

Institut für Humangenetik

Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
Geb.13.58.01 | Medizinisches Forschungszentrum (MFZ I)
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Arndt Borkhardt

Telefon: +49 211 81 17680
Telefax: +49 211 81 08781
E-Mail: arndt.borkhardt@med.uni-duesseldorf.de

Prof. Dr. med. Dagmar Wieczorek

Telefon: +49 211 81 06796
Telefax: +49 211 81 06083
E-Mail: dagmar.wieczorek@med.uni-duesseldorf.de

Informationsbroschüre für gesetzliche Vertreter von betroffenen Kindern/ betroffenen Personen (Studienteilnehmer zur Studie)

„Genetische Analysen zur Klärung der Ursache von syndromalen Krankheitsbildern, Intelligenzminderung und/oder Tumorerkrankungen“

Sehr geehrte/r Frau/Herr.....,

mit dieser Informationsbroschüre möchten wir Ihnen das Forschungsprojekt („Studie“) zur „Genetische Analysen zur Klärung der Ursache von syndromalen Krankheitsbildern, Intelligenzminderung und/oder Tumorerkrankungen“ erklären. Auf einer speziellen Einwilligungserklärung können Sie nach dem Lesen dieser Broschüre dokumentieren, ob und in welchem Umfang das Kind/ die Person für die Sie der gesetzliche Vertreter sind an dieser Studie teilnehmen möchten. Bitte stellen Sie dem Arzt, der Ihnen die Studie erläutert, alle Fragen, die Ihnen helfen können, eine Entscheidung zu treffen. Nehmen Sie sich ausreichend Zeit, um die Studieninformation zu lesen und zu verstehen. Gerne können Sie die Einverständniserklärung auch per Post zurückschicken.

1. Welche Ziele hat die Studie „Genetische Analysen zur Klärung der Ursache von syndromalen Krankheitsbildern, Intelligenzminderung und/oder Tumorerkrankungen“?

Bei dem Kind/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, liegt ein Syndrom (dies bedeutet, dass eine Reihe von Erkrankungen/Auffälligkeiten/ Fehlbildungen gleichzeitig vorliegen, wie z.B. eine Entwicklungsstörung, ein Herzfehler oder Krampfanfälle, die auf eine gemeinsame, meist genetische Ursache zurückzuführen sind), eine Intelligenzminderung und/oder eine Tumorerkrankung vor.

Über die genauen Ursachen dieser Krankheitsbilder weiß man immer noch sehr wenig. In den vergangenen Jahren ist jedoch das Verständnis für die Bedeutung von Genen bei der Entstehung enorm gewachsen. Wir wissen heute, dass Gene bei der Entstehung eine wichtige Rolle spielen.

Bei den genetischen Veränderungen handelt es sich um Variationen einzelner Bausteine in der Erbsubstanz DNA (englische Abkürzung für „Desoxyribonukleinsäure“). Die **Erbsubstanz** (das „**Genom**“) jedes Menschen besteht aus einem Material namens DNA und enthält die Baupläne (**Gene**) für den Aufbau und die Funktion unseres Körpers. Fehler in Genen, die zu angeborenen oder erworbenen Erkrankungen führen, nennt man **Mutationen**. Wenn Sie mehr über die

Funktionsweise von Genen und verschiedene Mutationsarten wissen möchten, fragen Sie gerne den Arzt, der Ihnen die Broschüre übergeben hat.

Die veränderte Kombination von Bausteinen in der Erbsubstanz DNA kann Zellfunktionen beeinträchtigen. Neben veränderten Kombinationen von DNA-Bausteinen geht man heute davon aus, dass auch andere Mechanismen zur Entstehung von ID beitragen. So können auch Regulationsmechanismen eine Rolle spielen, die die Aktivität von Genen beeinflussen (in der Fachsprache nennt man diese Methylierungsprozesse bzw. epigenetische Regulationsmechanismen/ Methylom). Darüber hinaus können Unterschiede bei der Aktivierung (Expimierung) von veränderten oder gesunden Genen vorliegen. Die Gesamtheit aller aktivierten/ „angeschalteten“ Gene nennt man Transkriptom.

Die Studie **„Genetische Analysen zur Klärung der Ursache von syndromalen Krankheitsbildern, Intelligenzminderung und/oder Tumorerkrankungen“** ist eine wissenschaftliche Untersuchung, in der wir solche Genmutationen aufdecken möchten und untersuchen möchten, welchen Einfluss die Regulation und die Aktivierung von Genen hat.

Die geplanten Untersuchungen werden die Grundlagen für ein tiefgreifendes Verständnis der zugrunde liegenden Krankheitsmechanismen bilden und weitere Einblicke in die Entstehungsmechanismen der o.g. Krankheitsbilder ermöglichen.

Für die genetischen Analysen benötigen wir eine Blutprobe und ggf. Zellen aus der Haut. Wenn das Kind/ die Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, an unserer Studie, besteht für das Kind/ die Person lediglich die allgemeinen Risiken der Entnahme einer kleinen Gewebeprobe sowie die allgemeinen Risiken einer Blutentnahme, darüber hinaus gehende, Studien-spezifische Risiken bestehen nicht.

