 2) Obwohl in einer Gemeinschaft ein hohes Maß an gemeinsamen Überzeugungen vorhanden ist, kann ein Fehlen von Formen der Legitimierung einer Autorität Interessenunterschiede in einer Gemeinschaft verschleiern.⁶⁴

⁶⁴ S. Australian Law Reform Commission. Issues Paper 26 Protection of Human Genetic Information - 3. Ethical considerations.

[http://www.austlii.edu.au/au/other/alrc/publications/issues/26/Ch03_Ethical_considerations.html]
(30.3.2004)

Des Weiteren widerspricht diese Form des „community consent“ den maßgeblichen Richtlinien zur medizinischen Forschung am Menschen⁶⁵ und trägt nach Ansicht seiner Kritiker nicht dazu bei, das Vertrauen in die genetische Forschung zu fördern. Das Einholen eines „community consent“ kann als **zusätzliches Verfahren** eingesetzt werden. Es beruht auf der Auffassung, dass es für eine auf der Untersuchung von Bevölkerungen basierende Forschung nicht ausreicht, die Zustimmung einzelner Probanden einzuholen. McNally führt in seinem Report dazu aus, dass es unethisch sei, bevölkerungsbezogene Forschungen durchzuführen, ohne die Zustimmung der gesamten Gruppe einzuholen. Denn die Auswirkungen dieser Forschung könnten die gesamte Bevölkerungsgruppe betreffen oder die Forschung könne im Widerspruch stehen zu den Interessen der Gemeinschaft (McNally et al. 2004, ebd.). Beispielsweise kann eine genetische Untersuchung über Allele, die mit dem Alkoholismus assoziiert sind, dazu führen, die gesamte Bevölkerungsgruppe, die sich an dem Forschungsprojekt beteiligt, als „Volk der Alkoholiker“ zu stigmatisieren (Annas ebd.).

- **Genetischer Exzeptionalismus:**

Die Frage des genetischen Exzeptionalismus beschäftigt sich unter anderem damit, ob den im Rahmen einer genetischen Analyse gewonnenen Daten eine Sonderrolle zukommt, und wird seit den 1980er Jahren diskutiert (Winter 2003).

Die Vertreter des genetischen Exzeptionalismus betrachten genetische Informationen als besonders sensibel. Ein spezieller Schutzanspruch leitet sich aus der Auffassung ab, dass 1) genetische Informationen über den aktuellen Befund hinaus Rückschlüsse zulassen über genetische Dispositionen für individuelle Eigenschaften und Krankheiten, die für ein ganzes Leben festliegen, 2) durch die Ermittlung verschiedener Merkmale und der gezielten Verknüpfung bei hohem Automatisierungsgrad der Verfahren weitreichende Aufschlüsse über die genetische Konstitution des Menschen erlangt werden können, 3) aufgrund der genetischen Bedingtheit der erhobenen Daten die Persönlichkeitsrechte Dritter – der Familie, der Population – direkt oder indirekt betroffen sein können (Bund-Länder-AG 1990), 4) sie in besonderer Weise die Gefahr der Stigmatisierung und Diskriminierung beinhalten (French und Moore 2003).

⁶⁵ S. z.B. World Medical Association (1964) Committee on Genome Diversity (1997)

Die Perspektive der Integration betrachtet die Gene als integralen Bestandteil von Gesundheit und Krankheit. Demzufolge unterscheiden sich genetische Informationen nicht von anderen medizinischen Daten. Informationen über genetische Suszeptibilitäten lassen im Gegensatz zu monogen bedingten Erkrankungen nur eine begrenzte Aussage über das individuelle Erkrankungsrisiko und über Vererbungswahrscheinlichkeiten zu. Eine auf der Annahme eines genetischen Determinismus beruhende Sonderrolle ist daher unbegründet (French und Moore 2003).

In verschiedenen Empfehlungen wird auf diese möglichen Besonderheiten genetischer Information hingewiesen. Vor allem in Deutschland, aber auch in einigen Stellungnahmen aus den USA wurde der genetischen Information aufgrund dessen ein besonderer Status zugesprochen. Diesen Empfehlungen wird in aktuellen Stellungnahmen nicht mehr gefolgt, sondern die Integration in allgemeine Regelungen zum Schutz medizinischer Informationen empfohlen (Bund-Länder AG „Genomanalyse“, zitiert nach Winter 2003).⁶⁶

- **Kommerzielle Nutzung** von gelagertem biologischen Material und gespeicherten individuellen genetischen Informationen:

Die gegen eine kommerzielle Nutzung und die Patentierung genetischer Informationen bestehenden Widerstände werden häufig begründet mit dem Recht auf Eigentum der Person an ihrem biologischen Material, das sich daraus ableitet, dass die genetische Information intrinsischer Bestandteil seiner Persönlichkeit ist. Ein anderes Argument gegen eine Patentierung von Genen beruft sich darauf, dass Gene das gemeinsame Erbe der Menschheit darstellen und als solche nicht übereignet werden können. Weiterhin könne die Patentierung von Genen unter dem Gesichtspunkt der Verteilungsgerechtigkeit Menschen und Nationen von Forschungen bzw. den positiven Nutzenanwendungen ausschließen (Human Genetics Commission 2002). Der Befürwortung der Patentierung liegt das Konzept der Angemessenheit und Effektivität zu Grunde. Hiernach ist es unethisch, Forscher nicht für eine Arbeit zu belohnen, die möglicherweise einen Nutzen für die gesamte Bevölkerung erbringt (Knoppers und Hirtle 1996; van den Daele et al. 2003).⁶⁷

⁶⁶ zu der Diskussion in den USA s. z.B. Sasjack (2002) und French und Moore (2003, ebd.).

⁶⁷ Knoppers und Hirtle (1996) geben eine Übersicht über nationale Regelungen und internationale Empfehlungen für die kommerzielle Nutzung menschlichen biologischen Materials.

Darüber hinaus weist die *Human Genetics Commission* darauf hin, dass die medizinische Forschung und Entwicklung erhebliche Investitionen erfordern, die zu einem beträchtlichen Teil von nicht-staatlichen Forschungseinrichtungen getragen werden. Die Forschung könnte erheblich erschwert werden, wenn für kommerzielle Forschungseinrichtungen der Zugang zu den Daten verhindert werde. Daher empfiehlt die Kommission, kommerziellen Organisationen, die in die gesundheitsbezogene Forschung zum Nutzen der Allgemeinheit investieren, den Zugang unter kontrollierten Bedingungen zu gewähren. Eine ausführliche Information des Probanden über bestehende wirtschaftliche Interessen sowie die Widerspruchsmöglichkeit sollten in das Verfahren des “informed consent” integriert werden (HGC ebd.).

Bei der Umsetzung einer solchen Empfehlung ist jedoch zu beachten, dass in einigen Ländern, z. B. in Frankreich, ein Verbot der kommerziellen Nutzung menschlichen Gewebes und anderer Körpermaterialien besteht (Nationaler Ethikrat ebd.).

- **„Benefit sharing“:**

Seitdem das Interesse privater Forschungseinrichtungen an der kommerziellen Nutzung von Populationsdatenbanken gestiegen ist, wird darüber diskutiert, ob bzw. in welcher Form eine Beteiligung an den Gewinnen erfolgen kann.

Vor allem umfangreiche populationsgenetische Datenbanken werden durch z.T. erhebliche öffentliche Mittel eingerichtet und unterstützt. Sie stellen daher eine Form des nationalen Vermögens dar (Human Genetics Commission ebd.). Da sie darüber hinaus einen inhärenten Wert für diejenigen besitzen, von denen das Material bzw. die Information stammt, sollte eine Beteiligung an dem Nutzen, der durch die Forschung entsteht, erfolgen (World Health Organization 2004). Es bestehen jedoch unterschiedliche Auffassungen darüber, worin dieser Nutzen besteht.

Wird die biomedizinische Forschung verstanden als Aufgabe im gesellschaftlichen Auftrag, zum Nutzen der Allgemeinheit, ist jegliche Forschung selbst bereits als Nutzen zu werten. Die Beteiligung der Gesellschaft an dem Nutzen besteht in diesem Fall darin, dass – auch die kommerzielle - Forschung auf lange Sicht der Gesundheit der Bevölkerung dient (Human Genetics Commission ebd.).

Die WHO zieht für ihre Empfehlung in Betracht, dass bei der Entscheidung einer Person, Körpermaterial oder genetische Informationen zur Verfügung zu stellen, der Aspekt des Eigentums des Individuums an biologischen Proben und genetischen Informationen von erheblicher Bedeutung ist. Die Bereitschaft zu einer Spende dieser Materialien werde gefördert, wenn ein Nutzen für das Individuum selbst oder für die Gruppe von der gleichartigen Krankheit Betroffener in Aussicht gestellt werde. Daher sollte der Proband selbst oder die Gruppe umgehend eine näher zu bestimmende Form des Nutzens daraus ziehen können (World Health Organization ebd.).

Die Genomforschung wirft seit etwa 10 Jahren in Bezug auf die Teilhabe an wirtschaftlichen Vorteilen und wissenschaftlichen Erkenntnissen die Frage auf, wie eine gleichberechtigte Beteiligung sichergestellt werden kann. Vor allem für Auswirkungen der Kommerzialisierung, für die Gestaltung des "benefit sharing" und eines gleichberechtigten Zugangs zu klinischen Versuchen steht eine differenzierte ethische Diskussion und Regulierung bisher noch aus. Die Bereitschaft in der Gesellschaft, an genetischen Forschungsprojekten teilzunehmen, hängt jedoch ganz wesentlich von den Rahmenbedingungen, wie z.B. der Sicherstellung des Datenschutzes, der Vertraulichkeit und der Transparenz der Forschungsziele, ab (Schröder und Williams 2002).

Obwohl es bereits zahlreiche Empfehlungen und Stellungnahmen zur Verwendung menschlicher Körpermaterialien und krankheitsbezogener Daten für Forschungszwecke gibt,⁶⁸ hat die internationale Diskussion gezeigt, dass die Möglichkeiten der genetischen Analyse genetische Datenbanken und Sammlungen biologischer Proben mit weitreichenden ethischen, sozialen und rechtlichen Herausforderungen verbunden sind. In Anbetracht der Internationalisierung und Globalisierung bedarf es einer Regelung bzw. Harmonisierung bestehender Richtlinien und Gesetze auf internationaler Ebene (Winter 2003). Diese werden, wie z.B. die Bestandsaufnahme des EUROGRAPP-Projekts „Data storage and DNA-banking“ zeigt, vor dem Hintergrund jeweiliger sozialer und kultureller Identitäten in den einzelnen Nationen unterschiedlich diskutiert (Godard et al. 2003). Der konkreten Ausgestaltung verbindlicher internationaler Regelungen stehen jedoch sowohl auf nationaler als auch

⁶⁸ Eine Übersicht über die europäische Situation findet sich bei Godard et al. (2003, ebd.)

auf internationaler Ebene zum Teil kulturell geprägte unterschiedliche Auffassungen entgegen (Knoppers 2001)

Die Herstellung von Transparenz und eine, den Fortschritt der Humangenom-Technik und der Erkenntnisse begleitende Forschung ist angesichts der Ausweitung genetischer Forschung (s.u.: „Biobanken“) die dringlichste Aufgabe von Public Health Genetics, um die Akzeptanz der Forschung und die Beteiligung der Bevölkerung an den Erkenntnisfortschritten der Genomforschung zu verbessern (Burton 2003, Brand et al. 2005)

2.7. Konsequenzen für die Ethik

Die in zahlreichen Ländern bereits existierenden Regeln für die Verwendung genetischer Informationen und zum Schutz des Individuums bei biomedizinischen Forschungen berufen sich wie z.B. in Deutschland im Wesentlichen auf den Nuremberg Code (1946-1949)⁶⁹ und die später in der Helsinki-Deklaration (World Medical Association 1964)⁷⁰ niedergelegten ethischen Kriterien. Diese bestehen in dem Respekt der Autonomie der Probanden, dem Schutz der Vertraulichkeit, der Aufklärung über Ziele, Methoden und Risiken des Forschungsprojekts, dem Einholen der informierten Zustimmung, dem Recht auf Widerspruch und dem „Schutz der Schwachen (*vulnerable*)“ – beziehen sich also im wesentlichen auf den Schutz des Individuums vor den Gefahren biomedizinischer Forschung. Ein Vergleich nationaler Regelungen und Empfehlungen für die Durchführung genetischer Forschung zeigt jedoch zum Teil erhebliche Unterschiede.⁷¹

Lane et al. kritisieren darüber hinaus, dass eine Bioethik, die ausschließlich die Rechte des Einzelnen betont, dem Bedarf, ethische Fragen einer bevölkerungsbezogenen Gesundheitsversorgung zu diskutieren, wie z.B. die Probleme durch Ungleichheiten von

⁶⁹ S. [<http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/nuremberg.html>]

⁷⁰ S. [<http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/helsinki.html>]

⁷¹ Für eine ausführliche Information sei hingewiesen auf die Übersichtsartikel über Regelungen der Genomforschung von Knoppers (2001, ebd.), Winter (2003, ebd.), Hirtzlin et al. (2003, ebd.) und den zahlreichen deutschen und internationalen Stellungnahmen im Zusammenhang mit der Einrichtung von Biobanken z.B. American Society of Human Genetics (1988), Nationaler Ethikrat (2004, ebd.), Godard et al. (2003, ebd.)

Gesundheit in unterschiedlichen demografischen Gruppen, nicht gerecht wird (Lane et al. 2000).

