

Deutsche
Forschungsgemeinschaft

Prädiktive genetische Diagnostik

**Wissenschaftliche Grundlagen,
praktische Umsetzung
und soziale Implementierung**

Stellungnahme
der Senatskommission für
Grundsatzfragen der Genforschung

DFG

Inhalt

1	Empfehlungen	1
2	Einleitung	4
3	Naturwissenschaftlicher Hintergrund	5
3.1	Grundlagen	5
3.2	Variabilität im menschlichen Genom	7
3.3	Genetisch bedingte Krankheiten	11
4	Genetische Diagnostik in der medizinischen Praxis	18
4.1	Methoden	18
4.2	Anwendung und Interpretation genetischer Testverfahren	20
4.3	Formen prädiktiver Diagnostik	22
4.3.1	Neugeborenencreening	23
4.3.2	Pränataldiagnostik (PND) und Präimplantationsdiagnostik (PID)	24
4.3.3	Screeningprogramme für autosomal rezessive Erkrankungen	25
4.3.4	Prädiktive Diagnostik spätmanifestierender Erkrankungen	26
4.3.5	Life-style-Tests	27
4.4	Qualitätssicherung genetischer Testverfahren	28
4.5	Genetische Beratung	28
5	Ethische und rechtliche Aspekte	31
5.1	Einleitung	31
5.2	Besonderheiten genetischen Wissens	31
5.3	Ethische und rechtliche Prinzipien	32
5.4	Schadensvermeidung und Sicherung von persönlicher Autonomie im Umgang mit genetische Daten	35
5.4.1	Tests an Einwilligungsunfähigen	35
5.4.2	Arztvorbehalt	35
5.4.3	Sicherung der Qualität genetischer Testverfahren	38
5.4.4	Datenschutz und Schweigepflicht	38
5.5	Handhabung genetischer Proben- und Datenbanken	40
5.5.1	Grundlagen	40
5.5.2	Reichweite der Einwilligung	43
5.5.3	Information des Spenders über Forschungsergebnisse	45
5.5.4	Benefit sharing	45
5.6	Arbeits- und versicherungsrechtliche Fragen der prädiktiven genetischen Diagnostik	47
5.6.1	Problemstellung	47
5.6.2	Prädiktive genetische Diagnostik beim Eingehen von Arbeitsverhältnissen	48
5.6.3	Prädiktive genetische Diagnostik bei Abschluss einer Versicherung	49
6	Literatur	53
7	Glossar	57

1 Empfehlungen

Die großen Erfolge, welche die Genomforschung in den letzten Jahren erzielt hat, versprechen erhebliche Fortschritte in der medizinischen Anwendung. Zu diesen Anwendungsmöglichkeiten gehört auch der Bereich der prädiktiven genetischen Diagnostik. Unter prädiktiver Diagnostik versteht man die Möglichkeit, eine Krankheitsdisposition noch *vor* Ausbruch klinischer Symptome zu erkennen oder Aussagen zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Krankheit zu machen. Die wissenschaftlichen Grundlagen der prädiktiven Diagnostik, ihre praktische Umsetzung und ihre soziale Implementierung sind Gegenstand dieser Stellungnahme. Im Ergebnis gibt die Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung der Deutschen Forschungsgemeinschaft folgende Empfehlungen:

Forschung Ein zentrales Anliegen der biologisch-medizinischen Grundlagenforschung ist es, die Zusammenhänge bei der Entstehung und Behandlung von menschlichen Erkrankungen zu verstehen. Insbesondere die Ergebnisse der molekulargenetischen Grundlagenforschung finden in immer rascherer Folge ihren Niederschlag in der Entwicklung von Verfahren für die Diagnose, Therapie und Prävention genetisch bedingter Krankheiten. Diese Forschungsbereiche sind wegen ihrer Bedeutung für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn und den medizinischen Fortschritt nachhaltig zu fördern.

Trias Beratung – Test – Beratung Prädiktive genetische Diagnostik sollte mit qualifizierter genetischer Beratung sowohl vor dem Test und als auch nach dem Vorliegen des Testergebnisses verbunden werden. Vor einer prädiktiven genetischen Diagnostik ist die betreffende Person umfassend über das Ziel, die Bedeutung und die zu erwartenden Konsequenzen des Testergebnisses aufzuklären und ist ihre rechtswirksame Einwilligung einzuholen. Beratung und Zustimmung sind zu dokumentieren. Erzielte Testergebnisse und ihre Tragweite sind den untersuchten Personen ebenfalls im Rahmen einer ausführlichen Beratung zu erläutern und auch in Form eines schriftlichen Berichts zu übergeben.