Im Rahmen der hier beschriebenen wissenschaftlichen Studie werden dem Kind/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, ca. 10 ml Blut von einer medizinischen Fachkraft abgenommen. Eine Blutentnahme wird in der Regel gut vertragen. Bei der Blutentnahme kann es auch bei sachgemäßer Durchführung zu einem Bluterguss kommen, z. B. bei verlängerten Blutgerinnungszeiten, wenn Sie sich bei der Blutentnahme plötzlich bewegen oder wenn nach der Entnahme nicht lange genug auf die Entnahmestelle gedrückt wird. Ein solcher Bluterguss verschwindet nach einigen Tagen wieder. Nur selten kommt es zu Unwohlsein, Kreislaufschwäche oder stärkeren Nachblutungen an der Einstichstelle. Unwahrscheinlich, aber nicht absolut auszuschließen sind zudem kleine Gerinnselbildungen oder entzündliche Reaktionen an der Einstichstelle. Höchst selten kommen Arterienverletzungen oder Nervenverletzungen vor, die in Einzelfällen irreversibel sein und chronische Schmerzen nach sich ziehen können.

Die Analysen lassen sich an Zellen des Blutes und an Zellen der Haut (durchführen. Aus diesen Zellen wird Erbsubstanz gewonnen und analysiert. Man kann so feststellen, welche Kombination von DNA-Variationen ein Mensch aufweist und welche Gene ein- bzw. ausgeschaltet sind. Die Befunde, die wir in den Hautzellen und den Blutzellen des Kindes/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, erheben, werden wir miteinander vergleichen.

Wenn wir Veränderungen der Erbsubstanz in dem Blut oder in der Haut des Kind/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, feststellen, möchten wir in einem nächsten Schritt überprüfen, ob sich dieses Veränderungen auch in anderen Körperzellen, wie z.B. in der Mundschleimhaut nachweisen lassen.

Um Veränderungen der Erbsubstanz zu erkennen, setzen wir in dieser Studie neue Technologien ein (s.u.).

Es könnte aber auch sein, dass die **elterliche Herkunft der Mutation** (die genetische Veränderung ist entweder auf dem mütterlichen oder dem väterlichen Chromosom entstanden) einen Einfluss auf das klinische Bild hat. Wir möchten daher untersuchen, ob die neu entstandene Mutation auf dem mütterlichen oder dem väterlichen Chromosom entstanden ist. Dazu benötigen wir dann auch Blutproben beider Eltern (falls möglich).

2. Warum wurden Sie ausgewählt?

Ihnen ist von Ihrem Arzt mitgeteilt worden, dass bei dem Kind/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter, sind ein Syndrom, eine Intelligenzminderung und/oder Tumorerkrankung vorliegen. In unserer Studie suchen wir nach bisher unbekanntem genetischen Ursachen und versuchen herauszufinden, warum diese Krankheitsbilder auftreten und warum das klinische Spektrum so variabel ist.

3. Wie gehen wir vor?

Wir möchten mit Hilfe genetischer Untersuchungen feststellen, ob das Kind/ die Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, DNA-Veränderungen oder Veränderung von aktivierten Genen oder Veränderungen der Regulation von Genaktivitäten tragen, die für die Entstehung der Intelligenzminderung, des Syndroms und/oder der Tumorerkrankung verantwortlich sind, um so eine Klärung der Ursachen herbeizuführen. Dazu werden wir die folgenden Methoden an Gewebeproben aus Blut und Haut einsetzen:

Bei der **Exomsequenzierung** werden die informationstragenden Bestandteile aller ca. 22.000 menschlichen Gene (das „**Exom**“) und bei der **Genomsequenzierung** alle Bestandteile des menschlichen Genoms auf Mutationen geprüft. Mit diesen Methoden wurden in den letzten Jahren zahlreiche Krankheitsgene identifiziert.

Mittels **Sanger-Sequenzierung** (konventionelle Sequenzierung) überprüfen wir Mutationen, die wir in der Exomsequenzierung gefunden haben. Dabei wird nur der betroffene Bereich eines Gens untersucht. Ggf. untersuchen wir mit dieser Methode auch ein ganzes Gen, in dem zuvor bei einem anderen Patienten mit ähnlichem Krankheitsbild eine ursächliche Mutation gefunden wurde.

Bei der **RNA-Sequenzierung** (englische Abkürzung für *Ribonucleic acid*) werden die informationstragenden Bestandteile der informationstragenden Abschnitte des menschlichen Genoms auf Mutationen geprüft. Die RNA ist eine Art Abschreibung der DNA und in dieser Form für die Umsetzung von genetischen Informationen in Eiweißstoffe, sog. Proteine, verantwortlich. Sie ist somit ein wichtiger Informationsüberträger.

Bei der **Methylomanalyse** wird mit Hilfe einer Chip-basierten Technologie überprüft, welche Gene in den verschiedenen Geweben (z.B. Blut und Haut) aktiv sind und somit wahrscheinlich Einfluss auf die Entstehung des Syndroms, der Intelligenzminderung und/ oder der Tumorerkrankung nehmen.

Wir werden die erhobenen Befunde aus dem Blut und der Haut miteinander vergleichen.

Darüber hinaus werden wir mit speziellen molekulargenetischen Techniken überprüfen, ob die neu entstandene Mutation auf dem mütterlichen oder väterlichen Chromosom entstanden ist und dies die unterschiedliche Schwere des Krankheitsbildes erklären kann.

Wir planen, in dieser Studie mehr als 50 Patienten zu untersuchen.