Den ethischen Fragen in der öffentlichen Gesundheitsversorgung wurde in der Vergangenheit wenig Aufmerksamkeit gewidmet (Coughlin et al. 1999; Callahan und Jennings 2002). Auch ein Blick auf die in Buchform veröffentlichten Beiträge zu gesundheitsethischen Themen zeigt, dass sich der überwiegende Teil mit Bioethik und Medizinethik befasst (Thomas 2003). Mehrere Autoren führen dieses auf ein allgemein geringes Interesse an Public Health zurück (z.B. Coughlin und Beauchamp 1996; Gostin 2002). Das in den 60er und 70er Jahren des 20. Jahrhunderts aufkommende Feld der Bioethik beschäftigte sich vor allem mit der Arzt-Patienten-Beziehung und den Herausforderungen an die medizinischen Professionen, die sich durch die neuen technologischen Entwicklungen in der Medizin wie z.B. der Organtransplantation, der Reproduktionsmedizin oder der Intensivmedizin, oder durch die Zuteilung knapper werdender Ressourcen im Gesundheitswesen ergaben. Auch die Herausforderungen durch die Fortschritte der Genetik wurden unter der individualmedizinischen Perspektive betrachtet.

Seit etwa 10 Jahren ist jedoch eine Wiederbelebung des öffentlichen Interesses an Public Health zu verzeichnen, wozu nicht zuletzt die sich abzeichnenden bevölkerungsrelevanten Einflüsse der Humangenetik beigetragen haben.

Im Folgenden Abschnitt werden einige Aspekte der Public Health Ethik bzw. der derzeitigen Diskussion der Frage, wodurch eine Public Health Ethik gekennzeichnet ist, vorgestellt. Es gilt zu prüfen, welchen Beitrag eine Public Health Ethik zu einer Public Health Genetics Ethik leisten können.

2.6.1. Beiträge der Public Health Ethik

Public Health versteht sich ebenso wie Public Health Genetics als Dienstleistung für die Öffentlichkeit. Sie vertritt gesellschaftliche Bedürfnisse und Interessen bei der Sicherstellung von Gesundheit, und bezieht die Auswirkung der Entscheidung des Einzelnen auf die Gemeinschaft ein. Die Mehrzahl der Public Health-Interventionen zielen darauf ab, den Nutzen der Gemeinschaft zu vermehren, ohne den Einzelnen oder einzelnen Gruppen Schaden zuzufügen (Gostin 2002). Dieser Fokus von Public Health-

Institutionen und –Aktionen auf die Gesundheit der Gesamtbevölkerung bzw. von Bevölkerungsgruppen bedingt eine spezifische Perspektive, unter der praktische, ethische, rechtliche und soziale Fragestellungen diskutiert werden.

In der Diskussion über eine Public Health-Ethik unterscheiden einige Autoren drei Aufgabenbereiche, die sich jedoch teilweise überlappen: 1) eine Ethik für die Public Health-Professionen - Gostin bezeichnet diese als Ethik *von* Public Health; sie konstituiert sich in einem Ethik-Kodex der Public Health-Professionen, 2) eine Ethik *in* Public Health – sie beschreibt die Art und Weise der ethischen Reflexion konkreter Entscheidungen in der Praxis, und 3) eine *advocacy*“-Ethik – sie ist dem allen anderen Werten übergeordneten Ziel einer gesunden Gemeinschaft verpflichtet (Callahan und Jennings 2002; Gostin 2003.).

Ein gemeinsamer Code ethischer Prinzipien der in Public Health-Tätigen könnte zu einer Klärung der im Berufsfeld von Public Health auftretenden ethischen Dilemmata beitragen. Gostin sieht die Aufgabe einer gemeinsamen Ethik der Public Health Professionen darin, das Vertrauen der Gesellschaft in die moralische Verpflichtung aller Public Health-Professionen zu stärken, im Sinne des Wohles der Gemeinschaft zu handeln. Gostin zufolge hat der Anspruch der Öffentlichkeit an die in Public Health-Tätigen, auf der Grundlage wissenschaftlich validierter Erkenntnisse und zum Wohl der Allgemeinheit zu handeln, ethische Dimensionen.

Bisher kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass es eine von allen Public Health Professionen akzeptierte Ethik gibt. Zum einen gibt es kein gemeinsames Berufsbild der in Public Health-Tätigen. Dieses hat zur Folge, dass z.T. jeweils eigene ethische Richtlinien entwickelt bzw. ein Berufsgruppen spezifisches Ethos existiert wie z.B. bei Ärzten, Epidemiologen oder Anwälten.

Zum anderen obliegt die Verantwortung in Public Health im Unterschied zur Medizin, wo der moralisch-ethisch Verantwortliche der Arzt oder Forscher ist, unterschiedlichen Einrichtungen der Regierung oder den von ihr beauftragten Institution. Dieses wirft die Frage auf, wie eine Einrichtung ethische Kriterien für ihr Handeln entwickelt und durchsetzt. Wie werden ethische Fragen gelöst, wenn unterschiedliche moralische Sensibilitäten und Perspektiven aufeinandertreffen? Wie werden die einzelnen

Professionen ihrer Verantwortung in den unterschiedlichen Public Health-Bereichen gerecht (Callahan und Jennings 2002; Weed 2002)?

Der zweite Aspekt einer Public Health-Ethik, eine Ethik *in* Public Health, bezieht sich auf die konkrete Entscheidungsfindung in der Praxis. Sie ist eine Form der angewandten Ethik und reflektiert den ethisch-philosophischen Gehalt von Entscheidungen bei der Implementierung von Public Health Strategien (Gostin 2003).

Im Unterschied zur individualmedizinischen Versorgung berücksichtigen diese nicht das gesamte Krankheitsspektrum sondern ausgewählte Erkrankungen. Zur Vermeidung von Krankheitsrisiken oder Belastungen in einer Bevölkerung und zur Beeinflussung der Verteilung gesundheitlichfördernden Maßnahmen beziehen Public Health-Maßnahmen soziale Determinanten von Krankheit und Gesundheit ein und entwickeln kollektive und institutionelle Lösungen, die in der patientenzentrierten Medizin kaum eine Rolle spielen (Jennings 2003). Ihren Fokus richten sie auf Prävention anstatt auf Heilung (Thomas 2003).

Eine Public Health-Ethik bezieht die Frage ein, welchen Beitrag der Einzelne leisten kann, um die Krankheitslasten der Gemeinschaft zu mindern bzw. Krankheitsrisiken von der Gemeinschaft abzuwehren. Die Perspektive der Public Health-Ethik hebt die Bedeutung der Gemeinschaft und die Interdependenz von Individuen und Organisationen hervor. Neben den Schutz individueller Rechte treten Werte wie Partnerschaft, Bürgerschaft und Lebensgemeinschaft. Den Angehörigen einer Gesellschaft entstehen Verpflichtungen, sich an dem Schutz der Gemeinschaft gegen Bedrohung der Gesundheit und Sicherheit zu beteiligen (Bayer 2003). Gleichzeitig verpflichtet sich eine Public Health-Ethik, die Rechte, Interessen und die Freiheit des Einzelnen zu beachten und die Menschenrechte zu berücksichtigen (Jennings ebd.).

Weitere die praktische Public Health Ethik kennzeichnende Themen sind die Anwaltschaft für Gruppeninteressen, der Umgang mit Problemen durch Anwendung von Zwangsmaßnahmen gegenüber Einzelnen einer Bevölkerungsgruppe und Probleme durch wissenschaftliches Fehlverhalten von in Public Health Tätigen sowie Konflikte, die durch Nichtbeachtung von Rechten benachteiligter Gemeinschaften entstehen (Weed und McKeown 2001).

Die Public Health-Perspektive ist nicht unumstritten. Kritiker befürchten, grundlegende individuelle Interessen könnten geopfert werden, wenn die Gesundheit der Gemeinschaft das Primat gewinnt über die individuelle Gesundheit. Angesichts knapper Ressourcen besteht die Gefahr, in gesundheitspolitischen Entscheidungen utilitaristische Kriterien zu präferieren und die Verantwortung für die individuellen Gesundheit zunehmend dem Einzelnen zu übertragen (Gostin 2003, Bayer 2003). Der ethische Konflikt zwischen der Notwendigkeit, die Gesundheit der gesamten Gemeinschaft zu schützen, und der Verpflichtung, die Rechte des Individuums in der Gemeinschaft zu respektieren, ist untrennbar mit Public Health verbunden. Er tritt insbesondere dann hervor, wenn der Einzelne beklagt, dass eine Public Health Maßnahme seine Rechte einschränkt. (Thomas 2003).

Mit der Perspektive von Public Health gehen Fragen einher wie z.B.: Welche ethischen Kriterien werden zur Begründung des Nutzens für die Allgemeinheit herangezogen? Unter welchen Voraussetzungen ist es erlaubt, individuelle Interessen gesellschaftlichen Zielen unterzuordnen? Ein weiteres Problem im Kontext von Public Health besteht darin, dass häufig unklar ist, welche Kriterien eine „Gemeinschaft“ (community) konstituieren. Gruppen mit dem Anspruch, die Interessen einer Gemeinschaft zu vertreten und zum Vorteil der Gemeinschaft zu handeln, können sich sehr stark voneinander unterscheiden. Wie also sollen partikulare Interessen bewertet werden und auf welcher Basis sollen die in Public Health Tätigen Entscheidungen treffen?

Trotz bestehender Defizite bei der inhaltlichen Gestaltung und kontroverser Positionen in und gegenüber einer Public Health-Ethik sind in den vergangenen Jahren von verschiedenen Professionen und Public Health-Organisationen einzelne ethische Fragen diskutiert und Ethik-Kodizes entwickelt worden, die handlungsleitende Prinzipien für die in Public Health-Institutionen Tätigen definieren.

Im Jahr 2002 stellte die *American Public Health Association* (APHA) einen Ethik-Kodex vor, welcher der besonderen Aufgabe von Public Health. und damit der spezifischen ethischen Verantwortung der Public Health-Institutionen und -Professionen Rechnung tragen will. Als wesentliche Verpflichtungen werden unter anderem genannt: Public Health-Institutionen sollen im Auftrag der Öffentlichkeit handeln. Sie sollen unter anderem die Gemeinschaft mit Informationen versorgen, um sie zu befähigen, sich an Entscheidungen über Richtlinien und Verfahren ihrer Implementierung zu beteiligen.

Sie sollen benachteiligte Mitglieder einer Gemeinschaft zur Teilhabe an den verfügbaren Ressourcen zur Gesundheitsförderung befähigen. Public Health-Institutionen sollen ebenfalls die Vertraulichkeit von Informationen sicherstellen, die mit der Benachteiligung eines Individuums oder der Gemeinschaft verbunden sein könnte, wenn sie der Öffentlichkeit zugänglich sind. Ausnahmen sind nur zulässig, wenn nachweislich eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass andere durch die Nichtweitergabe personenbezogener Informationen geschädigt werden können.

Public Health-Institutionen sollen die wissenschaftliche und praktische Kompetenz ihrer Mitarbeiter sicherstellen. Public Health-Programme sollen die unterschiedlichen Werte, religiösen und kulturellen Traditionen einer Gemeinschaft berücksichtigen.⁷²

Da die Epidemiologie eine der zentralen Wissenschaften in Public Health und Public Health Genetics ist, können ethische Richtlinien der Epidemiologie einen besonderen Beitrag für die Akzeptanz der genetisch-epidemiologischen Forschung in der Öffentlichkeit leisten.

Das *American College of Epidemiology* (ACE) stellte 2000 die ersten von nordamerikanischen Epidemiologen weitgehend anerkannten ethischen Richtlinien vor. Sie beanspruchen, zentrale Tugenden, Pflichten und Werte zu beschreiben, die als Basis für eine gewissenhafte Abwägung von Entscheidungen ethisch relevanter Fragen in der epidemiologischen Forschung dienen sollen.

Die Aufgaben der Epidemiologie bestehen den Richtlinien zufolge darin, Programme für die wissenschaftliche Forschung und für die Umsetzung der Erkenntnisse in Public Health zu entwickeln und durchzuführen. Damit verbunden ist die Verpflichtung, die Ergebnisse zu veröffentlichen und die Gesundheit der Gemeinschaften aufrechtzuerhalten, zu verbessern und zu fördern.

Als weitere ethische Verpflichtungen, die auch für die Durchführung genetisch-epidemiologischer Forschung relevant sind, werden genannt: Bei Forschungsprojekten sind für die Teilnehmer und für die Gesellschaft die Risiken zu minimieren und Schaden zu vermeiden, der Nutzen für die Teilnehmer und für die Gesundheit der Bevölkerung insgesamt zu maximieren, Maßnahmen zum Schutz der Vertraulichkeit zu treffen und eine informierte Zustimmung („informed consent“) einzuholen. Es soll das Vertrauen der Öffentlichkeit gewonnen werden durch die Einhaltung höchster

⁷² S. [<http://www.apha.org/codeofethics/ethics.htm>] 30.8.2005

wissenschaftlicher und ethischer Standards und rechtlicher Vorgaben sowie durch die Verbreitung ethischer Standards epidemiologischer Forschung unter allen Beteiligten. Es wird die Verpflichtung der Epidemiologie gegenüber der Gemeinschaft hervorgehoben, bevölkerungsrelevante Probleme der Gesundheit inklusive der Fragen zur Finanzierung der Gesundheitsversorgung zu erforschen. Epidemiologen sollen in bestimmten Public Health-Forschungen die Interessen benachteiligter Gruppen vertreten, ohne jedoch die wissenschaftliche Objektivität zu vernachlässigen. Bei der Ausführung ihrer Aufgaben sollen sie kulturelle Eigenheiten einer Gemeinschaft respektieren und die Kommunikation mit den Mitgliedern suchen.

