

# Probleme des Einsatzes neuer Technologien für das Screening auf genetische Erkrankungen

Wolfram Henn

Institut für Humangenetik der  
Universität des Saarlandes,  
Homburg/Saar

## Zusammenfassung

Die individuelle genetische Diagnostik in betroffenen Familien zählt, ebenso wie das Neugeborenen-Screening auf behandelbare Krankheiten, in Deutschland zum akzeptierten Bestand der Gesundheitsversorgung. Eine Ausdehnung dieser diagnostischen Strategien in Richtung auf genetisches Bevölkerungsscreening standen bislang neben ethischen Bedenken auch technische und ökonomische Erwägungen entgegen. Mit der Entwicklung kostengünstiger automatisierter Verfahren wie der DNA-Chiptechnologie eröffnen sich nun neue Perspektiven für eine qualitative Verbesserung, aber auch für eine quantitative Ausdehnung genetischer Diagnostik. Angesichts der Gefahren einer unregulierten Kommerzialisierung müssen dringend gesetzliche Regelungen zur Sicherung der medizinischen Validität und ethischen Akzeptanz von Gentests geschaffen werden.

## Schlüsselwörter

Genetische Diagnostik, Populations-screening, Kommerzialisierung

## Problems of the application of new technologies for genetic screening

### Summary

Individual genetic diagnosis, as well as neonatal screening for treatable diseases, are well-established constituents of the German health system. Tendencies towards programs of genetic population screening were limited so far, apart from ethical concerns, by a lack of cost-efficient technologies. Novel developments of automated genotyping, namely DNA microarrays, now open new perspectives for a better quality of genetic diagnosis, but also for the introduction of mass screening programs. With regard to the possible consequences of unregulated commercialization, there is urgent need of a legal framework for the enforcement of medically valid and ethically acceptable genetic tests.

### Key words

genetic testing, population screening, commercialization

## 1. Suche nach genetischen Erkrankungen: Individualdiagnostik und Screening

Die Frage nach der Sinnhaftigkeit diagnostischer Strategien für erbliche Erkrankungen muss von den Besonderheiten dieser Krankheitsgruppe ausgehen: Monogene Erbkrankheiten sind in der Gesamtbevölkerung vergleichsweise selten, aber für Mitglieder betroffener Familien kann das individuelle Erkrankungsrisiko sehr hoch sein. Eine gestellte Diagnose kann, zumindest auf absehbare Zeit, nicht zu einer kausalen Therapie hinführen, wohl aber zu einer individuellen Prävention, z. B. einer Diättherapie oder einer gezielten Krebsvorsorge. Wegen der oft langen Latenzzeiten bis zum Einsetzen von Symptomen oder mit Blick auf die Option einer Pränataldiagnostik ist häufig die Untersuchung klinisch gesunder Personen bedeutsam. Schließlich ist die Diagnostik monogener Erbkrankheiten zu meist technisch aufwendig und teuer, so dass sie sich dem hausärztlichen Instrumentarium entzieht.

Hieraus ergibt sich, dass für die individuelle genetische Diagnostik innerhalb betroffener Familien völlig andere medizinische, ökonomische, aber auch ethische Rahmenbedingungen zu setzen sind als für Suchtests in der unbelasteten Allgemeinbevölkerung.

Unumstritten ist die Notwendigkeit einer differentialdiagnostischen Mutationsanalyse bei manifest erkrankten Menschen, also beispielsweise die Klärung der Frage, ob die Gedeihstö-

rung und die Pneumonien eines Kindes auf eine Mukoviszidose zurückzuführen sind.