4. Was beinhaltet die Teilnahme an der Studie?

Wenn Sie sich zu einer Teilnahme an dieser Studie entschließen, können Sie den folgenden Vorhaben in der gesonderten Einwilligungserklärung einzeln zustimmen oder nicht zustimmen.

a) Verwendung bereits entnommener Proben:

Falls bei dem Kind/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, bereits früher Wangenabstriche, Blut- oder Gewebeproben für genetische Analysen gewonnen wurden, erlauben Sie uns durch Ihre Einwilligung, diese Proben für die oben aufgeführten Forschungszwecke zu nutzen. In keinem Fall verwenden wir Probenmaterial, welches nicht für genetische Untersuchungen entnommen wurde. Sie können an dieser Stelle auch die Vernichtung bereits früher entnommener Proben einfordern, falls Sie die Weiterführung genetischer Analysen ablehnen.

b) Entnahme von Gewebeproben zwecks genetischer Untersuchung:

Durch Ihre Zustimmung erlauben Sie uns, ungefähr 2-10 ml **Blut** bei dem Kind/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, abzunehmen. 10 ml entsprechen etwa der Menge eines Esslöffels. Aus dieser Probe wird die DNA zur Mutationssuche oder RNA für weitergehende Analysen gewonnen. Entweder gewinnen wir DNA/RNA direkt aus dem abgenommenen Blut oder wir stellen Zelllinien aus den weißen Blutzellen her, die uns dann als Reservoir für DNA und RNA dienen können.

Daneben benötigen wir dem Kind/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, auch weitere Gewebeproben: Es wird nach vorheriger lokaler Betäubung jeweils **eine Hautbiopsie** zur Anlage einer Fibroblastenkultur. Eine **Urinprobe**, die in üblicherweise durch das Auffangen von Urin in einem Gefäß oder bei kleinen Kindern durch Sammeln in einem geklebten Beutel gesammelt wird. Eine **Speichelprobe**, die durch Befüllen eines speziellen Gefäßes mit Speichel gesammelt wird. Für kleinere Kinder haben wir spezielle Entnahmesets für Speichel. Der Speichel wird dann durch einen kleinen Schwamm gesammelt. Ein **Wangenschleimhautprobe**, die durch Abstreichen der Wangenschleimhaut mit speziellen Stäbchen gewonnen wird.

c) Zugang zu relevanten Krankenakten:

Durch Ihre Einwilligung erlauben Sie uns, auf relevante, die Gesundheit betreffende Informationen über das Kind/ die Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, zuzugreifen. Solche medizinischen Informationen können z.B. aus Krankenakten hervorgehen. Hierfür würden wir ggf. Ihren Hausarzt oder Kinderarzt kontaktieren.

d) Veröffentlichung von Forschungsergebnissen:

Durch Ihre Einwilligung dürfen wir ausgewählte Ergebnisse aus der genetischen Analyse der Erbinformation des Kindes/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, in der Lehre sowie für wissenschaftliche Publikationen oder Vorträge auf wissenschaftlichen Kongressen verwenden. Hierbei werden von Dritten die veröffentlichten Ergebnisse des Kindes/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, nicht zugeordnet werden können. Dafür führen wir eine sog. doppelte Pseudonymisierung (Verschlüsselung) durch (s. Punkt 6 in dieser Informationsbroschüre für eine Erklärung der Verschlüsselungsmethode). Es werden keine Informationen veröffentlicht, aus denen Name, Geburtsdatum oder Adresse hervorgehen.

Wenn Sie der Veröffentlichung von Fotografien zustimmen, werden diese ohne Nennung von persönlichen Daten veröffentlicht. Dennoch ist es möglich, dass die Person auf dem Foto erkannt werden kann. Sie können daher eine Veröffentlichung der Fotografien ablehnen oder eine Unkenntlichmachung Ihres Gesichts (schwarzer Balken, Verpixelung) einfordern.

e) Austausch von genetischen Untersuchungsergebnissen und Untersuchungsmaterial mit ausgewählten anderen Forschungsgruppen:

Durch Ihre Einwilligung erklären Sie sich einverstanden, dass wir die genetischen Daten des Kindes/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, mit ausgewählten Forschern mit dem Ziel der Aufklärung erblich bedingter Erkrankungen teilen. Dies können ausgewählte genetische Befunde oder alle genetischen Untersuchungsergebnisse sein. Hier werden wir zuvor ebenfalls eine doppelte Pseudonymisierung (Verschlüsselung) durchführen (s. Punkt 6 in dieser Informationsbroschüre für eine Erklärung der Verschlüsselungsmethode). Es werden keine Informationen weitergegeben, aus denen Name, Geburtsdatum oder Adresse hervorgehen. Sie können gesondert zustimmen, dass DNA auswärtigen Forschern mit dem Ziel der Aufklärung des Syndroms, der Intelligenzminderung und/ oder der Tumorerkrankung zur Verfügung gestellt werden.

f) Verwendung von Fotos in nationalen und internationalen Datensystemen zur automatisierten Syndromerkennung