Das ACE weist darauf hin, dass diese Richtlinien nicht beanspruchen, einen abschließenden ethischen Standard für das professionelle Handeln vorzugeben. Vielmehr sollten sie eine Grundlage für eine fortlaufende Diskussion ethischer Herausforderungen beruflichen Handelns darstellen (McKeown et al. 2003).

Die Public Health-Praxis und Forschung ist gekennzeichnet durch die Spannung zwischen der Freiheit, den Rechten und den Wünschen des Einzelnen und der Sicherung optimaler Bedingungen für das Wohlbefinden einer Bevölkerung. Interventionen können ohne Zustimmung des Einzelnen erfolgen. Programme können damit einhergehen, soziale Bedingungen zu verändern, Ressourcen umzuverteilen, Lebensstile zu beeinflussen oder individuelle Freiheiten einzuschränken. Die in Public Health Tätigen können solchen konkurrierenden Werten begegnen oder sie unter bestimmten Bedingungen selbst erzeugen.

Wenngleich die ethischen Dilemmata bisher nicht umfassend gelöst werden können, zeigt sich eine Sensibilität für spezielle ethische Fragen. Das Bestreben in Public Health, die damit einhergehenden ethischen Fragen zu diskutieren, kann als Teil der Professionalisierung von Public Health verstanden werden (Weed et al. 2003).⁷³

⁷³ An dieser Stelle kann nicht eingegangen werden auf die in der Epidemiologie und in Public Health geführte philosophische Debatte über methodische Ansätze. Wie unter Public Health Wissenschaftlern und Praktikern ist auch unter den Epidemiologen umstritten, wie der Einfluss sozio-ökologischer und individueller, wirts-interner Faktoren auf die Gesundheit einer Bevölkerung zu bewerten ist. Dieses führt wiederum zu der Frage, welche Konzepte und Untersuchungsmethoden die Krankheitsätiologie angemessen erfassen. Zu dieser Diskussion s. z.B. van der Maesen und Nijhuis (2000), Weed, McKeown et al. (2003) und Castiel (2003).

Die ethischen Konflikte in Public Health betreffen ebenso Public Health Genetics. Sie werden jedoch verschärft durch die Sonderstellung, die der Genetik von vielen zugesprochen wird und der in der Öffentlichkeit bestehenden hohen Sensibilität im Hinblick auf die ethischen, rechtlichen und sozialen Folgen durch die Weitergabe genetischer Informationen und Vernetzung mit anderen gesundheitsrelevanten Daten. Die Public Health-Ethik fördert eine Auseinandersetzung mit philosophischen, theologischen und bioethischen Konzepten und Wertvorstellungen im Hinblick auf die Rolle von Public Health (Genetics) im Spannungsfeld individueller und gesellschaftlicher Interessen. Durch die Integration der Genetik in das multidisziplinäre Arbeitsfeld von Public Health werden die Voraussetzungen für den Anschluss an die Public Health-Ethikdiskussion und die Berücksichtigung der Beiträge der philosophischen und theologischen Wissenschaften geschaffen.⁷⁴

2.7.1. Public Health Genetics – Ethik

Die in Public Health Genetics eingesetzten Methoden – genetisches Screening zur Überwachung des Gesundheitsstatus der Bevölkerung bzw. von Bevölkerungsgruppen und molekulargenetische epidemiologische Untersuchungen zur Verbesserung des Verständnisses des Einflusses von Umwelt und Verhalten auf genetische Polymorphismen im Hinblick auf die Entstehung von Krankheiten – liefern eine Fülle genetischer Informationen, die im Unterschied zur medizinisch-humangenetischen Individualversorgung für gesellschaftliche Ziele der Gesundheitssicherung verwendet werden sollen.

Die Anwendung genetischer Erkenntnisse in Public Health, insbesondere die “gesellschaftliche Nutzung” genetischer Information steht jedoch im Widerspruch zu der allgemein verbreiteten Auffassung, wonach die genetische Information eines Menschen ein wesentliches Merkmal seiner Individualität und damit mehr als jede andere Informationen vertraulich zu behandeln ist (s.o.) (Human Genetics Commission

⁷⁴ Auf eine ausführliche Erörterung ethischer Fragen unter den Aspekten von Public Health Genetics wird an dieser Stelle verzichtet und verwiesen auf den Beitrag von Dabrock (2004), Dabrock und Schröder (2004).

2002).⁷⁵ Daher bereitet es große Schwierigkeiten, Genetik in einen Zusammenhang mit Public Health zu bringen (Wright Clayton 2000).

Die Public Health Arbeitsgruppe des *Michigan Center of Genomics and Public Health* weist auf eine Reihe von Konflikten zwischen individual-ethischen Interessen und Public Health Genetics-Aufgaben hin, die z.T. bereits im jeweiligen Kontext in den vorangegangenen Abschnitten ausführlicher erläutert wurden, jedoch hier noch einmal genannt werden sollen. Hierbei zeigt sich, dass sich die Probleme, die Gegenstand der Public Health-Ethik sind, in Public Health Genetik wiederfinden und durch die Verwendung genetischer Information nochmals verstärkt werden

Interessenkonflikte können der Arbeitsgruppe zufolge entstehen:

- wenn bei Individuen durchgeführte genetische Tests zur Untersuchung genetischer Suszeptibilität für bevölkerungsbezogene Forschungsprojekte oder Programme verwendet werden: das Problem der genetischen Individualität
- wenn das Ergebnis einer individuellen genetischen Beratung für Verwandte von Bedeutung ist, indem die Möglichkeit besteht, einem Erkrankungsrisiko durch rechtzeitige Verhaltensänderung oder präventiv-medizinische Intervention vorzubeugen: das Problem der Vertraulichkeit
- wenn Kosten-Nutzen-Aspekte in die Abwägung einbezogen wird, einen genetischen Tests in Form eines Screenings anzubieten oder auf die individualmedizinische Anwendung zu begrenzen: das Problem des Utilitarismus in der Gesundheitsversorgung
- wenn für eine bevölkerungsrelevante genetische Forschung Interesse an Daten und Probensammlungen besteht, die in Kliniken und privaten Laboratorien gesammelt und aufbewahrt wurden: das Problem des adäquaten „informed consent“
- in der Frage, in welcher Form eine Aufklärung durchgeführt werden und ein informed consent eingeholt werden sollte, wenn genetische Forschungen an Bevölkerungsgruppen durchgeführt werden: das Problem des „community consent“
- wenn durch zunehmende Auswirkungen medizinischer Interventionen auf soziale und kulturelle Interessen der Gesellschaft eine zunehmende Beteiligung der Öffentlichkeit

⁷⁵ Eine Zusammenstellung ethischer, rechtlicher und sozialer Konfliktfelder in Public Health Genetics („PHELSI“) wurde vorgenommen von der *School of Public Health Genetics* der *University of Michigan* [http://www.sph.umich.edu/genomics/media/subpage_autogen/PHELSI.pdf]

an der Entwicklung medizinisch relevanter Regelungen und Richtlinien erfolgen sollte: das Problem der angemessenen Bürgerbeteiligung

- wenn es keinen Konsens bzw. keine gemeinsame Strategie der für die individualmedizinische Versorgung zuständigen Ärzte und Public Health – Einrichtungen gibt hinsichtlich der Umsetzung von primär-präventiven Maßnahmen zum Schutz vor bestimmten Krankheitsrisiken, wie z.B. der prophylaktischen Gabe von Folsäure zur Vermeidung von Neuralrohrdefekten: das Problem der Kommunikation der Professionen

- wenn wirksame Screening- und Präventionsprogramme die Teilnahme aller voraussetzen, die freiwillige Zustimmung jedoch aufgrund befürchteter oder realer Diskriminierung nicht vorausgesetzt werden kann: das Problem von Zwangsmaßnahmen

- wenn mit einem genetischen Screening die individuelle Entscheidung eines Schwangerschaftsabbruches verbunden ist („genetische Prävention“): das Problem gesellschaftlich geächteter Präventionsmaßnahmen.⁷⁶

Wie die oben genannten Konflikte zeigen, können die Public Health Genetics-Ziele im Widerspruch stehen zu moralisch-ethischen Kriterien und Wertvorstellungen der Gesellschaft. Nochmals hervorzuheben sind dabei insbesondere:

1) die Verwendung genetischer Informationen und die Anwendung genetischer Techniken, wie z.B. die Nutzung biologischer Materialien für populationsgenetische Studien (s.o.), betreffen die Gesellschaft als Ganzes; die Entwicklung von Richtlinien kann daher nur unter der Beteiligung verschiedener wissenschaftlicher Disziplinen, Praktikern und betroffener Interessengruppen erfolgen, um zu einer ausgewogenen Entscheidung zu gelangen;

2) Public Health Programme, die sich von medizinischen Interventionen durch die gesetzlich legitimierte Verpflichtung der Bevölkerung zur Teilnahme an den Programmen unterscheiden; dieses kann zum Konflikt mit dem in der individuellen genetischen Beratung und Diagnostik bisher geltenden Prinzip der Freiwilligkeit führen;

3) die Verbindung genetischer Diagnostik mit der Möglichkeit der genotypischen Prävention durch den Schwangerschaftsabbruch. Inwieweit diese Form der Prävention

⁷⁶ S. [http://www.sph.umich.edu/genomics/media/subpage_autogen/PHELSI.pdf] 21.02.05

durch Public Health Programme gefördert wird, bedarf der fortgesetzten Diskussion und Überwachung.⁷⁷

Für die Untersuchung der ethischen, rechtlichen und sozialen Probleme, die mit der Nutzung genetischer Erkenntnisse und Techniken für Public Health-Ziele einhergehenden, schlagen Citrin und Modell folgende Schwerpunkte vor (Citrin und Modell 2004):

- Untersuchungen im Zusammenhang mit der Nutzung wissenschaftlicher Erkenntnisse und Techniken zur Förderung der Gesundheit der Bevölkerung – mehr als für die Gesundheit einzelner Individuen
- Untersuchung der Frage, wie dem Ziel, die Wohlfahrt des Kollektivs unter Berücksichtigung der Autonomie des Einzelnen gedient werden kann
- Welche Probleme durch Diskriminierung und Ungleichheit von Gesundheit entstehen
- Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Public Health und der Verteilungsgerechtigkeit (die soziale Verpflichtung der angemessenen Verteilung von Ressourcen auf unterschiedliche Gruppen)
- Untersuchung der Probleme durch die Abwägung der Krankheitsprävention gegen die Heilung von Krankheiten.

Eine Vielzahl von wissenschaftlichen Abhandlungen, Stellungnahmen und Regelungen beschäftigen sich mit den ethischen, rechtlichen und sozialen Herausforderungen genetisch-epidemiologischer Forschung (Coughlin und Beauchamp 1996), genetischer Tests (Holtzman 1998) oder Fragen des “informed consent” (American Society of Human Genetics 1996). Empfehlungen für Studien, die auf der Untersuchung von Familien basieren, entsprechen in vielen Fällen nicht den Erfordernissen bevölkerungsweiter Forschung. Sie unterscheiden im Allgemeinen nicht zwischen Studien, in denen klinisch relevante Informationen über die Teilnehmer gewonnen werden sollen, und den Studien, die für Fragestellungen der allgemeinen Gesundheitsversorgung von Bedeutung sind und lediglich mit geringfügigen physischen, psychischen oder sozialen Risiken für die Teilnehmer verbunden sind (Beskow et al. 2001b). Eine, wie Wright Clayton und Zimmern und Cook annehmen,

⁷⁷ S. [http://www.sph.umich.edu/genomics/media/subpage_autogen/PublicHealthELSI.pdf] 30.03.2004

undifferenzierte Übertragung individueller Erfahrungen mit Diskriminierung und Stigmatisierung auf Public Health Genetics könnte möglicherweise nützliche bevölkerungsbezogene Studien und Maßnahmen zum Nutzen für die Bevölkerung erschweren oder verhindern. (Wright Clayton 2000; Zimmern und Cook 2000)

Die auch als “genetischer Exzeptionalismus” bezeichnete Sonderstellung genetischer Daten resultiert nicht unwesentlich aus individuellen Leiderfahrungen Betroffener mit monogenen Erkrankungen durch soziale Stigmatisierung und Diskriminierung in der Arbeitswelt oder durch Versicherungen (European Commission 2004). In zahlreichen Stellungnahmen wird jedoch vorgeschlagen, diese Erfahrungen nicht auf die Public Health relevanten komplexen Erkrankungen und bevölkerungsbezogene Fragestellungen zu übertragen.

Wie unter anderem von Clayton et al. vorgeschlagen wird, sollte bei der Untersuchung eines krankheitsrelevanten Gens zwischen Mutationen mit einem hohen Erkrankungsrisiko, die in hohem Maße deterministisch sind, und genetischen Suszeptibilitäten unterschieden werden. Die Untersuchung letzterer dienen der Identifizierung allgemein verbreiteter Allele, die weder notwendig noch ausreichend für die Entwicklung von Krankheitssymptomen sind (Clayton et al. 1995).

Khoury schließt daraus, dass es zwischen genetischen Studien zur Untersuchung Public Health Genetics relevanter Erkrankungen und anderen Public Health-Forschungsprojekten keine prinzipiellen Unterschiede gibt. Demzufolge wird in einer wachsenden Zahl von Stellungnahmen die Gleichbehandlung genetischer Daten mit anderen medizinischen Daten in den Richtlinien für den Datenschutz und für die Forschung empfohlen. (French und Moore 2003).

Angesichts der enormen Anstrengungen der Forschung, der Geschichte der Eugenik und anderer missbräuchlicher Verwendung genetischer Informationen besteht jedoch die Verpflichtungen derjenigen, die für die Sammlung und Verwendung genetischer Daten verantwortlich sind, gegenüber denjenigen, die an genetischen Forschungen und anderen Maßnahmen teilnehmen, Richtlinien zu ihrem Schutz zu definieren (Beskow et al. 2001b).

