
Richtlinien für die Anwendung der präsymptomatischen molekulargenetischen Diagnostik bei Risikopersonen für die Huntington-Krankheit¹

Vorwort

Empfehlungen zur Anwendung eines Vorhersagetests bei der Huntington-Krankheit (HK) wurden von einem Komitee erarbeitet, das aus Vertretern der INTERNATIONALEN HUNTINGTON ASSOZIATION (IHA) und der FORSCHUNGSGRUPPE CHOREA HUNTINGTON des WELTVERBANDES FÜR NEUROLOGIE (WFN) bestand.

Auf der WFN- und IHA-Konferenz in Lille, Frankreich, im September 1985 wurde ein Ausschuss gebildet und mit der Vorbereitung von Richtlinien betraut. Beide Organisationen verabschiedeten dessen Empfehlungen beim Treffen in Vancouver, Canada, vom 30.6. bis 3.7.1989. Eine Veröffentlichung folgte in Neurolog. Science 1989, 94, 327-32 und J. Med. Genetics 1990; 27; 34-8.

Eine Überarbeitung dieser Richtlinien wurde erforderlich, nachdem im März 1993 das Huntington-Gen entdeckt worden war.

Mitglieder des Ausschusses waren/sind:

(in alphabetischer Reihenfolge)

Jytte Broholm (Dänemark)*, Jean-Jacques Cassiman (Belgien)*, David Crawford (Großbritannien)*, Arthur Falek (USA)*, Carys Farmer-Little (Frankreich/Großbritannien)**, Michael Hayden (Kanada)*, Robyn Kapp (Australien)*, Kai Krahen (Deutschland)**, Asunción Martínez-Descals (Spanien)*, Marion Mol (Belgien)*, Ntinos Myriantropoulos (USA)*, Henri Petit (Frankreich)**, Kimberly Quaid (USA)*, Chris de Somville (Belgien)**, Elaine Taylor (Kanada)*, Audrey Tyler (Großbritannien)*, Ralph Walker (Kanada)*, Loe Went (Niederlande)**, Nancy Wexler (USA)*.

Würdigung: Das Komitee ist dem verstorbenen Chris de Somville (Belgien) zu großem Dank verpflichtet. Er war in den ersten Jahren die treibende Kraft für die Arbeit des Ausschusses.

*derzeitige Ausschussmitglieder

**ursprüngliche Ausschussmitglieder

Endgültige Form der Richtlinien verabschiedet am 18. März 1994.

Einleitende Bemerkungen

1. Das vorliegende Dokument stellt an der Wirklichkeit orientierte, ethische Grundsätze auf, die dem derzeitigen Wissensstand und den Techniken der Molekulargenetik entsprechen.
2. Wir sind davon überzeugt, dass die verschiedenen Abschnitte dieser Empfehlungen unabtrennbare Teile des Ganzen bilden. Der molekulargenetische Test sollte nur dann angeboten werden, wenn alle empfohlenen Vorkehrungen getroffen werden können.
3. Diese Empfehlungen wurden von Mitgliedern der Huntington-Selbsthilfeorganisationen und den biomedizinischen Berufsgruppen als Richtlinien zum Schutz von Risikopersonen aufgestellt. Deshalb ist es von größter Wichtigkeit, dass diese Richtlinien den Risikopersonen jederzeit zur Verfügung stehen, damit letztere voll informiert eine freie Entscheidung treffen können.
4. Diese Richtlinien verstehen sich auch als Hilfsmittel bei Schwierigkeiten, die bei der Durchführung des Tests entstehen, und zwar sowohl für klinische Ärzte, Humangenetiker und Ethikkommissionen als auch für Selbsthilfeorganisationen. Das Komitee steht mit Rat zur Verfügung bei Fragen, die mit der Auslegung dieser Richtlinien auftreten.
1. Die Anwendung des DNS²-Tests zu diagnostischen Zwecken, z.B. bei verdächtigem oder unsicherem klinischem Bild, ist in diesen Richtlinien nicht behandelt. Er könnte aber tiefgreifende (vorhersagende) Wirkung auf Nachkommen oder andere Verwandte haben.