Sie erklären sich einverstanden, dass sofern es für die diagnostische Zuordnung sinnvoll erscheint, Fotos zum Zwecke der automatisierten Syndromerkennung verwendet werden

dürfen. Die Fotos werden mit Hilfe von computerbasierten Erkennungsalgorithmen in einem geeigneten internationalen Datensystem untersucht. Dabei handelt es sich um das Datensystem Face2Gene, welches zum Schutz von Patientendaten die Informationen eines Fotos in eine anonymisierte, mathematisch-digitale Beschreibung des Gesichts umwandelt. Nur die anonymisierten, digitalen Daten werden analysiert und in die Face2Gene Datenbank eingespeist. Die mathematisch-digitale Beschreibung des Gesichts wird mit Beschreibungen bekannter Syndrome verglichen. Darauf basierend kann eine Rangliste von Krankheitsbildern oder Syndromen mit ähnlichem Erscheinungsbild erstellt werden und die Diagnosestellung unterstützt werden. Die eigentlichen Fotos werden an einem separaten Speicherort hinterlegt, verschlüsselt gespeichert und der Zugriff für ärztliches bzw. wissenschaftliches Personal wäre nur möglich, wenn Sie dazu erneut eine aktive, ausdrückliche Genehmigung erteilen. Das Datensystem Face2Gene erfüllt dabei die Datenschutzrichtlinien der Europäischen Union, der Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) und der General Data Protection Regulation (GDPR). Weitere Informationen zu den Datenschutzrichtlinien finden Sie unter <https://www.face2gene.com/security-privacy/> und https://ec.europa.eu/commission/priorities/justice-and-fundamental-rights/data-protection/2018-reform-eu-data-protection-rules_en.

g) Eingabe von Ergebnissen in wissenschaftlichen Datenbanken:

Durch Ihre Einwilligung erklären Sie sich einverstanden, dass Ergebnisse der Studie in öffentliche wissenschaftliche Datenbanken eingespeist werden. Solche Datenbanken, die ausschließlich der Forschung dienen, sind z. B. das European Genome-Phenome Archive (EGA; <http://www.ebi.ac.uk/ega/>) oder Decipher (<http://decipher.sanger.ac.uk>). Die genetischen und klinischen Daten werden dabei ohne Angabe von persönlichen Daten wie Name, Geburtsdatum oder Adresse gespeichert. Trotzdem besteht das Risiko, dass die Daten von einem Dritten Ihnen/Ihrem Kind zugeordnet werden. Dies ist möglich, weil genetische Daten spezifisch für einzelne Personen sind. Jemand, der aus irgendwelchen Gründen partielle genetische Daten von Ihnen oder Ihrem Kind besitzt oder erhoben hat, kann diese Daten unter Umständen benutzen, um sie mit veröffentlichten Daten zu vergleichen. Auch sonst kann eine Re-Identifizierung nicht ausgeschlossen werden. Der Zugriff auf diese Datenbanken wird nur ausgewiesenen Ärzten und Forschern gewährt, die namentlich bekannt sind und denen nach persönlicher Anmeldung ein Zugangsrecht gegeben wurde. Die rechtliche Verantwortung des Forschers wird auch in diesen Datenbanken gewährleistet.

g) Aufbewahrung Ihrer Daten und Proben nach Ablauf von 10 Jahren:

Die Daten und Proben des Kind/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, werden normalerweise spätestens nach 10 Jahren gelöscht bzw. vernichtet. Mit Ihrem Einverständnis heben wir jedoch diese Daten und Proben zeitlich unbefristet auf. Dies kann z.B. sinnvoll sein, falls Sie weitere, jüngere Familienmitglieder haben oder bei einer Familienplanung. Dann können wir bei einem weiteren genetischen Beratungsbedarf auch nach 10 Jahren auf die Studienergebnisse zurückgreifen. Zum anderen gehen wir davon aus, dass auch in den nächsten 10 Jahren nicht alle Fragen bzgl. der o.g. Krankheitsbilder beantwortet sein werden.

5. Welche Ergebnisse sind zu erwarten und was bedeuten diese?

a) Es wird möglicherweise eine Genmutation aufgedeckt.

Sie haben die Möglichkeit, im Rahmen eines auf Ihren Wunsch zu vereinbarenden humangenetischen Beratungstermins über für Sie bzw. Ihre Familie medizinisch relevante Ergebnisse zum Syndrom, zur Intelligenzminderung und zur Tumorerkrankung informiert zu werden, die sich aus der genetischen Analyse des Erbmaterials des Kindes/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, in dieser Studie ergeben. Dieser Befund hat in der Regel in absehbarer Zeit keine unmittelbare Auswirkung auf die Behandlung der Erkrankung. Da es sich bei den hier vorgestellten Analysen um Grundlagenforschung handelt, deren Umsetzung in die therapeutische Behandlung meist viele Jahre oder Jahrzehnte benötigt, ist nicht davon auszugehen, dass das Kind/ die Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, einen

therapeutischen Nutzen aus der Studie ziehen kann. Ein möglicher gesundheitlicher Nutzen könnte jedoch zukünftigen Patientengenerationen zu Gute kommen. Eine geklärte Diagnose an sich kann allerdings für den Betroffenen/die Familie den Umgang mit der Erkrankung in mehrfacher Hinsicht erleichtern. Unter Umständen kann der Krankheitsverlauf besser eingeschätzt werden. Gelingt eine Diagnosestellung im frühen Kindesalter, können dem betroffenen Kind weitere, unter Umständen belastende diagnostische Untersuchungen erspart werden und die Erkrankungswahrscheinlichkeit für lebende und - im Sinne einer Familienplanung - für zukünftige Verwandte kann verlässlich bestimmt werden.

b) Es wird keine ursächliche Genmutation gefunden.