2.8. Technikfolgen-Abschätzung als Instrument der Bewertung technischer und ethischer Herausforderungen durch Genetik in Public Health

Der Einfluss der Genetik auf die Medizin, auf die Gesundheitsversorgung und die Gesellschaft wird nach Einschätzung von zahlreichen Public Health Experten unvermeidlich sein (Zimmern und Cook 2000).

Der rasche Zuwachs an genomischer Information und an Technologien der Informationsverarbeitung haben zu immer umfassenderen Möglichkeiten des Einsatzes molekulargenetischer Tests bei komplexen Erkrankungen geführt. Dabei werfen vor allem die genetisch-epidemiologische Forschung, die Erstellung und Nutzung von Biobanken sowie die Integration dieser Tests in medizinische Anwendungsbereiche Fragen über die Relevanz eines einzelnen Tests für die Prävention und Therapie einer Erkrankung auf und über die Fähigkeit des Gesundheitssystems, den angemessenen Einsatz sicherzustellen. Es besteht die Tendenz, Forschungsergebnisse der Humangenetik unmittelbar in der Medizin einzusetzen, bevor eine umfassende, nach standardisierten Verfahren durchgeführte Bewertung stattgefunden hat. Um eine Qualitätssicherung in der Genetik zu gewährleisten, sollten jedoch umfangreiche wissenschaftliche Untersuchungen durchgeführt und Risiko-Nutzen-Abwägungen vorgenommen werden. Die Auswertung der relevanten Daten sollte durch verschiedene wissenschaftliche Disziplinen erfolgen. Die Integration der Bewertung in den Prozess der Entscheidungsfindung sollte ebenfalls Gegenstand der Untersuchung sein (Blancquaert 2001).

Für Teilbereiche genetischer Anwendungsmöglichkeiten, vor allem in Fragen der Verwendung genetischer Tests, wurden bereits Folgeabschätzungen und Bewertungen vorgenommen, die wiederum zu einer Fülle von Regulierungen geführt haben. Die Technikfolgenabschätzung und die Entscheidungsfindung im Hinblick auf die Genotypisierung großer Patienten- und Bevölkerungsgruppen stehen jedoch noch aus (Paul 2003.). Hierfür bietet sich das *Health Technology Assessment* (HTA) an.⁷⁹

⁷⁹ Auf die umfangreiche Literatur kann hier nicht eingegangen werden. Es sei jedoch hingewiesen auf z.B. Battista und Hodge (1999), Perleth (1998) und Chan und Topfer (2000). Ein Beispiel für eine HTA-Institution für HTA-Genetik und Richtlinienentwicklung ist die kanadische Institution AETMIS [<http://www.aetmis.gouv.qc.ca>]; Links zu HTA-Einrichtungen zahlreicher Länder finden sich unter [<http://www.nlm.nih.gov/nichsr/eha/htalinks.html>].

Die zentrale Aufgabe von HTA besteht in der Bereitstellung von Informationen zur Willensbildung und Entscheidungsfindung auf verschiedenen Ebenen des Gesundheitswesens. HTA ist die umfassende und systematische Bewertung neuer oder bereits auf dem Markt befindlicher Technologien der medizinischen Versorgung hinsichtlich ihrer physikalischen, biologischen, vor allem aber medizinischen, sozialen und finanziellen Wirkungen im Rahmen einer strukturierten Analyse. Dabei wird der Begriff „Technologie“ sehr breit gefasst und beinhaltet Medikamente, Medizinprodukte, Prozeduren, Supportsysteme sowie Organisationssysteme, in denen eine Technologie innerhalb der gesundheitlichen Versorgung angewendet wird (Kunz et al. 2000). HTA will nicht nur die wissenschaftlich-technischen Aspekte einer medizinischen Technologie erfassen und bewerten, sondern darüber hinaus auch die ethischen und sozialen Folgen berücksichtigen (Droste et al. 2003). Ziel ist die Bereitstellung entscheidungsrelevanter Informationen auf verschiedenen Ebenen der Steuerung des Gesundheitswesens, d.h. von Informationen, die auf den aktuellen und insbesondere auch auf den politischen Entscheidungsbedarf zugeschnitten sind.

Durch die Komplexität, die Geschwindigkeit des Erkenntniszuwachses und der Verfügbarkeit neuer Methoden für die medizinische Anwendung sowie durch die gesellschaftspolitische und soziale Relevanz der Genetik sind ethische und soziale Herausforderungen entstanden, denen die Mehrzahl der bisher durchgeführten Untersuchungen kaum gerecht werden.

Dabei sind es vorrangig zwei Probleme, die den derzeitigen Einsatz von HTA in Public Health Genetics limitieren (Brand et al. 2005): die fehlende Zeitnähe der HTA-Berichterstellung und die mangelnde Integration von ethischen und gesellschaftlichen Aspekten in HTA-Berichten.

So dauert die Erstellung eines HTA-Berichtes u.a. aufgrund der systematischen Literaturbeschaffung, der Synthese der verfügbaren Informationen und der Peer-Review-Verfahren durchschnittlich 1-2 Jahre. Die Verfahren zur Einschätzungen von Chancen und Risiken, die Dynamik durch neues biomedizinisches Wissen, technologische Innovation oder sich wandelnde Anforderungen in Medizin, Wissenschaft und Gesellschaft können dadurch nicht berücksichtigt werden. Die daraus hervorgehenden Regulierungen, z.B. in Form von Leitlinien und Gesetzen, schreiben

daher einen Status quo eines bestimmten technischen Entwicklungsstandes fest (Paul und Roses 2003). Um als politisches Entscheidungsinstrument eingesetzt zu werden, muss ein HTA jedoch innerhalb von Wochen bis wenigen Monaten valide und entscheidungsrelevante Informationen liefern können.

Die Auswertung zahlreicher HTA-Berichte, die sich mit der Bewertung genetischer Tests im Hinblick auf die Anwendung in der medizinischen Versorgung bzw. für Screening-Programme befassen, ergibt, dass sie ethische und soziale Fragen kaum berücksichtigen (Lühmann et al. 2004). Es mangelt an einem einheitlichen Verfahren, das die Dimensionen ethischer und gesellschaftlicher Implikationen berücksichtigt, da sie sich dem quantifizierenden Kalkül weitgehend entziehen. Dadurch besteht die Gefahr, dass Werteentscheidungen in ihren ethischen und gesellschaftlichen Konsequenzen – auch im Hinblick auf gesundheitspolitische Zielkonflikte – nicht explizit und normative Vorgaben nicht transparent werden.

An eine Public Health Genetics-HTA wird jedoch in besonderem Maße die Forderung gestellt, die angenommenen Ziele von Forschungs- und Entwicklungsprojekten im Hinblick auf ihre Folgen für Gesundheit und Gesellschaft einer normativen Analyse unterziehen. Dazu sollte vor allem bei der Beurteilung, ob die Aufnahme genetischer Methoden in den Leistungskatalog gesellschaftlich gewünscht und konsensfähig ist, eine Beteiligung einer breiten Öffentlichkeit an der Diskussion und an Entscheidungsprozessen angestrebt werden.

3. Schlussbetrachtung

Die Genetik kann als Teil des Komplexes „Biomedizin“ gesehen werden, der in neue ethische Grenzbereiche des Gesundheitswesens führt (Winter und Fuchs 2000). Dieser hat aus gesellschaftlicher Sicht auch in Deutschland einen hohen regulatorischen Bedarf entwickelt. Als Gründe dafür führt Winter an (Winter 2003):

- gestiegene Fülle und Wirksamkeit der Methoden
- damit einhergehende höhere abzuwägende Risiken
- zunehmende Arbeitsteiligkeit (interdisziplinäre, interprofessionelle Teams)
- Erfordernis des zwischenstaatlichen Abgleichs

- öffentlich gestiegenes Bewusstsein gegenüber Gesundheitsforschungs- und Anwendungsproblemen
- Regulationen als vertrauensbildende und – wo erfolgreich – qualitätssichernde Maßnahmen
- Genetik als Herausforderung für das Selbstverständnis des Menschen.

Infolge der rasch voranschreitenden Genomforschung wachsen die Informationen über genetische Suszeptibilitäten und Krankheitsrisiken mit enormer Geschwindigkeit an. Damit verbunden sind komplexe ethische, rechtliche und soziale Fragen und entstehen neue Regelungsbereiche (Juengst 1995, National Human Genome Research Institute 1996).⁸⁰

Da wissenschaftliche Forschung durch wachsende Spezialisierung und zunehmende Differenzierung gekennzeichnet ist, die Wirklichkeit hingegen, auf die sich die Forschung richtet, vielschichtig und komplex und sich eben gerade nicht in Disziplinen einteilen lässt, können viele Fragen der Forschung nicht aus den einzelnen Fächern heraus beantwortet werden, sondern durch die Zusammenarbeit zwischen den Disziplinen (Winter 2003). Public Health Genetics stellt dafür eine geeignete Plattform dar. Die Methoden von Public Health Genetics sind disziplinübergreifend, die Aufgaben gekennzeichnet durch ein hohes Maß an Politik- und Praxisnähe sowie durch ein hohes wissenschaftliches Innovationspotenzial.

Dabei zeichnen sich folgende Schwerpunkte ab: (1) Schaffung einer epidemiologischen Datenbasis zur Untersuchung der Einflüsse genetischer Faktoren und der Bedeutung von Gen-Umwelt-Interaktionen in Bezug auf die in der Bevölkerung verbreiteten Erkrankungen, (2) Entwicklung von Richtlinien vor allem durch die Forschung zur Identifizierung und Analyse ökonomischer, sozialer und psychologischer Auswirkungen genetischer Fortschritte, (3) Implementierung von Verfahren zur Qualitätssicherung genetischer Tests und des Versorgungsangebotes auf der politischen Ebene, (4) Schaffung von Informations- und Kommunikationsplattformen für die Intensivierung

⁸⁰ NHGRI - Report of the Joint NIH/DOE Committee to Evaluate the Ethical, Legal, and Social Implications Program of the Human Genome Project 1996 [<http://www.genome.gov/10000477>]
30.03.2004

der Beteiligung von Public Health (Genetics) Wissenschaftlern und Praktikern sowie der Öffentlichkeit an Diskussions- und Entscheidungsprozessen.

Public Health Genetics könnte auch in Deutschland mit seinem disziplinübergreifenden Ansatz sowie seinem hohem wissenschaftlichen Innovationspotenzial die bedeutende Rolle übernehmen, die Chancen der Genetik für eine bevölkerungsbezogene Prävention und Gesundheitssicherung zu nutzen sowie zur Beratung und Entwicklung von Richtlinien in Politik- und Praxis beizutragen. Durch die Integration von Public Health Genetics in die Public Health-Wissenschaften können die fachlichen Kompetenzen und Methoden zur Verfügung gestellt werden, um die Bedeutung prädiktiver genetischer Tests für die zukünftige Gesundheitsversorgung zu untersuchen. Umfassende genetisch-epidemiologische Forschungen können durchgeführt und koordiniert werden; durch wissenschaftliche Begleitforschung kann der Erfolg präventiver Strategien überprüft werden; durch die Beteiligung unter anderem der Philosophie, Theologie, Sozial- und Rechtswissenschaften können begleitend zur genetischen Forschung die ethischen, rechtlichen und sozialen Fragen untersucht werden (Austin et al. 2000).

Die Herstellung von Transparenz und eine, den Fortschritt der Humangenom-Technik und der Erkenntnisse begleitende Forschung ist angesichts der Ausweitung genetischer Forschung eine essenzielle Aufgabe von Public Health Genetics, um die Kenntnisse über die Auswirkungen der Genomforschung zu verbessern (Burton 2003.; Brand et al. 2005).

Public Health Wissenschaftler und Praktiker können dazu beitragen, die "Öffentlichkeit" mit der "Wissenschaft" durch die Organisation einer qualifizierten Kommunikation zwischen Forschungsorganisationen, Berufsgruppen, Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes und den Vertretern gesellschaftlicher Interessen zu verbinden. Im Austausch mit der Öffentlichkeit können Kriterien für die Ziele von Public Health Genetics relevanten Forschungsprojekten entwickelt werden. Dabei geht es darum, die Public Health Genetics-Wissenschaftler bei der Abwägung zwischen individuellen und gesellschaftlichen Interessen zu unterstützen. Dazu ist es erforderlich, den ständigen Dialog z.B. über Fragen im Zusammenhang mit dem „informed consent“ und der Vertraulichkeit zu fördern sowie die Ergebnisse der praktischen, ethischen, rechtlichen und sozialen Forschung den Individuen, Familien und der Bevölkerung zu

vermitteln. Der Einzelne und die Gesellschaft sollen zur Zusammenarbeit ermutigt sowie Konflikte zwischen den Interessen Gemeinschaft und des Individuums ausgeglichen werden (Beskow et al. 2001b; Gwinn und Khoury 2002).

Die Erfahrungen aus den USA und Großbritannien haben gezeigt, dass der Aufbau von Public Health Genetics in diesen Ländern insbesondere dadurch so erfolgreich war, dass die Fragestellungen und Aufgaben von Public Health Genetics nicht nur von Beginn an interdisziplinär analysiert, sondern in der Folgezeit in Politik und Praxis institutionalisiert wurden. So wurde und wird hier in überregionalen, interdisziplinären Forschergruppen nicht nur die Reichweite von Public Health Genetics für die Gesundheitsversorgung und –sicherstellung analysiert. Public Health Genetics bringt sich darüber hinaus kritisch und konstruktiv in die Abwägung ethisch umstrittener Fragen ein und hat dabei eine koordinierende und gestaltende Rolle übernommen – der wohl gegenwärtig bedeutsamsten Aufgabe von Public Health Genetics (Brand et al. 2005).