Empfehlungen

1. Allen Personen, die eine Untersuchung wünschen, sollte hierüber neuestes Wissen vermittelt werden, damit sie, voll informiert, eine freie Entscheidung treffen können.

2. Der Entschluss, sich der Untersuchung zu unterziehen, ist die alleinige Entscheidung des Betroffenen. Keinerlei Forderungen seitens Dritter, seien es Angehörige oder sonstige Personen, werden berücksichtigt.

2.1 Der Einzelne muss frei entscheiden können, ob er sich untersuchen lassen will. Er darf nicht von Angehörigen, Freunden, (möglichen) Partnern, Ärzten, Versicherungsgesellschaften, Firmen, Regierungen usw. dazu gezwungen werden. 2.1 Nur wer (nach den Gesetzen des jeweiligen Landes) volljährig ist, kann die Untersuchung beanspruchen.

2.2 Jeder Ratsuchende sollte sich unabhängig von seiner finanziellen Lage untersuchen lassen können.

Bemerkungen

1. In jedem Land sollten in bezug auf Genauigkeit und Beratungsniveau höchste Maßstäbe gelten. Es wird empfohlen, als allgemeinen Standard die Einwilligung zum Test durch Unterschrift des voll informierten Ratsuchenden³ und des verantwortlichen professionellen Beraters zu dokumentieren.

2.1 Pränatale Untersuchung kann hier eine Ausnahme bilden. Untersuchungen im Hinblick auf eine Adoption sollten nicht gestattet werden, da das zu adoptierende Kind nicht selbst entscheiden kann, ob es eine Untersuchung wünscht. Es scheint jedoch angebracht, ja sogar unbedingt notwendig, dass das Kind, wenn es die nötige Reife erlangt hat, über seine Lage als Risikoperson informiert wird.

2.2 Jede nationale Laienorganisation sollte zu diesem Zweck ihren Einfluss bei Regierungsstellen, öffentlichen und privaten Krankenversicherungen usw. geltend machen.

2.3 Niemand darf in irgendeiner Weise wegen eines Huntington-Testergebnisses diskriminiert werden.

2.4 Äußerste Vorsicht ist geboten, wenn Untersuchungsergebnisse auch Informationen über eine andere Person enthalten, die keine Untersuchung beantragt hat.

2.5 Bei Ratsuchenden mit Anzeichen einer ernsten psychischen Erkrankung ist es ggf. ratsam, die Untersuchung auf einen späteren Zeitpunkt zu verschieben und eine unterstützende Betreuung in die Wege zu leiten.

2.6 Die Blutabnahme für den Test auf HK darf ohne ausdrückliche Einwilligung der betreffenden Person nicht Teil einer Routine-Blutabnahme sein.

2.7 Untersuchungsergebnisse bleiben Eigentum des Ratsuchenden. Die gelagerte DNS bleibt, lt. Gesetz, Eigentum dessen, dem das Blut abgenommen wurde.

2.8 Von allen Laboratorien wird derselbe hohe Genauigkeitsstandard erwartet. Sie müssen mit den in die Untersuchung eingebundenen Beratungsstellen und sonstigen Fachleuten zusammenarbeiten.

2.9 Die Berater sollten eine besondere Ausbildung in Beratungsmethoden erhalten. Sie sollten Teil eines multidisziplinären Teams sein.

3. Der Ratsuchende soll ermutigt werden, sich eine Vertrauensperson zu suchen, die ihn durch die verschiedenen Phasen begleitet: die Phase vor der Untersuchung, die eigentliche Untersuchungsphase, die Mitteilung der Untersuchungsergebnisse und die Phase nach der Untersuchung.

3.1 Die Beratungsstelle sollte mit dem Ratsuchenden ein Protokoll für den Ablauf festlegen, in dem für die Vor- und Nachtestphasen Möglichkeiten der Unterstützung vorgesehen sind, unabhängig davon, ob der Ratsuchende sich eine Vertrauensperson gewählt hat oder nicht.

4. Untersuchung und Beratung sollten in speziali-

2.4 Dieser Fall tritt dann ein, wenn ein Kind/ Kinder mit 25% Risiko die Untersuchung wünscht/ wünschen und es/sie sich dabei voll bewusst ist/sind, dass der Elternteil nicht wissen will, ob er Genträger ist. Sowohl die Berater als auch die Ratsuchenden sollten alles tun, damit ein solcher Konflikt zufriedenstellend gelöst werden kann.