Eine bislang unentdeckte genetische Ursache kann dennoch nicht ausgeschlossen werden, da mit den verwendeten Methoden ggf. Mutationen nicht erkannt werden können.

c) Es werden zufällig genetische Veränderungen in Ihrem Erbgut entdeckt, die für andere Erkrankungen verantwortlich sein könnten.

Die in dieser Studie mittels Exom-/Panel-Sequenzierung gewonnenen Daten werden nur auf Mutationen für das Syndrom, die Intelligenzminderung und/oder die Tumorerkrankung untersucht. Prinzipiell können aber bei allen genannten Untersuchungstechniken zufällige Ergebnisse auftreten, die nicht mit der eigentlichen Fragestellung in direktem Zusammenhang stehen, aber medizinisch bedeutend sein könnten (sog. **Zufallsbefunde**). Auch die Untersuchung der Probe des Kindes/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, kann vorläufige Hinweise auf Genveränderungen liefern, die möglicherweise für die Gesundheit des Kindes/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, bzw. die seiner Angehörigen von Bedeutung sein könnten. Sie können entscheiden, ob Sie über solche Zufallsbefunde aufgeklärt werden möchten. Hierzu empfehlen wir dann eine humangenetische Beratung. Eine solche humangenetische Beratung kann gerne bei uns am Institut für Humangenetik der Uniklinik Düsseldorf durchgeführt werden. Die Kenntnis eines relevanten Zufallsbefunds kann für Sie/ dem Kind, der Person für den Sie verantwortlich sind, eine Belastung darstellen.

d) Infragestellung der angegebenen Verwandtschaftsverhältnisse.

Bei Familienuntersuchungen kann es u.U. zur Infragestellung der angegebenen Verwandtschaftsverhältnisse, wie z. B. von Vaterschaften, in der Familie kommen. In der Einverständniserklärung können Sie darüber entscheiden, ob Sie über solche Infragestellungen der Verwandtschaftsverhältnisse aufgeklärt werden möchten. Hierzu empfehlen wir dann eine humangenetische Beratung. Eine solche humangenetische Beratung kann gerne bei uns am Institut für Humangenetik der Uniklinik Düsseldorf durchgeführt werden.

6. Wie werden die Daten und Proben gespeichert und gesichert? Wer kann auf die Daten von Ihnen zugreifen?

Die im Rahmen der Studie erhobenen persönlichen Daten und genetischen Befunde unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen. Sie haben das Recht auf Auskunft über die Daten, die über das Kind/ die Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, gespeichert sind. Sollten fehlerhafte Informationen gespeichert sein, haben Sie ein Recht darauf, dass die Fehler korrigiert werden.

Die Ergebnisse aus den genetischen Untersuchungen werden in keine elektronische Krankenakte eingespeist. Alle Blut- und Gewebeproben, die Daten, welche aus den Analysen dieser Proben hervorgehen, sowie die persönlichen medizinischen Informationen werden pseudonymisiert, um Vertraulichkeit zu wahren. Das heißt, dass alle persönlichen Kennungen wie der Name, das Geburtsdatum und die Adresse entfernt und durch ein Kennzeichen (z.B. eine zufällig gewählte Zahl) ersetzt, also verschlüsselt, werden. Das Kennzeichen („Pseudonym“) enthält keinerlei Information, die Dritten eine Identifikation des Studienteilnehmers erlaubt (z.B. Initialen oder Geburtsdaten). Die Zuordnung des Pseudonyms zu dem Namen des Kindes/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, ist nur möglich durch eine Liste, die an einem sehr gut gesicherten Ort (einem

institutseigenen, von außen unzugänglichen Sicherheitsserver) elektronisch gespeichert ist und auf die nur der Studienleiter und die Studienärzte Zugriff haben.

Die Liste ist sozusagen der „Schlüssel“ zur Identität. Diese Liste wird es ausschließlich dem Studienleiter und den Studienärzten ermöglichen, die Informationen aus genetischen Analysen mit dem Kind/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, zu verknüpfen, beispielsweise falls Sie eine Mitteilung der genetischen Untersuchungsergebnisse in einem weiteren genetischen Beratungsgespräch wünschen. Diese Liste wird weder an andere Wissenschaftler noch an sonstige Personen weitergegeben. So werden Arbeitgeber, Versicherungsgesellschaften und andere Familienmitglieder keinen Zugang zu diesen Daten bekommen.

Bei der doppelten Pseudonymisierung, wie wir sie für Veröffentlichungen durchführen, wird das zuvor vergebene Pseudonym ein weiteres Mal verschlüsselt (pseudonymisiert). Diese zweite Liste (der zweite Schlüssel) wird getrennt von der ersten Liste an einem anderen sicheren Ort (ebenfalls einem Sicherheitsserver) aufbewahrt, zu dem nur der Studienleiter und die Studienärzte Zugang haben. Diese doppelte Pseudonymisierung kann nur wieder rückgängig gemacht werden, sofern beide Listen (Schlüssel) bekannt sind.

Die Probe(n) des Kindes/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, erhalten die Studienleiter, Herr Prof. Dr. med. Arndt Borkhardt, Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie, und Frau Prof. Dr. med. Dagmar Wieczorek, Institut für Humangenetik. Sie sind auch für die Datenverarbeitung verantwortlich.