Der Wunsch klinisch gesunder Personen nach einer genetischen Diagnostik auf Anlageträgerschaft für ein rezessives Erbleiden ist nachvollziehbar, wenn er bei Angehörigen eines kranken Familienmitgliedes besteht. In diesen individuell betroffenen Familien kann die molekulargenetische Überprüfung der Anlageträgerschaft die Entscheidung über den gemeinsamen Kinderwunsch eines Paares bzw. die Inanspruchnahme einer Pränataldiagnostik bestimmen. Die Nachfrage nach der Diagnostik ist hier autonom motiviert, nämlich aus der persönlichen Erfahrung mit kranken Angehörigen. In allen materiell und technisch entsprechend ausgestatteten Gesundheitssystemen wird diese individuelle Form der Heterozygotendiagnostik unter der mehr oder weniger stark betonten Voraussetzung der Freiwilligkeit als ethisch akzeptabel angesehen und von den Kostenträgern finanziert. Aus der Sicht einer Krankenkasse kann es sich für in der Therapie kostspielige Krankheiten rechnen, in Familien mit hohem individuellen Risiko auch aufwendige Testverfahren zu finanzieren in der Erwartung, dass daraufhin weniger kranke und damit teure Kinder geboren werden.

An dieser Stelle setzen bereits kritische Fragen z. B. aus den Reihen von Selbsthilfegruppen an, wie es denn in der Praxis mit der Freiwilligkeit, dem „Recht auf Nichtwissen“ und dem Schutz identifizierter Anlageträger vor Diskriminierung bestellt sei. Nichtsdestoweniger ist die individuelle Heterozygotentestung auch in unserem Gesundheitswesen fest etabliert und stützt sich, wie immer man dies bewerten mag, auf eine breite gesellschaftliche Akzeptanz.

Außerhalb des Kontextes autonom motivierter und individuell indizierter Diagnostik bewegt sich dagegen das Screening auf Erbleiden, also genetische Suchtests in der Allgemeinbevölkerung. Dabei ist zu unterscheiden zwischen dem auch bei uns schon lange etablierten Neugeborenen-

Screening auf bestimmte, im Frühstadium gut behandelbare Krankheiten und dem bislang nur im Ausland durchgeführten genetischen Populationsscreening auf Anlageträgerschaften für rezessive Erbleiden bei gesunden Personen mit Kinderwunsch.

Nach den Kriterien der WHO (Wilson und Jungner, 1968) sind medizinische Screeningprogramme allgemein nur dann sinnvoll, wenn sie sich zum einen auf schwere, frühzeitig erkennbare und dann behandelbare Krankheiten beziehen und zum anderen technisch geeignete Testverfahren und ökonomische Ressourcen für das Screening und die Betreuung der dadurch entdeckten Patienten zur Verfügung stehen. Nicht zuletzt ist auch eine hohe gesellschaftliche Akzeptanz des Screenings und damit eine angemessene Aufklärungsarbeit erforderlich.

Das Neugeborenencreening in seiner derzeit bei uns etablierten Form genügt diesen Vorgaben in der Auswahl der untersuchten, sämtlich gut behandelbaren endokrinen und Stoffwechselstörungen. Auch wenn hier Krankheiten wie die Phenylketonurie biochemisch, also auf Phänotyp-Ebene untersucht werden, handelt es sich dabei um eine genetische Diagnostik, für die im Allgemeinen strenge Maßstäbe an Aufklärung und Einwilligung anzulegen sind (BVmedgen 1996). Die beim Neugeborenen-Screening real bestehenden Defizite beim *informed consent* der Eltern werden aber zugunsten der Praktikabilität des Vorgehens hingenommen, da in der Güterabwägung das Recht der Eltern auf Nichtwissen dem Recht des Kindes auf körperliche Unversehrtheit durch die Chance auf frühzeitige Therapie untergeordnet wird. Tatsächlich kann beim Neugeborenen-Screening vom Einverständnis wohl der allermeisten Eltern ausgegangen werden. Auch die ökonomische Akzeptanz seitens der Kostenträger ist gesichert, allerdings bestehen gravierende Probleme bei der klinischen Langzeitbetreuung Betroffener jenseits des Kindesalters (Schwarz et al. 2002).