Eine beachtliche Mehrheit der Vertreter der Selbsthilfeorganisationen empfindet, dass, wenn keine Übereinstimmung erzielt werden kann, dem Recht des Kindes auf Wissen Vorrang vor dem Recht auf Nichtwissen des Elternteils eingeräumt werden sollte.

2.6 Eine besondere Genehmigung hierfür sollte in der Regel auch von Personen mit bereits erkennbarer Symptomatik gegeben werden.

2.7 In der Einverständniserklärung sollte dieser Punkt festgehalten werden. Es könnte sinnvoll sein, einen Juristen des betreffenden Landes zu Rate zu ziehen.

2.8 Selbsthilfeorganisationen können bei Anfragen zum Genauigkeitsstandard von Labors hilfreich sein sowie Ratsuchenden, die den Test machen wollen oder gemacht haben, bei Fragen mit Rat zur Seite stehen.

2.9 Ein solches multidisziplinäres Team sollte z.B. bestehen aus: einem Humangenetiker, einem Neurologen, einem Sozialarbeiter, einem Psychiater und einer Person, die in medizinischer Ethik bewandert ist.

3. Diese Vertrauensperson kann der Ehepartner/ Lebensgefährtin, ein Freund, ein Sozialarbeiter oder irgendeine Person sein, die das Vertrauen des Ratsuchenden besitzt. Es erscheint unter Umständen besser, wenn diese Vertrauensperson nicht selbst eine Risikoperson ist.

3.1 Die Möglichkeit der Unterstützung sollte in der Nähe des Wohnortes des Ratsuchenden gewährleistet sein.

4. Die molekulargenetische Untersuchung wird

spezialisierten genetischen Beratungsstellen, die mit der Molekulargenetik der HK vertraut sind, durchgeführt werden; vorzugsweise in einer Universitätsklinik. Diese Stellen sollten eng mit der/den Laienorganisation/-en des betreffenden Landes zusammenarbeiten.

4.1 Das Labor, das die Untersuchung durchführt, sollte dem Beratungsteam die Endergebnisse erst kurz vor dem Zeitpunkt mitteilen, zu dem der Untersuchte sie erfahren soll.

4.2 Auf keinen Fall dürfen Mitarbeiter des Beratungsteams oder das technische Personal Informationen über Ergebnisse ohne schriftliche Genehmigung des Untersuchten an Dritte weitergeben.

4.3 Weder das Beratungszentrum noch das untersuchende Labor darf sich ohne die Genehmigung eines Ratsuchenden direkt an einen Verwandten wenden, dessen DNS evtl. für die Untersuchung benötigt wird. Im Falle einer Kontaktaufnahme zu einem solchen Verwandten sollte mit größter Vorsicht vorgegangen werden.

5. Zwingend notwendige Informationen

5.1 Allgemeine Informationen:

5.1.1 Auskunft über: die HK, einschließlich des weiten Spektrums ihrer klinischen Formen; die sozio-psychologischen Konsequenzen; die genetischen Aspekte; Informationen bezüglich Kinderwunsch; verfügbare Behandlungsmethoden, usw.

5.1.2 Folgeproblematik von Nichtvaterschaft oder Nichtmutterschaft.

5.1.3 Hinweise auf Selbsthilfeorganisationen und ihr Informationsmaterial zur HK, ihre Adressenlisten für Hilfe und Kontakte.

5.1.4 Psychosoziale Betreuung und Beratung muss vor Beginn der Untersuchung sichergestellt sein.

häufig außerhalb der Beratungsstelle durchgeführt. Falls es im Land keine Laienorganisation gibt, sollte die Beratungsstelle sich mit der IHA in Verbindung setzen.

4.1 Der Zweck dieser Maßnahme dient dem Schutz des Ratsuchenden gegen eine evtl. Voreingenommenheit eines Beraters (s. auch Bemerkung 5.2.5).

4.2 Nur in Ausnahmesituationen, wie z.B. anhaltendes Koma, Tod usw., könnten dem geeignetsten Angehörigen die Untersuchungsergebnisse auf Anfrage mitgeteilt werden.