Die mögliche Verwendung Ihrer Daten und Proben nach Abschluss der Studie ist oben unter Punkt 4g beschrieben.

7. Gibt es Risiken für Sie bzw. für Ihr Kind?

a) Körperliche Risiken:

Normalerweise birgt eine **Blutentnahme** keine gesundheitlichen Risiken. Wir werden dem Kind/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, entsprechend seines Alters 2-7 ml entnehmen. Eine Blutentnahme wird in der Regel gut vertragen. In seltenen Fällen kann es bei der Blutentnahme, auch bei sachgemäßer Durchführung, zu einem Bluterguss kommen, z. B. bei verlängerten Blutgerinnungszeiten, wenn sich das Kind/ die Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, bei der Blutentnahme plötzlich bewegt oder wenn nach der Entnahme nicht lange genug auf die Entnahmestelle gedrückt wird. Ein solcher Bluterguss verschwindet nach einigen Tagen wieder. Nur selten kommt es zu Unwohlsein, Kreislaufschwäche oder stärkeren Nachblutungen an der Einstichstelle. Unwahrscheinlich, aber nicht absolut auszuschließen sind zudem kleine Gerinnselbildungen oder entzündliche Reaktionen an der Einstichstelle. Höchst selten kommen Arterienverletzungen oder Nervenverletzungen vor, die in Einzelfällen irreversibel sein und chronische Schmerzen nach sich ziehen können. Wir sichern Ihnen zu, dass diese Eingriffe durch fachkundiges Personal vorgenommen werden.

Eine **Hautbiopsie** birgt nur geringe gesundheitliche Risiken. Ähnlich wie bei der Blutentnahme kann an der Entnahmestelle ein Bluterguss entstehen oder es können Nachblutungen oder Schmerzen, die meist nur vorübergehend sind, auftreten. Zudem kann es zu Schwindel oder Übelkeit kommen. Extrem selten kommt es zu einer lokalen Entzündung oder zu einer sich im Körper ausbreitenden Infektion und/oder örtlichen Nervenverletzung. Wir sichern Ihnen auch hier zu, dass der Eingriff durch fachkundiges Personal durchgeführt wird. Zudem sieht unsere Studie vor, dass das Kind/ die Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, ca. 1 Woche nach Durchführung der Hautbiopsie die Möglichkeit hat, zur Wundkontrolle bei uns vorstellig zu werden. Sollten zu einem früheren oder zu einem späteren Zeitpunkt (letzteres ist sehr unwahrscheinlich) Komplikationen auftreten, können Sie selbstverständlich jederzeit bei uns vorstellig werden.

b) Privatsphäre und Datenschutz:

Es besteht ein sehr geringes Risiko, dass Sicherheitsvorkehrungen auf den Computersystemen, die die genetischen Daten des Kindes/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, enthalten, von anderen Personen überwunden („gehackt“) werden. Dies allein erlaubt jedoch noch keine Zuordnung zu dem Kind/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, da die Daten, wie oben beschrieben, pseudonymisiert werden. Sollte jedoch ebenfalls von derselben Stelle ein Hacker-Angriff auf den unabhängigen Sicherheitsserver gelingen, der die Liste (den Schlüssel) enthält, so wäre eine Zuordnung der genetischen Daten zu dem Kind/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, möglich. Das Risiko solch eines doppelten Angriffs ist allerdings durch die hohen Sicherheits-vorkehrungen extrem gering.

Es besteht theoretisch die Möglichkeit, dass die Daten von einem Dritten dem Kind/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, zugeordnet werden. Dies ist möglich, wenn jemand partielle genetische Daten von dem Kind/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, besitzt und diese Daten mit den in Datenbanken deponierten Daten vergleicht. Auch sonst kann eine Re-Identifizierung nicht ausgeschlossen werden. Der Zugriff auf diese Datenbanken wird nur ausgewiesenen Ärzten und Forschern gewährt, die namentlich bekannt sind und denen nach persönlicher Anmeldung ein Zugangsrecht gegeben wurde. Die rechtliche Verantwortung des Forschers wird auch in diesen Datenbanken gewährleistet.

Es wurde keine Patienten-/ Probandenversicherung abgeschlossen. Bei den studienbedingten Blut- oder Gewebeentnahmen steht dem Kind/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, gemäß § 2 (1) Nr. 13b SGB VII unter dem Schutz der gesetzlichen Unfallversicherung. Diese schließt auch etwaige Wegeunfälle ein, die auf direktem Weg vom oder zum Ort der Probenentnahme auftreten. Richten Sie etwaige Ansprüche bitte an:

Unfallkasse Nordrhein-Westfalen
Sankt-Franziskus-Str. 146
40470 Düsseldorf
Tel.: 0211-90240“

8. Wird es eine kommerzielle Nutzung dieser Daten geben?

Der Studienleiter und andere beteiligte Wissenschaftler und Ärzte erheben keine Ansprüche wie beispielsweise Patente auf die unmittelbaren Daten und Ergebnisse, die aus dieser Studie hervorgehen. Dennoch könnten die aus dieser Studie hervorgehenden Resultate möglicherweise eines Tages zur kommerziellen Nutzung eines medizinischen oder genetischen Tests oder Produkts führen, z.B. durch ein Universitätsklinikum. Das bedeutet, dass möglicherweise Wissenschaftler finanziell profitieren könnten. Allerdings beruht die Entwicklung eines derartigen Tests nie auf den Ergebnissen einer einzelnen Patientenprobe, sondern entsteht aus der Auswertung der Ergebnisse zahlreicher Patienten und meist umfangreicher weiterer wissenschaftlicher Arbeiten. Es ist nicht vorgesehen, Ihnen aus der Vermarktung von Produkten, Verfahren oder Dienstleistungen, die möglicherweise auf Grundlage der Ergebnisse dieser Studie entwickelt werden, eine finanzielle Abgeltung oder Gewinnbeteiligung anzubieten. Sie werden jedoch durch Unterschreiben dieser Einwilligungserklärung keine Ihnen zustehende Rechtsansprüche verlieren.