Literaturverzeichnis

- Abramson, J. A., Kark S. L. (1983). Community Oriented Primary Care: meaning and scope. In Eileen Connor und Fitzhugh Mullan (Hrsg.), Community Oriented Primary Care: New Directions for Health Services Delivery. Division of Health Care Services, Institute of Medicine. National Academic Press
- Aitmann T. J. (2001). Science, medicine, and the future: DNA microarrays in medical practice. *British Medical Journal* 323, 611-615
- American College of Epidemiology (ACE) (2000). Ethics Guidelines. *Annals of Epidemiology* 10(8), 487-97
- American Society of Human Genetics (ASHG) (1988). DNA banking and DNA analysis: points to consider. Ad Hoc Committee on DNA Technology, American Society of Human Genetics. *American Journal of Human Genetics* 42(5), 781-3
- American Society of Human Genetics (ASHG) (1991). The Human Genome Project Implications for Human Genetics: ASHG Human Genome Committee Report. *American Journal of Human Genetics*. 49, S. 687-691
- American Society of Human Genetics (ASHG) (1996). Statement on informed consent for genetic research. *American Journal of Human Genetics* 59, 471-474
- Annas G. J. (2000). Rules for Research on Human Genetic Variation — Lessons from Iceland. *New England Journal of Medicine* 342, 1830-1833
- Association of State and Territorial Health Officers (ASTHO) (2001a). Framework for Public Health Genetics Policies and Practices in State and Local Public Health Agencies. [http://genomicstoolkit.org/download/ASTHO_Framework.pdf] 30.03.2005
- Association of State and Territorial Health Officers (ASTHO) (2001b). PHG-1 Public Health Genetics Policy Statement. [genes-r-us.uthscsa.edu/resources/genetics/1-astho-phg1.pdf] 30.03.2003
- Austin M. A, Harding S., McElroy C. (2003). Genebanks a comparison of eight proposed international genetic databases. *Community Genetics* 6 (1), 37-45

- Austin M. A., Peyser P. A., Khoury M. J. (2000). The interface of genetic and Public Health Research and educational challenges. *Annual Reviews of Public Health* 21, 81-99
- Baird P. A. (2000). Identification of genetic susceptibility to common diseases: the case for regulation. *Perspectives of Biological Medicine* 45(4), 516-28
- Battista N. R., Hodge M. J. (1999). The evolving paradigm of health technology assessment. Reflections for the millenium. *Journal de l'Association médicale canadienne* 160 (10),. 164-167
- Bauer K. A., Rosendahl F. R., Heit J.A. (2002). Hypercoagulability: too many tests, too much conflicting data. *Hematology (American Society of Hematology Education Program)* 353-68.
- Bayer R. (2003). Module 6: Ethics of Health Promotion and Disease Prevention. In Jennings B., Kahn J., Mastroianni A., Parker L. S. (Hrsg.), *Ethics and Public Health: Model Curriculum*. Association of Schools of Public Health. [<http://www.asph.org/document.cfm?page=782>] 21.2.2005
- Bell J. (1998). The new genetics in clinical practice. *British Medical Journal*.316, 618-620
- Berget S. M., Berk A. J., Harrison T. et al. (1978). Spliced segments at the 5' termini of adenovirus-2 late mRNA: A role for heterogenous nuclear RNA in mammalian cells. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biolog.* 42 Pt 1, S. 523-9S
- Berufsverband Medizinische Genetik e.V. Deutschland (1996). Deutsche Gesellschaft für Humangenetik. Leitlinien zur Erbringung humangenetischer Leistungen: 1. Leitlinien zur Genetischen Beratung. *Medizinische Genetik* 8 Sonderbeilage S. 1-2
- Beskow L. M., Khoury M. J., Baker T. G. et al. (2001a). The Integration of Genomics into Public Health Research, Policy and Practice in the United States. *Community Genetics*. 4, 2-11
- Beskow L. M., Burke W., Merz J. F. et al. (2001b). *Informed Consent for Population-Based Research Involving Genetics*. *Journal of the American Medical Association*; 286, 2315-2321
- Brand A. (1999). Screening auf genetische Erkrankungen: Pro und Contra. In E. Schwinger, J. W. Dudenhausen (Hrsg.), *Nichtdirektive humangenetische Beratung: Molekulare Medizin und genetische Beratung*. Frankfurt/Main: Die

Medizinische Verlagsgesellschaft Umwelt und Medizin mbH

- Brand A. (2001). Genetik und Public Health. *Public Health Forum*. 30, 2-4
- Brand A. (2005). Public health and genetics – a dangerous combination? *European Journal of Public Health* 15(2),113-116
- Brand A., Schröder P., Dabrock P. et al. (2005). Für die Task Force „Public Health Genetics“ des Zentrums für interdisziplinäre Forschung der Universität Bielefeld (ZiF) in Kooperation mit dem Landesinstitut für den Öffentlichen Gesundheitsdienst NRW (lögD). Bedeutung der Erkenntnisse der Genomforschung für Gesundheitspolitik und Gesundheitsversorgung – Diskussion, Aktivitäten und Institutionalisierung von Public Health Genetics in Deutschland. In H. Reineremann, (Hrsg.), *Das Dilemma der modernen Medizin: Gratwanderung zwischen Machbarkeit, Sinnhaftigkeit und Bezahlbarkeit*. Baden-Baden: Nomos (im Druck)
- Braziell R. M., Shipp M. A., Feldman A. L., et al. (2003). Molecular diagnostics. Hematology. (American Society of Hematology Education Program) S. 279-93. Review
- Brindle P., Fahey T. (2002). Primary Prevention of Coronary Heart Disease. *British Medical Journal* 325, 56-57
- Bundesärztekammer (2003). Richtlinien zur prädiktiven Diagnostik. *Deutsches Ärzteblatt* 19, 1297-1305
- Bundesministerium für Bildung und Forschung (Hrsg.) (2001). *Gesundheitsforschung: Forschung am Menschen -- Programm der Bundesregierung*. Referat für Öffentlichkeitsarbeit. Bonn
- Bund-Länder-Arbeitsgruppe (1990). Genomanalyse. *Bundesanzeiger* 161a, 12
- Burke W. (2002). Genetic Testing. *New England Journal of Medicine* 347 (23), 1867-1875
- Burke W. (2003). Genomics as a Probe for Disease Biology. *New England Journal of Medicine* 349, 969-974
- Burke W., Atkins D., Gwinn M., et al. (2002). Genetic Test Evaluation: Information Needs of Clinicians, Policy Makers and the Public. *American Journal of Epidemiology* 156, 311-318
- Burke W., Reyes M., Imperatore G. (2002). Hereditary haemochromatosis: A realistic approach to prevention of iron overload disease in the population. *Best Practice*

- und Research Clinical Haematology 15, 315-328
- Burris S, Gostin L. O., Tress D. (2000). Public Health surveillance of genetic information Ethical and legal responses to social risk. In Khoury M. J., Burke W., Thompson E. (Eds.), *Genetics and Public Health in the 21st Century*. New York: Oxford Univ Press
- Burton H. (2003). *Addressing Genetics Delivering Health. A strategy for advancing the dissemination and application of genetics knowledge throughout our health professions*. The Public Health Genetics Unit of the Cambridge, Genetic Knowledge Park, [www.phgu.org.uk] 21.02.2005
- Callahan D., Jennings B. (2002). Ethics and Public Health: Forging a Strong Relationship. *American Journal of Public Health* 92, 169-176
- Cao A. (2000). Genetic Screening and Genetic Counselling in β -Thalassemia. *International Journal of Hematology* 76, Suppl.II, 105-113
- Casey D. K. (1999). Genes, Dreams and Reality. The promises and risks of the new genetics. *Judicature* 83 (3).
[http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/publicat/judicature/box1.html] 30.3.2004
- Castiel L. D. (2003). Health Care and consumers health. Do we need a public health ethics? *Journal of Epidemiology and Community Health* 57, 5–6
- Centers for Disease Control and Prevention (1997). *Translating Advances human genetics into public health action. A strategic plan*. [http://www.cdc.gov/genomics/about/strategic.htm] 30.3.2004
- Centers for Disease Control and Prevention (2004). *Genetic Testing for Breast and Ovarian Cancer Susceptibility: Evaluating Direct-to-Consumer Marketing--Atlanta, Denver, Raleigh-Durham, and Seattle, 2003. Morbidity and Mortality Weekly Report* 53(27),603-6
- Chadwick R., Berg K. (2001). Solidarity and Equity new ethical frameworks for genetics databases. *Nature Reviews Genetics* 2, 318-322
- Chan L., Topfer L. (2000). *Health technology assessment on the Net a guide to Internet sources of information*. [http://www.ahfmr.ab.ca, http://www.ihe.ab.ca] 30.03.2004
- Childs B., Valle D. (2000). *Genetics, Biology and Disease. Annual Review of Genomics and Human Genetics* 01, 1-19

- Citrin T., Modell S. M. (2004). Genomics and Public Health: Ethical, Legal, and Social Issues. In: Centers of Disease Control and Prevention, Office of Genomics and Disease Prevention. Genomics and Population Health: United States 2003. Atlanta, GA, S. 51-59 [http://www.cdc.gov/genomics/activities/ogdp/2003/chap08.htm] 30.3.2004
- Clayton E. W., Steinberg K. K., Khoury M. J., et al. (1995). Informed consent for genetic research on stored tissue samples. *Journal of the American Medical Association* 274, 1786-1792
- Collins F. S., McKusick V. A. (2001). Implications of the Human Genome Project for Medical Science. *Journal of the American Medical Association* 285, 540-544
- Collins F. S., Patrinos A., Jordan E., et al. (1998). New Goals for the US Genome Project: 1998-2003. *Science* 282, 682-689
- Commission of the European Communities (2004). Life Sciences and Biotechnology. A Strategy for Europe Second Progress Report and Future Orientations. COM(2004) 250, April 7th 2004 [
- Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism (1975). Genetic screening: Programs, principles, and research. Washington DC: National Academy of Sciences
- Committee on Genome Diversity (1997). Commission on Life Sciences, National Research Council: Evaluating human genetic diversity. Washington, D.C.: National Academy Press
- Coughlin S. S., Beauchamp T. L. (Hrsg.) (1996). Ethics and Epidemiology. New York: Oxford University Press
- Coughlin S. S., Katz W. H., Mattison D. R. (1999). Ethics instruction at schools of public health in the United States. Association of Schools of Public Health Education Committee. *American Journal of Public Health* 89 (5), 768-770
- Coughlin S., Piper D. (1999). Genetic polymorphism and Breast Cancer Risk – A Review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 8, 1023-32
- Dabrock P. (2003). Genetik und soziale Gerechtigkeit. Systematische Überlegungen im Gespräch mit „From Chance to Choice“. In: Dabrock P., Jähnichen T., Klinnert L., Maaser W. (Hrsg.), Kriterien der Gerechtigkeit. Begründungen – Anwendungen – Vermittlungen. FS Christofer Frey. Gütersloh: Gütersloher Verlagshaus, S. 192-214

- Daly A., Hall A. (2001). Pharmacogenetics of cytotoxic drugs. *Expert Review of Anticancer Therapy* 1, 301-308
- Department of Health (1995). Report of the Genetics Research Advisory Group. A First Report to the NHS Central Research and Development Committee on the new genetics. London: Department of Health
- Department of Health (Hrsg) (2003). Our Inheritance, Our Future: Realising the potential of genetics in the NHS. London: Department of Health
- Department of Health and Children (2000). The National Health Promotion Strategy 2000 -2005. S.11, 49 ([<http://www.doh.ie/pdfdocs/hpstrat.pdf>] 30.3.2004)
- Deutscher Bundestag (2000). Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung. Deutscher Bundestag Drucksache 14/4656, S.19
- Deutscher Bundestag (2000). Technikfolgenabschätzung: Stand und Perspektiven der genetischen Diagnostik. Deutscher Bundestag Drucksache 14/4656, S.24
- Dorman J. S., Mattison D. R. (2000). Epidemiology, molecular biology, and public health. In: Khoury MJ, Burke W, Thompson E (Hrsg.), *Genetics and Public Health in the 21st Century*. New York: Oxford Univ Press
- Drobes D. J. (2002). Concurrent Alcohol and Tobacco Dependence. National Institutes of Alcohol Abuse and Alcoholism, NIAAA, Publications [<http://www.niaaa.nih.gov/publications/arh26-2/136-142.htm>] 30.3.2004
- Droste S., Brand A. (2001). Biochemisches Screening für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte – Eine Verfahrensbewertung. *Health Technology Assessment Band 4*. Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit, Baden-Baden: NOMOS Verlagsgesellschaft
- Droste S., Gerhardus A., Kollek R. (2003). Methoden zur Erfassung ethischer Aspekte und gesellschaftlicher Wertvorstellungen. In *Kurz-HTA-Berichten – eine internationale Bestandsaufnahme*. HTA-Schriftenreihe, Band 9. Köln: Rütger, Dauben, Warda
- Dutta I., Brice P. C., Wallace S. (2005). Knowledge sharing and "genomic" healthcare. *Nature Biotechnology* 23, 169-170
- Elsworth D. L., Manolio T. A. (1999). The Emerging Importance of Genetics in Epidemiology Research I. Basic Concepts in Human Genetics and Laboratory