Arztvorbehalt Um sich selbstbestimmt für oder gegen einen Test entscheiden zu können, müssen Betroffene die Chancen und Risiken, die Aussagekraft und die individuellen Konsequenzen möglicher Ergebnisse beurteilen können. Die Senatskommission schlägt daher vor, die Durchführung prädiktiver genetischer Tests von Gesetzes wegen Ärzten vorzubehalten. Durch die Überantwortung an den ärztlichen Berufsstand wird die Autonomie der Betroffenen geschützt und lässt sich zugleich sicherstellen, dass eine adäquate Indikationsstellung erfolgt, dass angemessene Qualitätsstandards eingehalten und die Gebote der Schweigepflicht und des Datenschutzes gewahrt werden. Eine genetische Diagnostik nach primär kommerziellen Gesichtspunkten ist zu unterbinden.

Qualitätssicherung Die einschlägigen Vorschriften zur Qualitätssicherung genetischer Testverfahren sind bisher nicht hinreichend konkret auf die genetische Diagnostik mit ihren besonderen Qualitätsanforderungen ausgerichtet. Hier besteht sowohl beim Gesetzgeber als auch bei den Landesorganisationen ein erheblicher Handlungsbedarf.

Genetische Proben- und Datenbanken Um die Zusammenhänge von genetischen und nicht-genetischen Faktoren bei der Entstehung und Behandlung von Krankheiten zu untersuchen, bedarf es unter Umständen großer Proben- (z.B. Blut, DNA, Gewebe) und Datensammlungen. Die Gewinnung, Speicherung und Bearbeitung von Proben und Daten muss mit einem zuverlässigen Schutz der jeweiligen Spender vor missbräuchlicher Verwendung einhergehen. Außerdem muss der Spender selbstbestimmt in die Verwendung seiner Proben- und Daten einwilligen. Hierzu ist er über die Vorkehrungen des Daten- und Spenderschutzes, die Möglichkeit eines späteren Widerrufs seiner Einwilligung sowie über deren Reichweite zu informieren. Unter diesen Voraussetzungen ist auch eine Proben- oder Datenspende ohne Bindung an bereits konkretisierte Forschungsvorhaben, wie sie aus wissenschaftlichen Gründen notwendig sein kann, ethisch und rechtlich vertretbar. Den Spendern sollten keine individuellen Ergebnisse, sondern allgemeine forschungsbegleitende Ergebnisberichte zur Verfügung gestellt werden, aus denen sie individuelle Entscheidungen bezüglich der Inanspruchnahme genetischer Tests ableiten können.

Es ist nicht gerechtfertigt zu verlangen, dass genetische Proben und Daten nach einer bestimmten Zeit *zwingend* zu vernichten sind, weil damit der Menschheit ein wesentlicher Teil

ihres genetischen Erkenntnispotenzials verloren ginge. Allerdings muss es jedem Spender offen stehen, seine eigenen genetischen Proben und Daten nur für eine im Voraus festgelegte Zeit für wissenschaftliche Zwecke zur Verfügung zu stellen. Auch kann ein Spender grundsätzlich durch nachträglichen Widerruf seiner Zustimmung verfügen, dass bereits gewonnene Daten nicht weiter verwendet werden dürfen oder zu löschen sind; gleiches gilt für die Vernichtung von Gewebeproben. Allerdings sollte der Zeitraum, innerhalb dessen ein solcher nachträglicher Widerruf möglich ist, im Rahmen der Spende-Vereinbarung wirksam begrenzt werden dürfen. Hier gilt es, den Persönlichkeitsschutz der Spender und den Vertrauensschutz für Forscher angemessen auszubalancieren.

Arbeits- und Versicherungsrecht Prädiktive genetische Tests im Zusammenhang mit einem Arbeitsverhältnis sollten nur dann durchgeführt werden, wenn der Test dem Schutz des Arbeitnehmers dient und es um den voraussehbaren Ausbruch einer genetischen Krankheit geht, die mit dem Arbeitsverhältnis in unmittelbarem Zusammenhang steht. Sie sollten ferner dann durchgeführt werden können, wenn die Folgen einer derartigen wahrscheinlich auftretenden genetisch bedingten Erkrankung andere Personen erheblich gefährden würden.