Dem gleichen Grundgedanken wie das Neugeborenen-Screening folgen

Überlegungen für ein Bevölkerungsscreening bei Erwachsenen auf präventiv therapierbare genetische Krankheitsdispositionen wie die Hämochromatose (Stuhrmann et al. 2002). Bisher stehen allerdings sowohl die Kosten solcher Programme als auch Bedenken bezüglich der Möglichkeiten für eine angemessene Aufklärung der zu untersuchenden Personen einer Einführung bei uns entgegen.

Die umstrittenen Konzepte des genetischen Populationsscreenings auf rezessive Erbleiden gehen von der Vorstellung aus, auch außerhalb betroffener Familien alle Paare mit Kinderwunsch auf Anlageträgerschaft zu untersuchen und, falls beide Partner heterozygote Anlageträger für die gleiche Krankheit sind, entweder eine Pränataldiagnostik oder den Verzicht auf gemeinsame Nachkommen zu ermöglichen. Als Auswahlkriterien, welche Leiden für eine solche Diagnostik in Betracht kommen, werden von den Befürwortern in erster Linie die Häufigkeit der Krankheit in der untersuchten Population und ihr Schweregrad für betroffene Patienten ins Feld geführt; von gesundheitsökonomischen Erwägungen wird allenfalls am Rande gesprochen. Als Paradebeispiel gilt das voreheliche Screeningprogramm bei Ashkenazim für die in dieser Population häufige, unheilbare und im Kindesalter tödliche Tay-Sachs-Krankheit, das mit Unterstützung auch staatlicher und religiöser Autoritäten bislang weltweit an über einer Million Probanden durchgeführt wurde (Kaback et al. 1993). Die Erfahrungen mit diesem und ähnlichen Programmen lassen allerdings an der postulierten Freiwilligkeit zweifeln, da die Teilnahme an der Untersuchung de facto als Ehevoraussetzung gilt. Von einer autonomen Entscheidung der Probanden – von Ratsuchenden oder gar Patienten zu sprechen, wäre unzutreffend – für die Inanspruchnahme der Diagnostik kann hier also nicht die Rede sein, zumal die wenigsten der Untersuchten ein Interesse an der Teilnahme aus einer konkreten Vorstellung über die in Rede stehende Krankheit ableiten könnten.

Zu Beginn der neunziger Jahre wurde auch bei uns ein Bevölkerungsscre-

ning für die Cystische Fibrose (CF), die hierzulande häufigste rezessiv erbliche Krankheit, diskutiert. Anders als für die Tay-Sachs-Krankheit gibt es für die CF aber durchaus therapeutische Strategien, die für die Mehrzahl der Betroffenen ein weitgehend normales Leben bis ins Erwachsenenalter ermöglichen.

Konsequenterweise wurde vor allem von den Betroffenen selbst das Argument des „Vermeidens von Leiden“ durch das Bevölkerungsscreening nicht akzeptiert und darüber hinaus die Gefahr einer „Erwartungshaltung für gesunde Kinder“ in der Gesellschaft gesehen. Auch von deutschen Humangenetikern kam Kritik, die sich neben der Autonomieproblematik vor allem auf die bei Massenuntersuchungen unvermeidlichen Defizite an adäquater Aufklärung bezog. Letztendlich kam es in Deutschland zu einem, wenn auch von unterschiedlichen Argumentationslinien bestimmten, Einvernehmen zwischen Selbsthilfegruppen und Humangenetikern gegen eine Einführung des CF-Bevölkerungsscreenings bei uns (GfH 1991, Kruij 1993) und seither zu einer Beruhigung der Diskussion.