- Technology. Annual Epidemiology 9, 1-16
- Eser A., Lutterotti M., Sporcken P. (1989). Lexikon Medizin, Ethik, Recht. Freiburg: Herder
- Ethik-Beirat beim Bundesministerium für Gesundheit (2000). Prädiktive Gentests Eckpunkte für eine ethische und rechtliche Orientierung. Berlin
- Europäische Union (1995). Health Status in Europe: Summary of 1995 Report. [http://europa.eu.int/comm/health/ph_overview/previous_programme/monitoring/monitoring_status_1995_en.htm] 30.3.2004
- European Commission (2004). Ethical, legal and social aspects of genetic tests: research, development and clinical applications. European Commission Expert Group. Brüssel. [http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/report_en.htm] 30.06.2004
- European Parliament (1999). Scientific and Technological Options Assessment (STOA) PE 167 780/Fin. St.. [www.europarl.eu.int/stoa/publi/167780/default_en.htm] 30.4.2004
- European Science Foundation (2001). Protein Structure and Function in the Post Genomic Era. ESF Study Report. [www.esf.org] 30.3.2004
- European Society of Human Genetics (ESHG) (2000). Population genetic screening programmes: Principles, Techniques, Practices and Policies. [<http://www.eshg.org/ESHGscreeningbckgrnd.pdf>] 30.3.2004
- Feuerstein G. (2002). Autonomie und stille Zwänge. Gen-ethischer Informationsdienst Nr. 149
- Fineman R. M., Lochner Doyle D. F. (2000). Public Health needs assessment for state-based genetic services delivery. In Khoury M. J., Burke W., Thompson E. (Hrsg.), Genetics and Public Health in the 21st Century. New York: Oxford Univ Press
- French M. E., Moore J. B. (2003). Harnessing Genetics to Prevent Disease and Promote Health. Washington DC: Partnership for Prevention. [<http://www.prevent.org>] 30.3.2004
- Frueh F. (2003). Pharmacogenomics and modern medicine. Report on Biotechnology, Biomedicine and Bioinformatics 2(8), 8
- Fry A., Campbell H., Gudmundsdottir H. et al. (1999). GP's views on their role in

- cancer genetics services and current practices. *Family Practice* 16 (5), 468-457
- Gebbie K., Rosenstock L., Hernandez L. M. (2003): Who Will Keep the Public Healthy? Educating Public Health Professionals for the 21st Century. Washington D.C.: The National Academic Press. [<http://www.nap.edu/catalog/10542.html>] 30.3.2004
- Gesellschaft für Humangenetik e.V (GfH) (1996). Positionspapier der Gesellschaft für Humangenetik e.V. *Medizinische Genetik* 8, 125-131
- Gibbs R. A., Belmont J. W., Hardenbol P., et al. (2003). The International HapMap Project. *Nature* 426, 789-96
- Go V. L., Butrum R. R., Wong D. A. (2003). Diet, nutrition, and cancer prevention: the postgenomic era. *Journal of Nutrition* 133, 3830S-3836S
- Godard B., Schmittke J., Cassiman J. J., et al. (2003). Data storage and DNA-banking for biomedical research Informed consent, confidentiality, quality issues, ownership, return of benefits. A professional perspective. EUROGAPP Project 1999-2000, European Society of Human Genetics (ESHG). *European Journal of Human Genetics* 11, Suppl 2, 88-122. [www.eshg.org/ESHGDNAbankingbckgrnd.pdf] 30.3.2004
- Goel V. (2001). Appraising organised screening programmes for testing for genetic susceptibility to cancer. *British Medical Journal* 322, 1174-1178
- Goldstein D. B., Tate S. K., Sisodiya S. M. (2003). Pharmacogenetics goes Genomic. *Nature Reviews of Genetics* 4, 937-947
- Gostin L. O. (2002). Public Health Law, Ethics, and Human Rights: Mapping the Issues. In Lawrence O. Gostin (Hrsg.), *Public Health Law and Ethics. A Reader*. California: Milbank Books on Health and the Public
- Gostin L. O. (2003). Module 1: Tradition, Profession, and Values in Public Health. In Bruce Jennings, Jeffrey Kahn Anna Mastroianni, Lisa S. Parker (Hrsg), *Ethics and Public Health: Model Curriculum*. Association of Schools of Public Health. [<http://www.asph.org/document.cfm?page=782>] 21.2.2005
- Griffith G. L., Edwards R. T., Gray J. (2004). Cancer genetics services: a systematic review of the economic evidence and issues. *British Journal of Cancer* 90, 1697-1703
- Grody W. W., Cutting G. R., Klinger K. W., et al. (2001). Laboratory Standards and Guidelines for Population-based Cystic Fibrosis Carrier Screening. *Genetics in*

- Medicine 3, 149-154
- Guttmacher A. E. (2000). Genomic medicine and public health. CDC Public Health Workforce Development Competencies for Genetics Meeting, Atlanta. [www.cdc.gov/genomics/training/competencies/files/slides/cdcconds.ppt] 30.3.2004
- Guttmacher A. E., Collins F. S. (2002). Genomic Medicine – A Primer. New England Journal of Medicine 347, 1512-1521
- Gwinn M., Khoury M. J. (2002). Research Priorities for Public Health Sciences in the Post-Genomic Era. Genetics in Medicine 4, 410 – 411
- Gwinn M., Khoury M. J. (2003). Epidemiologic Approach to Genetic Tests: Population-Based Data for Preventive Medicine. In Khoury M. J., Little J., Burke W. (Hrsg), Human Genome Epidemiology. A Scientific Foundation for Using Genetic Information to Improve Health and Prevent Disease. Oxford: Oxford University Press
- Halliday J. L., Collins V. R., Aitken M. A., et al. (2004). Genetics and Public Health – evolution, or revolution? Journal of Epidemiology and Community Health 58, 894-899
- Hanash S. (2003). Disease proteomics. Nature 422, 226-32
- Harrison T., Edwards K., Burke W. (2004). Asthma Genomics: Implications for Public Health. In: Centers for Disease Control and Prevention, Office of Genomics and Disease Prevention: Genomics and Population Health. United States 2003. Atlanta, GA. [http://www.cdc.gov/genomics] 30.3.2004
- Hayes A., Costa T., Scriver C.R., et al. (1985). The effect of mendelian disease on human health. II. Respons to treatment. American Journal of Medical Genetics 21, 243-255
- Henn W. (2004). Die Bedeutung genetischer Mutationen und ihrer Diagnostik für Prävention und Therapie multifaktoriell bedingter Krankheiten. In Brand A., Schröder P., Bora A., Dabrock P., Kälble K., Ott N., Wewetzer C., Brand H. (Hrsg.) für die ZiF-Task Force „Public Health Genetics“: Genetik in Public Health. LögD NRW: Wissenschaftliche Reihe
- Hirtzlin I. ; Dubreuil C. ; Preaubert N., et al. (2003). An empirical survey on biobanking of human genetic material and data in six EU countries. European Journal of Human Genetics 11(6), 475-488

- Hodge J. G. Jr. (2004). Ethical issues concerning genetic testing and screening in public health. *American Journal of Medical Genetics* 125C Nr.1, 66-70
- Holtzman N. A., Shapiro D. (1998). Genetic testing and public policy. *British Medical Journal* 316, 852 – 856
- Holtzman N. A., Andrews L. B. (1997). Ethical and Legal Issues in Genetic Epidemiology. *Epidemiology Review* 19, 63-174
- Holtzman N. A., Marteau T. M. (2000). Will Genetics Revolutionize Medicine? *New England Journal of Medicine* 343, 141-144
- Holtzman N. A., Watson M. S. (Hrsg.) (1998). Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States. Final Report of the Task Force on Genetic Testing. Baltimore MD: Johns Hopkins University Press. [<http://www.genome.gov/10001733>] 30.3.2004
- Human Genetics Commission (2002). Inside Information. Balancing interests in the use of genetic data. A Report by the Human genetics Commission. [<http://www.hgc.gov.uk/insideinformation/index.htm#report>] 30.3.2004
- Human Genetics Commission (2003). Genes direct. Ensuring the effective oversight of genetic tests supplied directly to the public. A report by the Human Genetics Commission. [http://www.hgc.gov.uk/genesdirect/genesdirect_full.pdf] 30.03.2004
- Institut für Technikfolgenabschätzung (der Österreichischen Akademie der Wissenschaften) (2002). Prädiktive humangenetische Diagnostik bei erblichem Mamma- und Kolorektalkarzinom. Wien
- Institute of Medicine (2005). Implications of Genomics for Public Health: Workshop Summary. Board on Health Promotion and Disease Prevention. Washington, DC: National Academic Press
- Institute of Medicine (IOM) (1988). The Future of Public Health. Committee for the Study of the Future of Public Health, Division of Health Care Services. Washington, DC: National Academy Press
- Jennings B. (2003): INTRODUCTION: A Strategy for Discussing Ethical Issues in Public Health. In Jennings B., Kahn J., Mastroianni A., et al. (Hrsg.), *Ethics and Public Health: Model Curriculum*. July. Association of Schools of Public Health. [<http://www.asph.org/document.cfm?page=782>] 21.02.2005
- Jequier E. (2002). Pathways to obesity. *International Journal of Obesity and related*

- metabolic disorders 26, 12-7
- Juengst E. T. (1995). „Prevention” and the goals of genetic medicine. *Human Gene Therapy* 12,1595-605
- Kälble K. (2004). Public Health Genetics. In *ZiF-Mitteilungen* 2, 7-14
- Kelada S. N., Eaton D. L., Wang S. S. (2004). Applications of Human Genome Epidemiology to Environmental Health. in: Khoury M. J., Little J., Burke W. (Hrsg.), *Human Genome Epidemiology: A Scientific Foundation for Using Genetic Information to Improve Health and Disease Prevention*. Oxford: Oxford University Press
- Khoury M. J, Beaty T. H., Cohen B. H. (1993). *Fundamentals of Genetic Epidemiology*. New York: Oxford University Press
- Khoury M. J, Thrasher J. F., Burke W., et al. (2002). Challenges in communicating genetics -- a public health approach. *Genetics in Medicine* 2, (3), 198 – 202
- Khoury M. J. (1996). Genetics Working Group. From Genes to Public Health: Applications of Genetics in Disease Prevention. *American Journal of Public Health* 86, 1717-22
- Khoury M. J. (1997). Relationship Between Medical Genetics and Public Health: Changing the Paradigm of Disease Prevention and the Definition of a Genetic Disease. *American Journal of Medical Genetics* 17, 289-291
- Khoury M. J. (1999). Human Genome Epidemiology (HuGE): Translating Advances in Human Genetics into Population-based Data for Medicine and Public Health. *Genetics in Medicine* 1, 71-73
- Khoury M. J. (2003). Genomics Research in the 21st Century: From the Test Tube to Population Health. Testimony of Muin Khoury, M.D., Ph.D. Director, Office of Genomics and Disease Prevention, CDC, Before the Subcommittee on Health Committee on Energy and Commerce United States House of Representatives May 22, [<http://www.cdc.gov/washington/testimony/In5222003169.htm>] 21.2.05
- Khoury M. J. (2004a), Foreword. In Centers for Disease Control and Prevention, Office of Genomics and Disease Prevention: *Genomics and Population Health: United States 2003*. Atlanta, GA. [<http://www.cdc.gov/genomics>] 21.2.2004
- Khoury M. J. (2004b). The case for a global human genome epidemiology network. *Nature Genetics* 36, 1027 – 1028

- Khoury M. J., Beaty T. H., Cohen H. B. (1978). *Fundamentals of Genetic Epidemiology*. Oxford University Press 1993. Zitiert nach: Ward R. H.: Genetic epidemiology: Promise or compromise. *Social Biology* 27, 87-100
- Khoury M. J., Beskow L., Gwinn M. L. (2001). Translation of genomic research into health care. *Journal of the American Medical Association* 285, Letters
- Khoury M. J., Burke W., Thomson E. (2000). Genetics in Public Health: A Framework for the Ingegration of Human Genetics into Public Health Practice. In: Khoury M. J., Little J., Burke W., Thomson E. J. (Hrsg.), *Human Genetics and Public Health in the 21st Century: Using Genetic Information to Improve Health and Prevent Disease Prevention*. New York: Oxford University Press
- Khoury M. J., Dorman J. S. (1998). The Human Genome Epidemiology Network (HuGENet™). *American Journal of Epidemiology* 148, 1-3
- Khoury M. J., Little J., Burke W. (2003a). Human Genome Epidemiology: Scope and Strategies. Preface. In Khoury MJ, Burke W. Little J: *Human Genome Epidemiology: A Scientific Foundation for Using Genetic Information to Improve Health and Preventing Disease*. New York: Oxford University Press
- Khoury M. J., McCabe L. L., McCabe E. R. B. (2003b). Population Screening in the Age of Genomc Medicine. *New England Journal of Medicine* 348 (1), 50 – 58
- Klinkhammer G. (2003). Biobanken: Wahrung des Forschungsgeheimnisses. *Deutsches Ärzteblatt* 100, A-2479 / B-2069 / C-1949
- Knoppers B. M. (2001). Ethical Aspects of Genome Research and Banking. In Sensen, C. W. (Hrsg.), *Genomics and Bioinformatics*. In Kooperation mit Rehm H.-J., Reed G. (Hrsg.), *Biotechnology*. 2nd. Ed. 5b, 417-429.
- Knoppers B. M., Hirtle M. (1996). Banking of Human Materials, Intellectual Property Rights and Ownership Issues: Emerging Trends in the Literature and International Policy Positions (Part I). *Law and Human Genome Review* 87-107. [http://collection.nlc-bnc.ca/100/200/301/ic/ippd-dppi/banking_human_materials-e/knoppeef.pdf] 30.4.2004
- Knottnerus J. A. (2003). Community Genetics and Community Medicine. *Family Practice* 5, 601-6
- Kretzman J. P., McKnight J. L. (1993). *Building Communities from Inside Out*. Chicago:Evanston. [<http://www.northwestern.edu/ipr/publications/community/>] 30.3.2004