Prädiktive genetische Tests sollten nicht zur allgemeinen Voraussetzung für den Abschluss eines Versicherungsvertrages gemacht werden. Unberührt bleibt die Verpflichtung des Antragstellers, bereits vorhandene Kenntnisse über schon eingetretene oder mit überwiegender Wahrscheinlichkeit zu einem späteren Zeitpunkt eintretende Erkrankungen mitzuteilen.

Bezüglich der Anwendung genetischer Testverfahren im Hinblick auf Versicherungsfragen besteht nach Einschätzung der Senatskommission derzeit kein Anlass für neue gesetzgeberische Maßnahmen. Die im Januar 2001 vorgelegte und bis 2006 gültige freiwillige Selbstverpflichtung des Gesamtverbandes der Deutschen Versicherungswirtschaft e.V. (GDV) ist derzeit ausreichend.

2 Einleitung

Früher als erwartet wurde im Februar 2001 der Öffentlichkeit ein erster Entwurf der Sequenz des menschlichen Genoms vorgestellt. Diese Veröffentlichung bedeutet für die genetische Forschung in zweierlei Hinsicht einen Meilenstein. Zum einen ermöglicht sie ein tieferes Verständnis von dem Aufbau, der Organisation und der Variabilität des menschlichen Genoms. Zum anderen liefert sie eine exzellente Ausgangsbasis, von der aus Funktion und Zusammenspiel von Genen und ihren Produkten zielgerichtet erforscht werden können. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass viele biologische Zusammenhänge noch unklar sind und ihre Aufklärung einer langen Phase der grundlagenorientierten Forschung bedürfen wird. Die Erforschung der genetisch bedingten Ursachen von Erkrankungen dient neben dem Zweck des Erkenntnisgewinns vor allem der Entwicklung neuer diagnostischer, therapeutischer und präventiver Methoden für die Medizin.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft hat bereits im Jahr 1999 eine Stellungnahme „Human-genomforschung und prädiktive genetische Diagnostik: Möglichkeiten – Grenzen – Konsequenzen“ veröffentlicht. Seither hat der rasante wissenschaftliche Fortschritt in der Genomforschung die Voraussetzungen für ein immer besseres Verständnis geschaffen, inwieweit genetische Dispositionen zu Krankheiten beitragen können. Infolgedessen kommt es auch zu einer raschen Ausweitung genetischer Testverfahren.

Im Folgenden werden die wissenschaftlichen Grundlagen, die medizinische Bedeutung und die wünschenswerten sozialen Rahmenbedingungen dieser Forschung, vor allem aber der daraus entwickelten prädiktiven Testverfahren, erörtert. Fragen der vorgeburtlichen Diagnostik mit ihren spezifischen rechtsethischen Aspekten werden in dieser Stellungnahme nicht behandelt.

3 Naturwissenschaftlicher Hintergrund

3.1 Grundlagen

Jede der etwa 10^{14} Zellen des menschlichen Körpers enthält im Zellkern 23 Chromosomenpaare mit der Erbsubstanz DNA (Desoxyribonukleinsäure). Die Erbsubstanz wiederum liefert das genetische Programm zur Steuerung aller Lebensfunktionen der Zellen. Dazu gehören: Zellteilung; Funktion von Nerven, Sinnesorganen und Muskeln; Erhaltung der Stabilität von Knochen und Bindegewebe; Energiegewinnung aus der Nahrung; Immunabwehr; Bildung, Transport und Abbau von biologisch wichtigen Molekülen; Signalübertragung und die Regulation aller dieser Vorgänge. Die zellulären Funktionen der verschiedenen Gewebe sind mit dem Ziel eines harmonischen Zusammenwirkens des Gesamtorganismus aufeinander abgestimmt.

Die DNA ist als langkettiges Molekül Träger des zellulären Steuerungsprogramms. Die menschliche DNA enthält 30 000 bis 40 000 Informationseinheiten, die Gene. Die Information ist festgelegt in einer definierten, linearen Abfolge (Sequenz) bestimmter Bausteine (Nukleotide). Diese bestehen aus einer von vier möglichen Basen (Guanin, Adenin, Thymin, Cytidin), die mit einem Zucker (Desoxyribose) und einer Phosphatgruppe verknüpft sind. Die Gesamteinheit der Erbanlagen einer Zelle bzw. eines Gesamtorganismus wird als Genom bezeichnet. Im Rahmen des Humangenomprojektes ist die Abfolge der Basen weitgehend bestimmt worden. Es liegt eine Arbeitsversion der menschlichen Genomsequenz vor. Im Jahre 2003 sollen die noch bestehenden Lücken geschlossen sein.