## 2. Neue technische Verfahren

### Tandem-Massenspektrometrie (TMS) beim Neugeborenen-screening

Mit der TMS steht seit einigen Jahren ein Verfahren der biochemischen Mikroanalytik zur Verfügung, mit dem sich aus den üblichen Guthrie-Testkarten des konventionellen Neugeborenen-screenings eine Vielzahl von Stoffwechselfparametern bestimmen lässt. Damit lässt sich bei geringem finanziellem Aufwand für die Kostenträger das Neugeborenen-screening auf eine große Zahl seltener, zumeist rezessiv erblicher Stoffwechselstörungen erweitern. Derzeit befindet sich das TMS-Screening bei uns in der Übergangsphase von regionalen Studien (Uni Heidelberg 2000) zum flächendeckenden Angebot. Damit wird, die Klärung der noch offenen Finanzierungsfragen vorausgesetzt, das Neugeborenen-screening von den zuvor 3-5 auf gut 20 seltene Krankhei-

ten erweitert werden. Technisch wäre auch eine größere Zahl von Parametern untersuchbar, die getroffene Auswahl beschränkt sich aber auf behandelbare Stoffwechsel- und Hormonstörungen. Nach dem geltenden Sozialrecht ist die Behandelbarkeit einer Krankheit auch allgemeine Voraussetzung für die Übernahme der entsprechenden Vorsorgeuntersuchung in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen (Brand 1999). Sicherlich äußerst problematisch, aber durchaus eine weitere Diskussion gerade mit Selbsthilfegruppen wert ist die Frage, inwieweit auch das frühzeitige Wissen um ein absehbar frühkindlich tödliches Erbleiden für Eltern eines betroffenen Kindes hilfreich sein kann, insbesondere wenn weiterer Kinderwunsch besteht. Als Untersuchungstechnik auf der Ebene von Genprodukten ist die TMS an Guthrie-Karten bei rezessiv erblichen Stoffwechselstörungen nur geeignet, homozygot betroffene Personen zu identifizieren, nicht aber heterozygote Anlageträger. Für ein Heterozygoten-Populationsscreening ist sie also technisch ungeeignet.

### High-throughput-DNA-Analyse beim genetischen Screening

Die Suche nach Anlageträgerschaft für Erbleiden bei gesunden Probanden auf DNA-Ebene stellt sich ungleich aufwendiger dar als das biochemische Screening auf Genproduktebene, da dasselbe Erbleiden auf eine große Zahl unterschiedlicher Einzelmutationen im verantwortlichen Gen zurückgehen kann. Für die Mukoviszidose sind beispielsweise gut 900 verschiedene CFTR-Mutationen bekannt; andere klinisch definierte genetisch bedingte Krankheitsbilder wie der erbliche Brustkrebs werden sogar durch Mutationen in mehreren verschiedenen Genen verursacht.

Angesichts des sehr hohen technischen und finanziellen Aufwandes der bisher üblichen Mutationsanalyse, z. B. mit konventioneller DNA-Sequenzierung, sind gesundheitsökonomisch bislang nur zwei Strategien für die DNA-Diagnostik praktikabel: entweder die aufwendige Einzeluntersuchung klinisch erkannter Hochrisiko-

personen (z. B. die Komplettséquenzierung von BRCA1 und BRCA2 bei Patientinnen mit kombiniertem Mamma- und Ovarialkarzinom und positiver Familienanamnese) oder aber die bewusst lückenhafte Erfassung nur bestimmter häufiger Einzelmutationen in Krankheitsgenen (z.B. die Verwendung von Diagnostik-Kits für die häufigsten CFTR-Mutationen bei Ehepartnern von Ratsuchenden aus Mukoviszidose-Familien).

In den vergangenen Jahren sind nun unter dem Oberbegriff der "high-throughput-DNA-Analytik" verschiedene Verfahren entwickelt worden, die sämtlich darauf abzielen, die Mutationsanalyse in vielfach parallel durchführbare und automatisierbare Einzelschritte aufzugliedern, wodurch sich die Kosten pro getestetem Einzelparameter drastisch reduzieren lassen. Die derzeit am intensivsten bearbeiteten Verfahren der Oligonukleotid-Microarrays (Wilgenbus und Lichten 1999) und der Laser-Massenspektrometrie (Bray et al. 2001) sind für den Nachweis von DNA-Einzelpolymorphismen (SNP) bereits praxistauglich, wohingegen sich die Entwicklung von „Sequenzierungschips“, die alle in einem untersuchten Gen möglichen Einzelmutationen erfassen können, offenbar schwieriger gestaltet als zunächst angenommen.