9. Wird die Teilnahme an dieser Studie vergütet?

Die Teilnahme geschieht auf freiwilliger Basis, für die es keine Bezahlung gibt.

10. Was können Sie tun, wenn Sie Bedenken bzgl. der Teilnahme haben oder Ihre Einwilligung zurücknehmen möchten?

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Wenn Sie sich zunächst für eine Teilnahme an der Studie entscheiden, jedoch später Bedenken bekommen, können Sie die Studienleiterin erreichen (Kontaktdaten siehe oben), um Ihre Bedenken und Fragen zu äußern. Alternativ können Sie Ihre/n betreuende/n Ärztin/Arzt oder Humangenetiker/in kontaktieren. Die/der Kollegin/Kollege wird die Studienleiterin über Ihre Bedenken informieren und um Rat und weitere Informationen bitten. Das

Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Düsseldorf bietet Ihnen in jedem Fall ein ausführliches Gespräch mit der Studienleiterin und/oder den Studienärzten an.

Sie können Ihre Einwilligung zur Teilnahme des Kind/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, an dieser Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen. Sie haben das Recht, Untersuchungsergebnisse nicht zu erfahren (Recht auf Nichtwissen), eingeleitete Untersuchungsverfahren bis zur Ergebnismitteilung jederzeit zu stoppen und die Vernichtung des gesamten Untersuchungsmaterials sowie aller bis dahin erhobenen Ergebnisse zu verlangen.

Im Falle des Widerrufs bleiben die Daten zu Kontrollzwecken weiterhin gespeichert; Sie haben jedoch das Recht, deren Löschung zu verlangen, sofern gesetzliche Bestimmungen der Löschung nicht entgegenstehen. Sie können Ihre Einwilligung per Fax, per Post oder per E-Mail (siehe Kontaktdaten im Briefkopf auf der ersten Seite) zurücknehmen und erhalten dann eine entsprechende Bestätigung. Im Falle des Widerrufs des Einverständnisses werden die bereits erhobenen Daten gelöscht. Die Blut-, Gewebe-, DNA- und RNA-Proben werden mit sofortiger Wirkung entsorgt. Wenn doppelt pseudonymisierte Daten bereits in öffentliche Datenbanken eingespeist wurden, können diese auf Ihren Wunsch hin zurückgezogen werden. Studienergebnisse, die auf Basis dieser Daten bereits veröffentlicht worden sind, können nicht vernichtet werden. Bei Zurücknahme Ihrer Einwilligung entstehen keine Nachteile für Sie bzw. für Ihr Kind.

11. Informationen zum Datenschutz

Während dieser Studie werden medizinische Befunde (genetische Daten und biometrische Daten) und persönliche Informationen (Fragebogen, Herkunft) von dem Kind/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, erhoben und in der Prüfstelle der persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die Studie wichtigen Daten werden in pseudonymisierter Form gespeichert und ausgewertet. Pseudonymisierung bedeutet, dass der Name oder andere Identifikationsmerkmale des Kinds/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, durch einen Code ersetzt werden, um die Feststellung der Identität auszuschließen oder wesentlich zu erschweren. Dieser „Schlüssel“ (Verbindung zwischen Ihrem Namen bzw. Ihren Identifikationsmerkmalen und dem Code) wird getrennt von Ihren übrigen Befunden oder Informationen aufbewahrt. Zugang zu dem Schlüssel hat ausschließlich Prof. Dr. med. Dagmar Wiczorek. Die ärztliche Schweigepflicht und datenschutzrechtliche Bestimmungen werden eingehalten.

Die Studienleitung wird alle angemessenen Schritte unternehmen, um den Schutz der Daten des Kinds/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, gemäß den Datenschutzstandards der Europäischen Union zu gewährleisten. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur, bei Rücktritt von der Studie zum Zweck der Datenvernichtung. Sobald es nach dem Forschungszweck möglich ist, werden die personenbezogenen Daten anonymisiert, d.h. in der Weise verändert, dass eine Identifizierung des Kinds/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, nicht mehr oder nur mit unverhältnismäßig großem Aufwand möglich sein wird.

Die während der Studie erhobenen Daten werden über den Abschluss der Studie hinaus aufbewahrt, es sei denn Sie wünschen es anders. Die Daten werden ausschließlich zu Zwecken dieser Studie verwendet. Wir weisen darauf hin, dass bereits anonymisierte Daten/Proben/Aufnahmen und Daten, die in wissenschaftliche Auswertungen eingeflossen sind, nicht mehr auf Wunsch gelöscht bzw. vernichtet werden können.