Innerhalb der Gesamt-DNA-Sequenz machen die Gene nur einen kleinen Teil (weniger als 2%) aus. Das Vorhandensein eines Gens wird auf Grund bestimmter Sequenzmotive abgeleitet. Ein großer Teil der Gene ist bisher im Hinblick auf seine Funktion noch nicht bekannt.

Erklärungsbox: Gene auf Chromosomen

Die Gene sind im Kern jeder Zelle auf den 23 Chromosomenpaaren linear angeordnet. Jedes Chromosom – und damit die darauf befindlichen Gene – liegt doppelt vor: Eines stammt vom Vater, eines von der Mutter. Eine Ausnahme bilden die Gene auf dem X-Chromosom, die beim männlichen Geschlecht nur einmal vorliegen. Männer besitzen ein X- und ein Y-Chromosom, Frauen haben zwei X-Chromosomen.

Gene lassen sich auf Grund ihrer Sequenz und Funktion in Gruppen zusammenfassen (Genfamilien). Es ist eine Langzeitaufgabe der biologischen und biomedizinischen Forschung, die Natur und Funktion aller Gene aufzuklären. Die Kenntnis dieser Zusammenhänge wird ein tiefes Verständnis für die physiologischen Abläufe aller Funktionen des menschlichen Organismus ermöglichen.

Es ist eine Besonderheit der höheren Organismen und damit auch des Menschen, dass die genetische Information in den Körperzellen doppelt vorhanden ist (Diploidie, 2 x 23 Chromosomenpaare). Die Keimzellen dagegen enthalten die halbierte Anzahl von Chromosomen (Haploidie, 23 Chromosomen) und damit jeweils eine einzelne Kopie jedes Gens.

An den einander entsprechenden („homologen“) DNA-Regionen des Genoms können in einer Körperzelle völlig identische Basensequenzen vorhanden sein, oder die beiden homologen DNA-Abschnitte sind unterschiedlich. Wenn an homologen Stellen der Chromosomen zwei gleiche DNA-Kopien vorliegen, bezeichnet man dies als Homozygotie. Wenn die beiden DNA-Kopien verschieden sind, spricht man von Heterozygotie.

Die in den Genen gespeicherte Information wird durch einen komplizierten Mechanismus (Halbierung und anschließende Neukombination des genetischen Materials; Bildung von Spermazellen beim Mann, von Eizellen bei der Frau; Befruchtung der Eizelle durch eine Spermazelle; Embryonal- und Fetalentwicklung) über die Generationen weitergegeben. Auf diese Weise wird einerseits die stabile Weitergabe der genetischen Information gewährleistet, andererseits kommt es durch Neukombinationen zu verschiedenen Ausprägungen der Erbanlagen. Bei gleich bleibendem biologischem Grundmuster wird dadurch immer neue Variabilität zwischen den Menschen erreicht.

Neben den Chromosomen im Zellkern („nukleäres Genom“) befindet sich in den Mitochondrien, die in großer Zahl im Zytoplasma der Zelle vorkommen, ein weiteres Genom („mitochondriales Genom“), das aus einer ringförmigen DNA besteht. Es enthält 16 569 Basenpaare mit insgesamt 37 Genen und ist damit wesentlich kleiner als das nukleäre Genom. Mitochondrien sind auch in Eizellen enthalten. Mutationen in der mitochondrialen DNA werden daher praktisch immer über die Mutter an den Embryo weitergegeben (maternale Vererbung).

3.2 Variabilität im menschlichen Genom

Bei dem genetischen Prozess, der der Bildung der Keimzellen vorausgeht (Meiose), kann es zu Veränderungen (Mutationen) in der DNA kommen, die auf die nächste Generation übertragen werden. Wenn das genetische Programm dadurch verändert wird, wirken sich die Mutationen auf die Zellfunktion und ggf. auf die Funktion des Gesamtorganismus ungünstig aus. Die Mutationen können aber auch ohne funktionelle Konsequenzen und damit phänotypisch stumm bleiben. Dies hat verschiedene Gründe. Entweder betreffen die Mutationen nicht-kodierende Abschnitte des Genoms, oder sie liegen zwar innerhalb kodierender Sequenzen, führen jedoch nicht zu einer Veränderung der genetischen Information. Äußerst selten führen Mutationen auch einmal zu einer funktionellen Verbesserung.