- Kunz R., Ollenschläger G., Raspe H., et al. (Hrsg.) (2000). Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag
- Lai E. (2001). Application of SNP technologies in medicine: lessons learned and future challenges. *Genome Research* 11, 927-9. Review
- Lai E., Bansal A., Hughes A., et al. (2002). Medical applications of haplotype-based SNP maps: learning to walk before we run. *Nature Genetics* 32, 353
- Lane S. D, Rubinstein R. A, Cibula D., et al. (2000). Towards a public health approach to bioethics. In Cantwell A-M, Friedlander E, Trainor ML (Hrsg.), *Ethics and Anthropology: Facing Future Issues in Human Biology, Globalism, and Cultural Property*. *Annals of the New York Academy of Sciences* 925, 25-36
- Last J. M. (1995). *A dictionary of epidemiology* (3rd ed). New York: Oxford University Press
- Lindgren M. L. (2004). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III DNA Bank: Gene Variants important to Public Health. In Centers for Disease Control and Prevention, Office of Genomics and Disease Prevention: *Genomics and Population Health: United States 2003*. Atlanta, GA. [<http://www.cdc.gov/genomics>] 21.2.2005
- Lingappa J., Lindgren M. L. (2004). Genomics and Acute Public Health Investigations. In: Centers for Disease Control and Prevention, Office of Genomics and Disease Prevention: *Genomics and Population Health: United States 2003*. Atlanta, GA. [<http://www.cdc.gov/genomics>] 21.2.2005
- Link G. (2002). Nutzen-Schaden-Abwägung. *Deutsches Ärzteblatt* 99 (15), S. A-991 / B-821 / C-769
- Linn S., Arber W. (1968). Host specificity of DNA produced by *Escherichia coli*. X. In vitro restriction of phage fd reoplicative form. *Proceedings of National Academy of Science USA* 59, 1300-1306
- Little J., Khoury M. J., Bradley L., et al. (2003). The Human Genome Project ist Complete. How Do We Develop an Handle für the Pump. *American Journal of Epidemiology* 157,. 667-673
- Lühmann D., Bartel C., Raspe H. (2004). Ethische Aspekte und gesellschaftliche Wertvorstellungen in HTA-Berichten zu genetischen Testverfahren. In Brand A., Schröder P., Bora A., Dabrock P., Kälble K., Ott N., Wewetzer C., Brand H. für die ZiF-Task Force „Public Health Genetics“ (Hrsg.), *Genetik in Public Health*.

lögnd NRW, Wissenschaftliche Reihe

- Maher B. S., Marazita M. L., Zubanko W. N., et al. (2002). Genetic segregation analysis of alcohol and other substance-use disorders in families with recurrent, early-onset major depression. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 28(4), 711-31
- March R., Cheeseman K., Doherty M. (2001). Pharmacogenetics — legal, ethical and regulatory considerations. *Pharmacogenomics* 2, 317-327
- Marteau T. M., Kinmonth A. L. (2002). Screening for cardiovascular risk: public health imperative or matter for individual informed choice? *British Medical Journal* 325, 78-80
- Marteau T., Lerman C. (2001). Genetic risk and behavioural change. *British Medical Journal* 322, 1056-9
- Mattick J. (2003). The human genome and the future of medicine. *Medical Journal of Austria* 179, 212-216
- McGue M., Elkins I., Iacono W. G. (2000). Genetic and environmental influences on adolescent substance use and abuse. *American Journal of Medical Genetics* 96(5), 671-677
- McKeown R. E., Weed D. L., Kahn J. P., et al. (2003). American College of Epidemiology Ethics Guidelines: foundations and dissemination. *Sci Eng Ethics* 9(2), 207-14
- McNally E. (2004). Ethical, legal and social aspects of genetic testing: research, development and clinical applications. European Commission; Brussels. [http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/pdf/report_en.pdf] 21.2.2005
- McNicholl J. M., Smith D. K., Qari S. H., et al. (1997). Host genes and HIV: the role of the chemokine receptor gene CCR5 and its allele. *Emerging Infectious Diseases* 3, 261-271
- Medical Research Council (2001). Research Funding: Strategies and Priorities. 2001-2004. Postgenome Research. London [http://www.mrc.ac.uk/pdf_res_fund_strat_prior.pdf] 30.3.2004
- Mitchell G. R., Happe K. (2001). Informed Consent After the Human Genome Project. *Rhetoric and Public Affairs* 4, S. 375-406. [<http://www.pitt.edu/~gordonm/JPubs/MitchellHappeRPA.html>] 30.3.2004

- Modell B., Kuliev A. (1998). The History of Community Genetics. The Contribution of the Haemoglobin Disorders. *Community Genetics* 1, S.3-11
- Moon J. D. (1998). Communitarianism. In Reich WT (Hrsg.), *Encyclopedia of Applied Ethics*. Vol. 1. San Diego: Academic Press
- Motulsky A. G. (1957). Drug reactions, enzymes and biochemical genetics. *Journal of the American Medical Association* 165, 835-838
- Murray J., Cuckle H., Taylor G., et al. (1997). Screening for fragile X syndrome. *Health Technology Assessment* 1, 1-71
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) (2000). *Ethical Aspects of Human Genetic Testing: An Information Paper*. Commonwealth of Australia
- Nationaler Ethikrat (2004). *Biobanken für die Forschung. Stellungnahme*. Berlin. [http://www.nationalerethikrat.de/themen/pdf/Stellungnahme_Biobanken_04-03-17.pdf] 30.3.2004
- Neumann N. F., Galvez F. (2002). DNA microarrays and toxicogenomics: applications for ecotoxicology? *Biotechnology Advances* 5-6, 391-419
- Nuffield Council on Bioethics (1993). *Genetic Screening. Ethical Issues*. London [http://www.nuffieldbioethics.org/fileLibrary/pdf/genetic_screening.pdf] 14.09.2004
- Nuffield Council on Bioethics (2003). *Pharmacogenetics: ethical issues*. London
- Office of Genomics and Disease Prevention (OGDP) (2004). *Genomics and Population Health: United States 2003*. Atlanta, GA. [<http://www.cdc.gov/genomics>] 21.02.2004
- Olshen A. B., Jain A. N. (2002). Deriving quantitative conclusions from microarray expression data. *Bioinformatics* 7, 961-70
- Omenn G. S. (2000). Genetics in public health: Historical perspectives and current challenges and opportunities. In Khoury M. J., Burke W., Thompson E. (Hrsg.), *Genetics and Public Health in the 21st Century*. New York: Oxford University Press
- Omenn G. S. (2000). Public health genetics: an emerging interdisciplinary field for the post-genomic era. *Annual Review of Public Health* 21, 1-13
- Online Mendelian Inheritance of Man (OMIM) (2003). Statistics for December 7, 2003 [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/Omim/mimstats.html>] 30.3.2004
- Paul N. W. (2003). *Auswirkungen der Molekularen Medizin auf Gesundheit und*

- Gesellschaft. Bonn: Stabsabteilung der Friedrich-Ebert-Stiftung
- Paul N. W., Ganten D. (2003). Die Zukunft der Molekularen Medizin. In Honnefelder L, Mieth D, Propping P, et al. (Hrsg.), Das genetische Wissen und die Zukunft des Menschen. Berlin : De Gruyter
- Paul N., Roses A. (2003). Pharmacogenetics and pharmacogenomics: recent developments, their clinical relevance and some ethical, social and legal implications. *Journal of Molecular Medicine* 81, 135-140
- Pauling L., Delbrück M. (1940). The Nature of the Intermolecular Forces Operative in Biological Process. *Science* 92, 77-79
- Peltonen L., McKusick V. A. (2001). Genomics and Medicine. Dissecting Human Disease in the Postgenomic Era. *Science* 291, 1224-1229
- Perleth M. (1998). Health Technology Assessment. In Schwartz FW, Badura B, Busse R et al. (Hrsg.), Das Public Health Buch – Gesundheit und Gesundheitswesen. München, Wien, Baltimore: Elsevier
- Portin P. (2002). Historical Development of the Concept of the Gene. *Journal of Medicine and Philosophy* 27, 257-286
- RocheTM (2003). Roche Diagnostics Launches The AmpliChip CYP450 In the US, The Worlds's First Pharmacogenomic Microarray for Clinical Applications. Basel, 25 June, Press Releases. Archive.
[http://www.roche-diagnostics.com/press_lounge/press_releases/archive/2003_06_25.html]
30.3.2004
- Rosenberg D. (1998). Epidemiology and Biostatistics, Modules 1, 2, and 3, Methods for analyzing trend data, and Methods for summarizing data. In Handler, A., Rosenberg D., Monahan C., Kennelly J. (Hrsg.), Analytic Methods in Maternal and Child Health. Maternal and Child Health Bureau, HRSA, DHHS
- Roses A. D. (2002) Genome-based pharmacogenetics and the pharmaceutical industry. *Nature Reviews. Drug Discovery* 1, 541-549
- Rothman K. J. (1986). *Modern Epidemiology*. Boston: Little, Brown and Co
- Royal College of General Practitioners (1998). Genetics in primary care. A report from the North West England Faculty Genetics Group
- Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2003). Nuffield Council on Bioethics. Consultation on pharmacogenetics: ethical issues. Respons of the Royal

- Pharmaceutical Society GB; 17 February 2003
- Sack D. A., Sack R. B., Nair G. B., et al. (2004). Cholera. *Lancet* 363, 223-233
- Sasjack S. (2002): Genetic Discrimination and Rhode Island Policy. Rhode Island Department of Health. August 27th. [http://www.health.ri.gov/genetics/genetic_discrim_rep.pdf] 30.3.2004
- Sass H. M. (2004). Genetic Screening for Drug Metabolism and Genetic Disorders: Promotion of Individualized Drug Delivery and Lay Health Care Competence. Beijing International Conference on Bioethics; Beijing, January 2004.
- Schaefer S. (2005). Hepatitis B virus: significance of genotypes. *Journal of Viral Hepatitis* 12 111-24
- Schreiber S. (2004). Stand der Aufklärung genetischer Ursachen komplexer Erkrankungen und potentieller Einfluss genetischer Erkenntnisse auf Public Health Strategien. In Brand A., Schröder P., Bora A., Dabrock P., Kälble K., Ott N., Wewetzer C., Brand H. für die ZiF-Task Force „Public Health Genetics“ (Hrsg.), *Genetik in Public Health. Iögd NRW, Wissenschaftliche Reihe*
- Schröder D., Williams G. (2002). DNA-Banken und Treuhandschaft. *Ethik in der Medizin* 14, 84-95
- Schröder P. (2004). Gendiagnostik und Gerechtigkeit. Eine Studie über die Herausforderungen postnataler genetischer Prädiktion. Münster: LIT Verlag
- Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing (2000). Enhancing the Oversight on Genetic Tests. Recommendations of the SACGT. Bethesda [http://www4.od.nih.gov/oba/sacgt/reports/oversight_report.pdf] 14.09.2004
- Sellers T. A., Yates J. R. (2003). Review of proteomics with applications to genetic epidemiology. *Genetic Epidemiology* 24(2), 83-98
- Senior V., Marteau T. M., Peters T. J. (1999). Will genetic testing for predisposition for disease result in fatalism? A qualitative study of parents responses to neonatal screening for familial hypercholesterolaemia. *Social Science and Medicine* 48, 1857-1860
- Shickle D., Chadwick R. (1994). The Ethics of Screening: Is 'screeningitis' an incurable disease?. *Journal of Medical Ethics* 20, 12-18
- Sing C. F., Stengard J. H., Kardia S. L. (2003). Genes, environment, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23, 1950
- Singletary S. E. (2004/2003): Rating the risk factors for breast cancer. *Zit. nach Henn*

(2004)

- Slamon D. J., Leyland-Jones B., Shak S., et al. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine* 344 (11), 783-92
- Ten Kate L. P. (1998). Editorial. *Community Genetics* 1, 1-2
- Ten Kate L. P. (2000). Community genetics in The Netherlands. In Khoury M. J., Burke W., Thompson E. (Hrsg.), *Genetics and Public Health in the 21st Century*. New York: Oxford Univ Press
- Teutsch S. M., Churchill R. E. (1994). *Principles and practice of public health surveillance*. Oxford: Oxford University Press
- The Genome Sequencing Consortium (2001). Initial Sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409, 860 – 921
- The International HapMap Consortium (2005). A haplotype map of the human genome. *Nature* 437, 1299-1320
- The Royal College of General Practitioners North West England Faculty of The Royal College of General Practitioners (1998). *Genetics in Primary Care: A report from the faculty GeneticsGroup*. Occasional Paper 77. London
- Thomas J. C. (2003). From the Schools of Public Health - teaching ethics in schools of public health. *Public Health Reports* 118, 279-287
- Van Aken J., Schmedders M., Feuerstein G., et al. (2003). Prospects and Limits of Pharmacogenetics. The Thiopurind Methyl Transferase (TPMT) Experience. *American Journal of Pharmacogenomics* 3, 149-155
- Van den Daele W., Döbert R., Seiler A. (2003). Access to Human Genetic Resources – Materials from a Transnational Stakeholder Dialogue. Discussion Papers SPS IV 2003-107. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. [<http://skylla.wz-berlin.de/pdf/2003/iv03-107.pdf>] 30.3.2004
- Van der Maesen L. J. G., Nijhuis H. G. J. (2000). Continuing the debate of modern public health: social quality as a point of reference. *Journal of Epidemiology and Community Health* 54, 134-142
- Vogel F. (2001). Pharmakogenetik. *Medizinische Genetik* 13, 141-245
- Walt N. J., Norris J. K. (2003). A new approach to antenatal screening for Fragile X syndrome. *Prenatal Diagnosis* 23, 345-351
- Wang S. S., Fridinger F., Sheedy K. M. et al. (2001). Public attitudes regarding the