Als Konzepte für die praktische Umsetzung dieser neuen technischen Möglichkeiten kommen Entwicklungen einerseits in die diagnostische Tiefe, andererseits in die diagnostische Breite in Betracht (Henn 2000).

In die Tiefe geht der Ansatz, bei einer gegebenen klinischen Verdachtsdiagnose die Untersuchung des entsprechenden Gens durch Erfassung zahlreicher, auch seltener Einzelmutationen detaillierter zu gestalten. Hier erscheint es beispielsweise realistisch und wünschenswert, mit entsprechenden Testsystemen künftig alle bekannten Mutationen im Mukoviszidose-Gen zu überprüfen und damit den bis dato nicht möglichen Ausschluss einer Anlageträgerschaft zu ermöglichen. Der gleichen Philosophie folgen Konzepte, mit DNA-Chips für Mutationen in verschiedenen ver-

antwortlichen Genen die genetische Diagnostik heterogener Erbleiden wie der Kardiomyopathien praktikabel zu machen (Waldmüller et al. 2002).

Problematischer ist die Ausdehnung der Diagnostik in die Breite mit dem Ansatz, durch Massenuntersuchungen von Routineblutproben oder auch Guthrie-Karten ein Populationscreening auf seltene Genvarianten einzuführen (Hamvas et al. 2001).

Das oben beschriebene Massen-Screening auf Hämochromatose und andere behandelbare Krankheitsdispositionen, aber auch das Heterozygotenscreening auf seltene rezessive Erbleiden dürfte bei der zu erwartenden Verbilligung der Testsysteme auf zunehmendes Interesse der Kostenträger stoßen (Henn und Schroeder-Kurth 1999).

In der Grauzone zur Paramedizin beginnen aber auch bereits kommerzielle Anbieter damit, prädiktiv orientierte Multiparameterkits für in ihrer klinischen Wertigkeit nicht validierte Genpolymorphismen zu vermarkten (Leinmüller 2002).

### 3. Probleme und Regelungsbedarf

Trotz der bereits bestehenden technologischen und ökonomischen Realisierbarkeit breit angelegter genetischer Testprogramme fehlen dafür nach wie vor verbindliche rechtliche Regelwerke. Vor diesem Hintergrund müssen dringend Kriterien für die medizinische Validität und die gesellschaftliche Akzeptanz der neuen genetischen Diagnoseverfahren geschaffen werden. Insbesondere ist zu fragen:

*Wie kann die Qualität genetischer Diagnostik gesichert werden?*

Die automatisierten Verfahren für genetische Diagnostik sind in ihrer Durchführung soweit vereinfacht worden, dass sie auch von Labors ohne humangenetische Fachkompetenz angeboten werden können. Bereits jetzt zeugen Internet-Angebote nicht-ärztlicher Anbieter von einem Wegdriften der Diagnostik aus dem Kompetenzbereich der Humangenetik und damit einer Abkopplung genetischer

Diagnostik von der erforderlichen individuellen Beratung und Befundinterpretation. Da sich die standardisierten Untersuchungen für die Hersteller der Diagnostik-Kits und die durchführenden Labors lukrativ kalkulieren lassen, können mehr als zuvor wirtschaftliche Eigeninteressen der Anbieter eine Rolle bei der Gestaltung der Testangebote spielen. Als Regulative des Marktes werden Öffentlichkeitsaufklärung und Leistungsausschlüsse durch die Krankenkassen wohl nicht ausreichen; hier ist der Gesetzgeber gefordert, zumal berufsrechtliche Regelungen bei Anbietern ohne ärztliche Leitung nicht greifen. Dringend notwendig ist ein Verbot der Vermarktung klinisch unvalidierter Testsysteme und die Verpflichtung aller Labors zur externen Qualitätsüberprüfung.