5. Mit "zwingend notwendige Informationen" sind Informationen gemeint, ohne die die gesamte Durchführung der Untersuchung nicht denkbar ist.

5.1 Für diese Informationen sollte das für die Durchführung der Untersuchung verantwortliche Team sowohl schriftlich als auch mündlich sorgen.

5.1.1 Es muss darauf hingewiesen werden, dass derzeit weder Prophylaxe noch Heilung möglich ist.

5.1.2 Bei einer genetischen Untersuchung kann sich herausstellen, dass der vermeintliche Vater nicht der biologische Vater ist. Dieser Aspekt sollte dem Ratsuchenden erklärt und mit ihm besprochen werden. Aufgrund der heute verfügbaren Möglichkeiten der Befruchtung "in vitro" usw. könnten sogar Fälle von Nichtmutterschaft auftreten.

5.1.3 Sollte es im betreffenden Land keine Selbsthilfeorganisationen geben, kann zur IHA oder zu Selbsthilfeorganisationen eines Nachbarlandes Kontakt aufgenommen werden.

5.1.4 Auf die Selbsthilfeorganisationen als Betreuungs- und Informationsmöglichkeiten sollte hingewiesen werden.

5.2 Informationen, die die Untersuchung betreffen

5.2.1 Wie die Untersuchung durchgeführt wird

5.2.2 Hinweis auf die Möglichkeit, dass von einem anderen, erkrankten Familienmitglied die DNS gebraucht werden könnte und auf die evtl. daraus entstehenden Probleme.

5.2.2 Es kann einen Eingriff in die Privatsphäre bedeuten, wenn man einen betroffenen Angehörigen, der sich seiner Symptome nicht bewusst ist oder sie nicht wahrhaben will, um eine Blutprobe bittet.

5.2.3 Hinweis auf die Grenzen des Tests (Fehlerquote, Möglichkeit eines nichtinformativen Testergebnisses, usw.).

5.2.4 Obwohl das Huntington-Gen entdeckt ist, muss der Berater erläutern, dass die Untersuchungsergebnisse derzeit keine brauchbaren Aussagen über Erkrankungsalter, die Art der Symptome, deren Schweregrad oder den zeitlichen Verlauf der Krankheit geben.

5.2.5 Die molekulargenetische Untersuchung zur Früherkennung weist nach, ob eine Risikoperson das Gen geerbt hat oder nicht, aber sie stellt auch im Falle des Gennachweises keine gültige klinische Diagnose einer bereits vorhandenen HK dar.

5.2.4 Über die Auswirkung der Repeatzahl⁴ wird noch sehr viel geforscht werden müssen.

5.2.5 Scheint ein Ratsuchender erste Symptome von HK aufzuweisen, so muss mit besonderer Sorgfalt vorgegangen werden; selbst wenn er offenkundige Symptome nicht als solche anerkennt, sollte er nicht automatisch von der Untersuchung ausgeschlossen, sondern vielmehr zusätzlich beraten werden.

5.3 Informationen über die Konsequenzen:

5.3 Alle Konsequenzen müssen besprochen werden: das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein des Huntington-Gens sowie die Folgen einer Nichtinanspruchnahme der Untersuchung.

5.3.1 Für den Ratsuchenden selbst.

5.3.2 Für den Ehepartner/Lebensgefährten und die Kinder.

5.3.2 Wenn die Vertrauensperson des Ratsuchenden nicht sein Ehepartner/Lebensgefährte ist, sollte auf den Ehepartner/Lebensgefährten ganz besondere Rücksicht genommen werden.

5.3.3 Für den erkrankten Elternteil und seinen Ehepartner/Lebensgefährten.

5.3.3 Die Gefühle des erkrankten Elternteils, der möglicherweise die Untersuchungsergebnisse erfährt, müssen berücksichtigt werden.

5.3.4 Für die übrigen Familienangehörigen des Ratsuchenden.

5.3.4 Wie die Ergebnisse der Untersuchung auch aussehen mögen, sie beeinflussen die Beziehung zu den übrigen Angehörigen.