- donation and storage of blood specimens for genetic research. *Community Genetics* 4, 18-26
- Washington State Board of Health (2002). Genetic Privacy, Discrimination, and Research. In Washington State: Findings, Conclusions, and Recommendations of the Washington State Board of Health Genetics Task Force. October 2002. [www.doh.wa.gov/SBOH/Priorities/Genetics/documents/GTFFinalReport.pdf] 30.3.2004
- Watson J. D., Crick F. H. (1953). Molecular Structure of Nucleid Acids. A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* 171, 737-738
- Weatherall D. J. (1991). *The New Genetics and Clinical Practice* (3rd ed.). Oxford: Oxford University Press
- Weck M, Fischer S: Ätiologie der Adipositas. *Der Internist*. 3 (1997), S.204-213
- Weed D. L. (2002). Roles and responsibilities of epidemiologists. *Annals of Epidemiology* 12 (2), 67-72
- Weed D. L., McKeon R. E. (2001). Ethics in epidemiology and public health I. Technical terms *J Epidemiol Community Health* 55, 855-857
- Weed D. L., McKeown R. E. (2003). Science, ethics and professional public health practice. Editorial. *Journal of Epidemiology and Community Health* 57, 4-5
- Wilfond B. S., Thomson E. J. (2000). Models of public health genetic policy development. In Khoury M. J. et al. (Hrsg.), *Genetic and Public Health in the 21st Century*. New York: Oxford University Press
- Wilson J. M., Jungner Y. G. (1968). *Principles and practices of screening for disease*. Geneva: World Health Organization
- Winter S. F. (2003). Humangenetik – eine Analyse der Regulationsprozesse im Gesundheits- und Biomedizinsektor. *Medizinische Genetik* 15, 42-54
- Winter S., Fuchs, C. (2000). Medizinische Forschung und Klinik: Von Menschenbild und Menschenwürde. *Deutsches Ärzteblatt* 97, A-301 / B-240 / C-227
- World Health Organization (1985). Community approaches on hereditary diseases. Report of a WHO Advisory Group on hereditary diseases. Geneva 3.-5.October 1985. Unpublished Document HMG/AG/85.10. Hereditary Diseases Programme. WHO
- World Health Organization (1997). Fifty years of WHO in the Western Pacific Region. Report of the Regional Director to the Regional Committee for the Western

- Pacific. Chapter 7. [http://www.wpro.who.int/public/policy/50TH/Ch_07.html]
30.03.2004
- World Health Organization (1998). Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics. [http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_HGN_GL_ETH_98.1.pdf]
30.03.2004
- World Health Organization (2001). Genetic Databases: Assessing the Benefits and the Impact on Human und Patient Rights. European Partnership on Patients' Rights and Citizens' Empowerment. A network of the World Health Organisation Regional Office for Europe. *European Journal of Health Law* 11, 87-92
- World Health Organization (2002). *Genomics and World Health*. Geneva
- World Health Organization (2003). *The World Health Report 2003 - shaping the future*. Geneva
- World Health Organization (2004). *The world health report 2004 – changing history*. Statistical annex. [<http://www.who.int/whr/en/>] 21.2.2005
- World Medical Association (1964). Declaration of Helsinki: recommendations guiding medical doctors in biomedical research involving human subject, adopted by the 18th World Medical Assembly. Helsinki, Finland. Reprinted in *Medical Ethics Declarations*. *World Med J*. 1984 31:4.
- Wright A. F., Carothers A. D., Pirastu M. (1999). Population Choice in mapping genes for complex diseases. *Nature Genetics* 23, 397-404
- Wright A. F., Carothers A. D., Pirastu M. (1999). Population Choice in mapping genes for complex diseases. *Nature Genetics* 23, 397-404
- Wright Clayton E. (2000). Genetics, public health, and the law. In Khoury MJ, Burke W, Thompson E (Hrsg.), *Genetics and Public Health in the 21st Century*. New York: Oxford Univ Press
- Yang Y., Khoury M. J. (1997). Evolving Methods in Genetic Epidemiology III. Gene-Environment Interaction in Epidemiologic Research. *Epidemiologic Reviews* 19, 33-43
- Yeh S. H., Wang H., Trai C. Y., et al. (2004). Characterization of severe acute respiratory syndrome coronavirus genomes in Taiwan: molecular epidemiology and genome evolution. *Proceedings of the National Academy of Science U S A* 101, 2542-2547

- Yoon P. W. (2001). Public health impact of genetic tests at the end of the 20th century. *Genetics in Medicine* 3, 405-410
- Zanders E. D. (2000). Gene expression analysis as an aid to the identification of drug targets. *Pharmacogenomics* 1, 375-384
- Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer (2003). Mitteilungen: Die (Weiter-) Verwendung von menschlichen Körpermaterialien von Verstorbenen für Zwecke medizinischer Forschung. *Deutsches Ärzteblatt* 100, A-2251 / B-1875 / C-1775
- Zimmern R. (2002). Public Health Genetics Unit. In: Institute of Public Health. Review 2000 -2002. University of Cambridge. [<http://www.iph.cam.ac.uk/review/phgu.pdf>] 30.03.2004
- Zimmern R., Cook C. (2000). The Nuffield Trust Genetics Scenario Project. *Genetics and Health. Policy issues for genetic science and their implications for health and health services*. London: The Nuffield Trust

Anhang 1

School of Public Health, University of Michigan Public Health Genetics an Education Model Curriculum • Coursework

Issues in Public Health Genetics⁸¹

EPID 517, Core Course 3

Created and taught 1996 to present by
Toby Citrin, J.D. and Stephen Modell, M.D.

Course Description

This course focuses on ethical, legal, and social issues and analysis arising from the increasing application of genetic technologies to the health of individuals and populations. The four course segments cover the technical and social background of population-based genetic interventions, decision making criteria used in assessing the feasibility of proposed genetic screening programs and gene therapy trials, policy frameworks, such as cost-effectiveness analysis and ethical reasoning, which can aid in the selection and design of genetic programs and policies, and the deliberative processes decision making bodies can use in resolving differing interests as policy is developed and adopted. Each segment involves didactic presentations and class exercises in which students will grapple with current and anticipated publicized dilemmas. The segments collectively are linked by examples common to each portion of the course.

Prerequisites:

⁸¹ <http://www.sph.umich.edu/geneticsed/curriculum/coursework/epid515.html> (21.2.2005)

Evidence of sufficient background in genetics or completion of INTRODUCTION TO GENETICS IN PUBLIC HEALTH.

Student Outcome Competencies:

Upon completion of this course students will be able to:

1. Identify the multiple influences acting on genetic expression, and judge the merits and hazards of attempts to modify genetically-linked characteristics in the population.
2. Distinguish the public health model from the medical model of genetic testing, and develop a working knowledge of the range of programmatic criteria available for use by public- and private-sector health professionals.
3. Through examination of historic as well as current case studies, including the Human Genome Project, apply a variety of analytical approaches to the identification and resolution of public health genetics issues.
4. Describe the role of quantitative and qualitative frameworks as well as ethical-legal-social methods in assessing the acceptability of genetic screening programs.
5. Gain experience in the research, design, and conduct of a variety of practical societal and community-oriented approaches to the resolution of competing interests in health policy relating to genetics initiatives.
6. Access the full range of existing computer database resources offering technical, ethical, and policy information on genetics.

Course Content

I. INTRODUCTION AND BACKGROUND

- Introduction and Computer Orientation
Course purpose, objectives, schedule and outline, computer conferencing and accessing genetics databases on the Internet.
- Science and Policy: Cases
Scientific basis of Mendelian and polygenic conditions and policy-related aspects of testing for them. Use of case involving obesity genes to lay out cross-cutting issues for the course. Contrast with Huntington's disease.
- Social Darwinism, Eugenics, and Genetics
Overview of eugenic developments in the U.S. and Germany. Discussion of the movement's origins, involvement of scientists, implications for present day science.

II. GENETIC RESEARCH, TESTING, SCREENING, AND GENE THERAPY
Gene Research and Therapy

Exploration of issues that arise in the investigational setting: subject and population selection criteria, equity, informed consent, privacy and anonymity, safety considerations. Somatic vs. germline distinction; overview of current applications, benefits and concerns.

- Genetics Research - "What's Around the Corner" - Research Issues
- Medical and Public Health Perspectives

- Genetic Screening
Factors involved in the design and implementation of sound genetic screening programs: population characteristics, test criteria, prescreening and pretest counseling, confidentiality protections, post test counseling and follow-up, discrimination safeguards. Reference to past genetic screening programs: Tay-Sachs Disease, Sickle Cell Disease, and analogies to issues of AIDS testing and screening.
- Issues of Race and Ethnicity
- Preventing Anti-Social Behavior Exercise

III. POLICY TOOLS AND PERSPECTIVES

Ownership of Technology

Basis and motivation for gene patenting and patent rights on biotechnology, relationship between the university environment, the private sector, and the public domain, upstream and downstream commercial policies, ethical dilemmas in the commercialization of gene discoveries.

- Access, quality, and Cost
Differential access to screening facilities by various groups, barriers to utilization, availability of resources, training of medical and public health personnel.
- Health Insurance, Managed Care, and Health Care Reform
Broad overview of the interface between genetic testing and contemporary developments in health care services. Exploration of the various existent pathways for securing genetic services and reimbursement.
- Cost-Benefit and Cost-Effectiveness Analysis
Cost-benefit and cost-effectiveness analyses as tools in the implementation of genetic screening programs, monetary vs. non-monetary factors, quality-of-life considerations.
- Sociological Perspectives
Public image(s) of genetic testing, culture and genetic stereotypes, positive role of the media in information dissemination, negative impact of the media in terms of accuracy and quality of reporting.
- Ethical Perspectives
- Theological Perspectives
Role of religious institutions in setting genetic policy, traditional concerns regarding sanctity of life, limits of human intervention and self-determination, contemporary perspectives on types of testing performed, forms of genetic diagnosis and gene therapy, moral permissibility of abortion.

IV. POLICY DEVELOPMENT

- Professional Guidelines and Institutional Policymaking
Classic and recent guidelines for the institutional regulation of genetic research, role of the recombinant DNA advisory committee (RAC) and institutional review boards' professional guidelines.
- Genetics Law
Duty to disclose, wrongful birth and wrongful life, standards of care, state and federal screening laws, privacy laws, insurance and employment protections, the Americans with Disabilities Act (AID), abortion legislation.
- Genetics and the Media
- Public Deliberation
- The Legislative Process
The court and legislative systems, reactive vs. proactive policy and law, evidentiary and extemporaneous models of policy development, role of the public vs. "experts," state and federal commissions.
- Dialogue with a National Genetics Leader

Anhang 2

University of Washington, Institute of Public Health Genetics LEGAL, ETHICAL und SOCIAL ISSUES IN PUBLIC HEALTH GENETICS⁸² PHG 512/LAW H504/HSERV 590P/MHE 514

COURSE SYLLABUS

September 29 and October 1

- I. I. Introduction to the Course
 - A. A. What is PHG
 - B. B. Introduction to ELSI Issues
 - C. C. Key Concepts in Genetics Terminology

October 6

- II. II. Analytic Tools and Research Methods

- A. A. Ethics
 - 1. 1. Fundamental Principles
 - 2. 2. Illustration of ELSI Application

October 8 and 13

- B. B. Law
 - 3. 1. Sources of Law
 - 4. 2. Potential legal issues and overview of applicable laws: privacy, confidentiality and discrimination, patent and licensing, professional liability, regulation of human subjects research
 - 5. 3. Legal Research: How to find statutes, regulations and cases (Research Librarian in Computer Lab)

⁸² <http://courses.washington.edu/phg512/Outline.htm#syllabus>

October 15

C. Social Science Issues

October 20

D. Researching ELSI Issues in Scholarly Literature, Medical Literature, Trade Press and Internet (Research Librarian in Computer Lab)

October 22

E. Quantitative and Qualitative Research Methodologies in Social Science

October 27

E. Public Policy: An Analytic Framework

October 29

III. Genetic Counseling (Robin Bennett)

November 3 und 5

- III. IV. Prenatal Testing
- A. A. The “Tentative Pregnancy”
 - B. B. Designer Babies
 - C. C. Donor Babies
 - D. D. The unstated implications of prenatal testing: selective termination and considerations of choice, public health, cost-effectiveness and diversity (could also discuss the tentative pregnancy issues here)

November 10

E. E. Case Study Exercise

November 12 und 17

- V. Susceptibility Testing
- F. A. When is it Appropriate and Clinically Indicated (Wylie Burke)
 - G. B. Why is it done? Politics and Press (Kate Battuello)

November 19

H. C. Case Study Exercise

November 24 und December 1

- IV. VI. Perils of Genetic Testing
- A. A. Prediction: Testing for Late-Onset Genetic Disorders
 - B. B. Perils of Presumption: Genetics and Race
 - C. C. Lessons from the Past: Eugenics in the name of public health

December 3

VII. Food for Thought: Genetically Modified Food (Sean O’Connor)

December 8 and December 10

VIII. Genetics Research and Therapeutic Applications

- D. A. Human Subjects Research Generally—History, Ethical and Legal Principles
- E. B. Research Using Pedigrees
- F. C. Use of Stored Tissue Samples in Research
- G. D. Gene Transfer Research in Humans