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten des Kinds/ der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, werden in pseudonymisierter Form an andere universitäre Institute weitergegeben, unter Umständen auch in Länder, in denen die Datenschutzanforderungen niedriger sind als in der Europäischen Union. Die Weitergabe dient der Identifikation der ursächlichen genetischen Veränderungen.

Der Verantwortliche für die studienbedingte Erhebung personenbezogener Daten ist die Studienleiterin Prof. Dr. med. Dagmar Wiczorek, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Düsseldorf, Tel. 0211 81 12350, dagmar.wiczorek@uni-duesseldorf.de. Die Verantwortliche für die Datenverarbeitung ist ebenfalls die Studienleiterin Prof. Dr. med. Dagmar Wiczorek, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Düsseldorf, Tel. 0211 81 12350, dagmar.wiczorek@uni-

duesseldorf.de. Sie haben das Recht, vom Verantwortlichen Auskunft über die von Ihnen gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen. Ebenfalls können Sie die Berichtigung unzutreffender Daten sowie die Löschung der Daten oder Einschränkung deren Verarbeitung verlangen.

Bei Anliegen, Fragen oder Beschwerden zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen wenden Sie sich bitte zunächst an den Studienleiter (Kontaktdaten siehe oben).

Für weiterführende Fragen oder bei Problemen bzgl. des Datenschutzes können Sie sich an folgende Stellen wenden:

Datenschutzbeauftragte/r des Universitätsklinikums Düsseldorf
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
datenschutz@med.uni-duesseldorf.de

Im Falle einer rechtswidrigen Datenverarbeitung haben Sie das Recht, sich bei folgender Aufsichtsbehörde zu beschweren:

Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit Nordrhein-Westfalen
Postfach 20 04 44, 40102 Düsseldorf
E-Mail: poststelle@ldi.nrw.de

Für die Zwecke der Studie ist es nützlich/notwendig, auch Daten aus der Krankenakte des Kinds/der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, bei den behandelnden Ärzten/dem Hausarzt einzubeziehen. Wir möchten Sie daher bitten, einer auszugsweisen Weitergabe von Laborbefunden und Diagnosen an die Studienleitung zuzustimmen und die behandelnden Ärzte/den Hausarzt insoweit von der Schweigepflicht zu entbinden.

Bei der Erhebung, Speicherung und Übermittlung von genetischen Daten aus den Gewebe- oder Blutproben (Biomaterialien) des Kinds/der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, im Rahmen von Forschungsprojekten bestehen Vertraulichkeitsrisiken (z.B. die Möglichkeit, Sie zu identifizieren), insbesondere im Hinblick auf Informationen zu Ihrer Erbsubstanz. Diese Risiken lassen sich nicht völlig ausschließen und steigen, je mehr Daten miteinander verknüpft werden können, insbesondere auch dann, wenn Sie selbst (z.B. zur Ahnenforschung) genetische Daten im Internet veröffentlichen. Die Studienleitung versichert Ihnen, alles nach dem Stand der Technik Mögliche zum Schutz Ihrer Privatsphäre zu tun und Proben und Daten nur an Projekte weiterzugeben, die ein geeignetes Datenschutzkonzept vorweisen können.

Bei genetischen Untersuchungen können sich Hinweise auf bestehende (oder vielleicht in Zukunft auftretende) Erkrankungen ergeben, die nicht im Zusammenhang mit den Zielen der Studie stehen (sog. Zufallsbefunde). Wir werden Sie auf Wunsch über solche Befunde informieren.

Jedoch kann die Mitteilung von Zufallsbefunden für Ihre und die weitere Lebensführung des Kind/der Person, für die Sie der gesetzliche Vertreter sind, Blutsverwandten unter Umständen weitreichende Konsequenzen haben. Zum Beispiel kann es sein, dass Sie diese Informationen beim Abschluss einer Versicherung oder im Rahmen einer Gesundheitsuntersuchung angeben müssen. Wegen solchen möglichen negativen Konsequenzen und auch aufgrund des verfassungsrechtlich verbürgten Rechts auf Nichtwissen ist die Entscheidung über den Umgang mit entsprechenden Befunden Ihnen überlassen. Wenn Sie also nicht über Zufallsbefunde oder lediglich über solche, bei denen voraussichtlich die Möglichkeit der Verhinderung oder frühzeitigen Behandlung von Erkrankungen besteht, informiert werden möchten, kreuzen Sie bitte die entsprechende Option im Rahmen der Einwilligungserklärung an.

Die Blutproben/Gewebeproben/Aufnahmen werden in pseudonymisierter Form und ausschließlich für diese Studie verwendet. Etwaiges Restmaterial wird zum Zweck der Ergebnisüberprüfung nach Abschluss der Studie aufbewahrt, es sei denn Sie wünschen es anders. Sobald es nach dem Forschungszweck möglich ist, werden die Proben/Aufnahmen anonymisiert. Die Proben werden für genetischen Untersuchungen verwendet und ggf. zur genetischen Analyse an ein anderes universitäres Institut weitergegeben.

Rechtsgrundlage dieser Erklärung ist eine Einwilligung gemäß Art. 6 Abs. 1 lit. a. EU-DSGVO.

12. Stellungnahme der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Düsseldorf

Der Ethikantrag zu dieser geplanten Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission des Universitätsklinikums Düsseldorf zustimmend bewertet.