5.3.5 Sozio-ökonomische Konsequenzen, einschließlich Arbeitsverhältnis, Versicherung, Krankenkasse, Datenschutz u.a.m.

5.4 Informationen über Alternativen, die dem Ratsuchenden offenstehen:

5.4.1 Die Möglichkeit, sich vorläufig nicht untersuchen zu lassen.

5.4.2 DNS für die Forschung zur Verfügung zu stellen.

5.4.3 DNS für eine spätere Nutzung durch Verwandte oder den Ratsuchenden selbst zu deponieren.

5.4.4 Sollte die lt. 5.4.2 deponierte DNS für eine eindeutige Aussage unentbehrlich sein, so würde sie nach dem Tode des Spenders dessen Familienmitgliedern auf Wunsch zur Verfügung stehen.

5.4.5 Für DNS, die lt. 5.4.2 und/oder 5.4.3 deponiert wird gilt: Das Labor muss eine offizielle schriftliche Erklärung abgeben, in der es dafür haftet, dass die DNS keinem anderen als dem in der besagten Erklärung genannten Zweck dient; angenommen ist der unter 5.4.4 beschriebene Fall.

6. Wichtige Informationen vor der Untersuchung

6.1 Es ist wichtig nachzuprüfen, ob die Diagnose auf HK in der Familie des Ratsuchenden richtig ist.

6.2 Neurologische Untersuchungen und ein psychologischer Befund stellen eine wichtige Basis zur Beurteilung jedes Einzelnen dar. Alle anderen fachmedizinischen Untersuchungen sind immer freiwillig. Eine Weigerung teilzunehmen, darf keinen Einfluss auf die Zulassung zur molekulargenetischen Untersuchung haben.

7. Pränatale Diagnose

7.1 Pränatale Untersuchung sollte nur dann vorgenommen werden, wenn der Risiko-Elternteil bereits untersucht wurde. Evtl. Ausnahme siehe unter 7.3.

7.2 Jedem Paar, das eine pränatale Untersuchung wünscht, muss klargemacht werden, dass es keinen Sinn hat, die Untersuchung durchzuführen, wenn die Schwangerschaft selbst dann ausgetragen wird, wenn der Fötus Genträger ist. Dieser Fall würde im übrigen der Empfehlung in 2.1 widersprechen, da ein unter solchen Voraussetzungen geborenes Kind mit Erreichung der Volljährigkeit nicht mehr die Entscheidungsfreiheit für oder gegen den Test hätte.

7.3 Bei Schwangerschaften können die Laboratorien weiterhin einen "Ausschlusstest" anbieten, wenn eine Person mit 50% Risiko es ausdrücklich wünscht. Bei dieser Untersuchung werden Risikoperson, Partner, Eltern und Fötus nur mittels be-

6.2 Eine Weigerung seitens des Ratsuchenden sich diesen und anderen zusätzlichen Untersuchungen zu unterziehen, ist kein Grund, ihm die molekulargenetische Untersuchung zu versagen.

7.1 Es ist äußerst wünschenswert, dass beide Eltern mit einer pränatalen Untersuchung einverstanden sind. Bei einem Konflikt sollten alle Anstrengungen sowohl seitens des Beraters als auch der Eltern unternommen werden, um einen Konsens zu erreichen. Außergewöhnliche Umstände (wie z.B. Vergewaltigung oder Inzest) können ein Abweichen von diesen Empfehlungen rechtfertigen.

7.2 In wenigen Fällen stellt eine Fehlgeburt und möglicherweise eine Fehlbildung ein zusätzliches Risiko bei der Untersuchung eines Fötus dar.

7.3 Bevor das Huntington-Gen selbst entdeckt wurde, hat man diese Untersuchung häufig angewendet. Ziel der Untersuchung war es, bei Personen mit 50% Risiko die Möglichkeit einer Erkrankung der Kinder auszuschließen, ohne eine Ände-

mittels benachbarten DNS-Proben der Familienangehörigen getestet.

8. Die Untersuchung und die Mitteilung des Ergebnisses

8.1 Zwischen der Informationsphase vor der Untersuchung und der Entscheidung des Ratsuchenden, sich der Untersuchung zu unterziehen, sowie der folgenden Durchführung der Untersuchung, sollte ein Zeitraum von mindestens einem Monat liegen, es sei denn, es lägen außergewöhnliche Umstände vor. Der Berater sollte sich vergewissern, dass die einführenden Informationen richtig verstanden wurden. Er sollte selbst die Initiative ergreifen, sich davon zu überzeugen. Weiterer Kontakt wird jedoch nur auf Wunsch des Ratsuchenden aufrechterhalten.