Die durch genetische Steuerungsmechanismen hervorgerufene Ausprägung der Erbinformation wird als Phänotyp bezeichnet. Zum Phänotyp zählen äußerlich sichtbare Merkmale (Körpergröße, Hautkrankheit, Fehlbildung etc.), aber auch solche, die nur mit Hilfe gezielter apparativer Untersuchungsverfahren (Röntgenbild, Ultraschalluntersuchung, Blutuntersuchung etc.) nachweisbar sind.

Die meisten Zellen eines Organismus haben nur eine begrenzte Lebensdauer. Sie werden durch eine fortgesetzte Zellteilung lebenslang erneuert. Dabei wird die genetische Information über die Zellgenerationen weitergegeben. Auch bei den Teilungen der Körperzellen (somatische Zellteilungen) können in der DNA Mutationen auftreten, die zunächst nur eine Zelle betreffen. Wenn die Mutationen bzw. die Zellen, die die Mutationen tragen, nicht vom Körper beseitigt oder repariert werden, enthalten alle Abkömmlinge dieser Zelle die betreffende Mutation. Es entsteht ein Zellklon mit veränderten Eigenschaften. Dies ist zum Beispiel der übliche Entstehungsweg bösartiger Tumoren (Krebs).

Ein Gen enthält in kodierter Form Informationen, die für den Aufbau und die Steuerung aller zellulären Prozesse notwendig sind. In einem komplizierten Prozess wird die in der DNA enthaltene Information schrittweise umgesetzt: Zunächst wird die Information auf RNA (Ribonukleinsäure) übertragen, ein Prozess, der als Transkription bezeichnet wird. Danach erfolgt im Zuge der Translation die Umsetzung der genetischen Information in Aminosäureketten, sogenannte Proteine. Die charakteristische Natur eines Proteins beruht auf seiner Anzahl und Abfolge von Aminosäuren.

Die Umsetzung von Genen in Genprodukte (Expression) erfolgt über ein kompliziertes regulatorisches Steuerungssystem. Nur ein aktives Gen wird in ein Genprodukt übersetzt. Je nach Gewebe- und Zelltyp sind zu einem definierten Zeitpunkt in einer Zelle nur bestimmte Gene aktiv, andere sind vorübergehend oder permanent abgeschaltet. Dadurch entstehen aus Zellen mit identischer Genausstattung spezialisierte Zellen, die bestimmte Aufgaben im Organismus wahrnehmen.

Die spezialisierten Zellen eines bestimmten Gewebes (z. B. Leber-, Nieren-, Bindegewebszellen) geben ihr charakteristisches Aktivierungsmuster in der Regel an die betreffenden Tochterzellen weiter. Auf dem Wege einer solchen „epigenetischen“ Regulation entstehen Änderungen im Phänotyp einer Zelle bzw. eines Gewebes. Zudem unterscheiden sich, abhängig von der mütterlichen bzw. väterlichen Herkunft, bestimmte chromosomale Regionen (z. B. 11p15, 15q11-q13) in ihrem Aktivierungsmuster: Bei der Keimzellbildung wird die Region bei einem der beiden Geschlechter inaktiviert, ein als „Imprinting“ (Prägung) bezeichnetes Phänomen. Nach der Befruchtung unterdrückt die „geprägte“ Region die Expression von Genen des betreffenden chromosomalen Abschnitts. Einige Gene werden nicht in Proteine übersetzt, sondern die RNA ist selber der Funktionsträger. Darunter befinden sich auch regulatorische Moleküle.

Die Erforschung der Steuerung der Genaktivität ist eine wichtige Aufgabe der genetischen Forschung. Das Projekt zur vollständigen Sequenzierung aller 3,2 Milliarden DNA-Bausteine des menschlichen Genoms (Humangenomprojekt), das im Jahre 1990 vom Department of Energy und den National Institutes of Health der Vereinigten Staaten in Zusammenarbeit mit internationalen Forschungszentren begonnen worden ist, bildet dafür eine wesentliche Grundlage. Die Bezeichnung Humangenomprojekt ist allerdings in gewisser Weise missverständ-

lich, weil es die Existenz eines einzigen menschlichen Genoms impliziert. Tatsächlich ist die DNA-Sequenz durch eine beträchtliche Variabilität gekennzeichnet. Vergleicht man die Genome zweier beliebiger Menschen, so stellt man zwar in etwa 99,9% eine Übereinstimmung der Basenabfolge fest, die verbleibenden 0,1% bedeuten im Durchschnitt immerhin etwa 3 Millionen Sequenzunterschiede. Der größere Teil dieser Unterschiede ist aller Wahrscheinlichkeit nach ohne funktionelle Auswirkungen. Der kleinere Teil wirkt sich jedoch im Phänotyp aus. Diese Unterschiede sind die Basis für den genetischen Anteil an der Variabilität der Menschen, sowohl im Bereich des „Normalen“, z. B. im Hinblick auf Aussehen, Eigenschaften der Persönlichkeit oder Begabung, als auch im Hinblick auf Krankheitsdispositionen. Die Kenntnis der genetischen Variabilität ist von außerordentlicher Bedeutung für die biomedizinische Forschung.