*Welche Formen genetischer Diagnostik sind ethisch vertretbar?*

Individuelle, vom Patienten oder Ratsuchenden aktiv angestrebte Diagnostik ist gesellschaftlich überwiegend akzeptiert unter der Voraussetzung, dass Freiwilligkeit, Beratung und Schutz vor Diskriminierung gewährleistet sind; dies gilt auch für die Heterozygotendiagnostik. Das auf behandelbare Krankheiten begrenzte erweiterte Neugeborenen-Screening stellt zweifellos einen Fortschritt dar, während für vergleichbare Programme im Erwachsenenalter noch keine ausreichende Aufklärungsbasis im hausärztlichen Bereich besteht.

Das Heterozygoten-Populations-Screening stößt bei uns weithin auf Ablehnung. Dabei liegen die Standpunkte von Selbsthilfegruppen und Humangenetikern meist nicht weit auseinander; allerdings besteht kein einheitliches Meinungsbild darüber, ob Bevölkerungsscreening grundsätzlich oder nur unter den gegenwärtigen Bedingungen abzulehnen ist. Die gegenwärtige Zurückhaltung beizubehalten wird, gerade unter dem Druck gegensätzlicher Entwicklungen im Ausland, schwierig, aber nicht unmöglich sein. Der Preis dafür könnte eine „Insellage“ Deutschlands innerhalb der Gesundheitssysteme in Europa sein mit Begleiterscheinungen wie Medizintourismus und einer neu-

erlichen Standortdiskussion. Dennoch sei die Frage erlaubt, ob nicht gerade wir vor unserem historischen Hintergrund uns dies leisten sollten.

Klar abzulehnen und nötigenfalls zu verbieten sind kommerzielle, von genetischer Beratung abgekoppelte prädiktive Suchtests, wie sie beispielsweise für Alzheimer-Dispositionsfaktoren bereits vermarktet werden. Ebenso restriktiv ist die Verwendung asservierter DNA-Proben für die genetische Diagnostik zu regeln (Schroeder und Williams 2002).

*Wie können betroffene Menschen vor Diskriminierung geschützt werden?*

Dass durch automatisierte DNA-Analytik gewonnene genetische Daten in Computernetzwerke einfließen können, stellt gerade angesichts der schwierigen Interpretation der Informationen hohe Anforderungen an den Datenschutz (Datenschutzkonferenz 2001). Sowohl für Arbeitgeber wie auch Versicherungsunternehmen könnte der Zugang zu den Ergebnissen von genetischen Screeningtests von hohem Interesse sein. Welche mäßigende Rolle hier freiwillige Moratorien spielen können, wird sich zeigen müssen (GDV 2001).

Weiterhin würden durch die nach welchen Kriterien auch immer erfolgende Aufnahme einzelner erblicher Krankheiten in allgemeine Screeningprogramme quasi „Negativkataloge“ erzeugt – was beispielsweise zuvor in der Diskussion um den §218 wohlweislich vermieden worden ist. Auf diesem Wege würde die in der Öffentlichkeit ohnehin in Verbreitung begriffene Vorstellung von der „Vermeidbarkeit“ der Geburt kranker oder behinderter Kinder gefördert. Von hier bis zur Stigmatisierung und Ausgrenzung betroffener Menschen ist es nicht mehr weit.

Für die Entwicklung ethisch akzeptabler und gesellschaftlich konsensfähiger gesundheitspolitischer Konzepte für die genetische Diagnostik ist eine über die Expertenkreise hinausgehende Diskussion dringend erforderlich, in der Selbsthilfegruppen als Vertretern der Interessen betroffener Familien eine wichtige Rolle zu-

kommt. Nur wenn es gelingt, innerhalb der nächsten Jahre mit einem Gentestgesetz eine handhabbare gesetzliche Grundlage für die genetische Diagnostik zu schaffen, wird sich ein kommerzialisierte Wildwuchs und ein damit verbundener Akzeptanzverlust der Humangenetik insgesamt verhindern lassen.