8.2 Das Ergebnis der Untersuchung sollte nach deren Abschluss dem Ratsuchenden in einem vernünftigen zeitlichen Rahmen so früh wie möglich mitgeteilt werden. Der Zeitpunkt dafür wird vom Testlabor, dem Berater und dem Ratsuchenden vorher festgelegt.

8.3 In welcher Weise das Testergebnis mitgeteilt werden soll, muss zwischen dem Ratsuchenden und dem Beraterteam besprochen werden.

8.4 Der Ratsuchende hat das Recht zu entscheiden, selbst wenn der Termin der Ergebnismitteilung festliegt, dass ihm die Ergebnisse nicht mitgeteilt werden sollen.

8.5 Die Untersuchungsergebnisse sollten dem Ratsuchenden und seiner Vertrauensperson vom Berater persönlich mitgeteilt werden. Ein Ergebnis darf niemals per Telefon oder per Post mitgeteilt werden. Der Berater muss sich genügend Zeit nehmen, um evtl. Fragen mit dem Untersuchten zu besprechen.

8.6 Sämtliche Nachsorgeleistungen (s. Abschnitt 9) müssen vom Zeitpunkt der Ergebnismitteilung an zur Verfügung stehen.

9. Beratung nach der Untersuchung

9.1 Häufigkeit und Art der Beratung nach der Untersuchung sollte zwischen dem Team und dem Ratsuchenden vor deren Durchführung abgeklärt sein. Der Ratsuchende kann den besprochenen Ablauf allerdings abändern. Auch wenn die Intensität und Häufigkeit der Beratung nach dem Test sich von Fall zu Fall unterscheidet, so muss sie doch jederzeit verfügbar sein.

Änderung ihres eigenen 50% Risikos. Dies schließt ein, Schwangerschaften mit einem Fötus mit 50% Risiko abzurechnen und nur Schwangerschaften, bei denen ein niedrigeres Risiko für den Fötus besteht, auszutragen.

8.1 Eine pränatale Untersuchung könnte die hier angesprochene Ausnahme sein.

Eine Bedenkzeit vor der Entscheidung ist nötig, damit der Ratsuchende genügend Zeit hat, die einleitend gegebenen Informationen zu verarbeiten, um dann voll informiert seine Entscheidung zu treffen. Während dieser Zeitspanne müssen die Fachkräfte des Untersuchungszentrums für weitere Beratung zur Verfügung stehen.

9.2 Der Berater sollte unabhängig vom Testergebnis während der ersten Woche nach dessen Mitteilung mit dem Untersuchten Kontakt halten.

9.3 Wenn im Laufe eines Monats nach Mitteilung der Ergebnisse keine weiteren Kontakte stattgefunden haben, sollte der Berater von sich aus die Nachsorge in die Wege leiten.

9.4 Selbstverständlich muss die Nachsorgeberatung unabhängig von der finanziellen Situation eines Untersuchten zur Verfügung stehen.

9.5 Die Selbsthilfeorganisationen spielen in der Phase nach der Untersuchung eine wichtige Rolle. Die Informationen und die Unterstützung, die sie geben können, sollten dem Untersuchten auf alle Fälle angeboten werden, unabhängig von dessen Mitgliedschaft in der Organisation.

1. Übersetzung Blocman/Lohkamp, März 1994. veröffentlicht in der Zeitschrift Medizinische Genetik, 4/1994, korrigierte Fassung vom 2.2.1995 (DHH und Huntington Gesellschaft)
2. Desoxyribonukleinsäure (englisch DNA): chemische Substanz der Erbinformation

3. Die Wahl der männlichen Darstellungsform dient lediglich der Vereinfachung und der besseren Lesbarkeit; es sind selbstverständlich männliche und weibliche Personen gleichermassen gemeint.
4. Die als verantwortlich für die Huntington-Krankheit entdeckte, überhöhte Wiederholung des CAG-Triplets.