#### Literatur

Brand A (1999) Screening auf genetische Erkrankungen: Pro und Contra. In: E Schwinger, JW Dudenhausen (Hrsg.) Molekulare Medizin und Genetische Beratung. Stiftung für das behinderte Kind. <http://www.stiftung-behindertes-kind.de>

Bray MS, Boerwinkle E, Doris PA (2001) High-throughput multiplex SNP genotyping with MALDI-TOF mass spectrometry: practice, problems and promise. *Hum Mutat* 17: 296-304.

BVmedgen (1996) Berufsverband medizinische Genetik, Deutsche Gesellschaft für Humangenetik: Leitlinien zur molekulargenetischen Labordiagnostik. *medgen* 8: Heft 3, Sonderbeilage S. 4.

Datenschutzkonferenz (2002) 62. Datenschutzkonferenz des Bundes und der Länder: Vorschläge zur Sicherung der Selbstbestimmung bei genetischen Untersuchungen. <http://www.datenschutz-hamburg.de>

GDV (2001) Gesamtverband der deutschen Versicherungswirtschaft: GDV-Mitgliedsunternehmen legen freiwillige Selbstverpflichtung vor. *medgen* 13: 399.

GfH (1991) Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik: Stellungnahme zum Heterozygoten-Bevölkerungsscreening. *medgen* 3/2: 11-12.

Hamvas A, Trusgnich M, Brice H et al. (2001) Population-based screening for rare mutations: high-throughput DNA extraction and molecular amplification from Guthrie cards. *Pediatr Res* 50:666-668.

Henn W (2000) DNA-Chiptechnologie in der medizinischen Genetik: Ethische und gesundheitspolitische Probleme. *medgen* 12: 341-344.

Henn W, Schroeder-Kurth T (1999) Die Macht des Machbaren. *Dt Ärztebl* 23:A1555-A1556

Kaback M, Lim Steele J, Dabholkar D, Brown D, Levy N, Zeiger K (1993) Tay-Sachs disease - carrier screening, prenatal diagnosis and the molecular era. An international perspective, 1970 to 1993. *JAMA* 270: 2307-2315.

Kruip S, Arbeitskreis Leben mit Mukoviszidose (1993) Stellungnahme zum Mukoviszidose (CF)-Heterozygotentest. *medgen* 4: 406-407.

Leinmüller R (2002) Gentests: Manchmal ein Geschäft mit der Angst. *Dt Ärztebl* 99: A1487-A1488.

Schroeder D, Williams G (2002) DNA-Banken und Treuhandschaft. *Ethik Med* 14: 84-95.

Schwarz M, Harms E, Wendel U, Berger M, Abholz HH (2002) Stoffwechselerkrankungen im

Säuglingsalter: Ignoranz im Erwachsenenalter. *Dt Ärztebl* 99: B1718-B1720.

Stuhrmann M, Strassburg C, Schmidtke J (2001) Hämochromatose-Bevölkerungsscreening: Sinnvoll? Notwendig? Pro und Contra. *medgen* 13: 336-341.

Uni Heidelberg (2000) Fachinformation: Erweitertes Neugeborenen-Screening mit Tandem-Massenspektroskopie in Baden-Württemberg. <http://www.neugeborenen-screening.uni-hd.de/unin/pdfs/fachinfo.pdf>

Waldmüller S, Freund P, Mauch S, Toder R, Vosberg HP (2002) Low-density DNA microarrays are versatile tools to screen for known mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mutat* 19: 560-569.

Wilgenbus KK, Lichter P (1999) DNA chip technology ante portas. *J Mol Med* 77:761-768.

Wilson JMG, Jungner G (1968) Principles of screening for disease. WHO, Genf.

#### Korrespondenzadresse

PD Dr. Wolfram Henn  
Institut für Humangenetik  
Universität des Saarlandes  
Universitätskliniken, Bau 68  
66421 Homburg/Saar  
[wolfram.henn@uniklinik-saarland.de](mailto:wolfram.henn@uniklinik-saarland.de)