Im Vergleich zum nukleären Genom ist die Variabilität des mitochondrialen Genoms deutlich größer. Dies beruht darauf, dass die mitochondriale DNA im Vergleich zur Kern-DNA einer um den Faktor 10 höheren Mutationsrate unterliegt.

Bestimmte Sequenzwiederholungen im menschlichen Genom (siehe Erklärungsbox) haben in der Humangenetik große Bedeutung wegen ihrer Verwendbarkeit als Orientierungspunkte innerhalb des Genoms. Auch für die Forschung sind sie wegen ihrer Verwendbarkeit als genetische Marker außerordentlich wichtig. Mit Hilfe solcher Marker hat man eine große Zahl von Genen, die in veränderter („mutierter“) Form für erbliche Krankheiten verantwortlich sind, kartiert, bevor ihre Funktion bekannt war. Der amerikanische Humangenetiker Victor McKusick hat das krankheitsrelevante Gesamtwissen mit einem anatomischen Atlas der Krankheiten im menschlichen Genom verglichen („morbid anatomy of the human genome“). In diesem Vergleich kommt die außerordentliche Bedeutung der Genetik für ein Verständnis der Krankheitsursachen zum Ausdruck.

Die Variabilität im menschlichen Genom hat auch große Bedeutung für die Forensik, insbesondere in der Identitätsdiagnostik. Mit Hilfe genetischer Marker kann jeder Mensch von anderen Menschen durch Untersuchung von biologischem Material (z. B. Blut) unterschieden werden.

Erklärungsbox: Variabilität im menschlichen Genom

Der größte Teil der Variabilität im menschlichen Genom lässt sich in zwei Klassen einteilen: Sequenzwiederholungen (repetitive Sequenzen) und Basenaustausche. Die repetitiven Sequenzen machen etwa 55% des Genoms aus.

Die Sequenzwiederholungen lassen sich wiederum in zwei Kategorien unterteilen: **Minisatelliten** (auch VNTR genannt: variable number of tandem repeats) mit Sequenzmotiven einer Länge von 12 bis 500 Basenpaaren und **Mikrosatelliten** (auch STR genannt: short tandem repeats) mit Sequenzmotiven einer Länge von 1 bis 11 Basenpaaren. Die Sequenzmotive können sich mehrfach hintereinander wiederholen. Man spricht daher auch von tandemartig wiederholten DNA-Sequenzen. Die Anzahl der Wiederholungen kann außerordentlich variieren. 70 bis 80% der Menschen tragen an den korrespondierenden (homologen) Stellen ihres Genoms in den Minisatelliten eine unterschiedliche Anzahl von Sequenzwiederholungen, sie sind daher insoweit mischerbig (heterozygot). Die Mikrosatelliten (insbesondere Di- und Trinukleotidrepeats) machen etwa 0,5% des Genoms aus. Es gibt im Genom etwa 80 000 Dinukleotid- und etwa 50 000 bis 60 000 Trinukleotidrepeats. Auch sie zeigen eine außerordentliche Variabilität. Minisatelliten und Mikrosatelliten liegen in der Regel in nicht-kodierenden Abschnitten des Genoms, sie wirken sich nach heutigem Kenntnisstand daher phänotypisch nicht aus. Eine kleine Anzahl von Trinukleotid-Wiederholungen ist dagegen – wenn die Zahl der Wiederholungen einen bestimmten Schwellenwert überschreitet – Ursache verschiedener neurologischer Krankheiten.

Einfache Basenaustausche (**single nucleotide polymorphisms, SNP**) sind im Genom außerordentlich häufig. Man veranschlagt ihre Gesamtzahl auf 11 Millionen, von denen bisher 2,1 Millionen identifiziert sind. Als Polymorphismus wurde ursprünglich ein Genort definiert, an dem mehrere Ausprägungsformen (Allele) mit einer gewissen Häufigkeit in der Bevölkerung vorkommen; dabei muss die Frequenz des selteneren Allels mindestens 1% betragen. Viele SNPs haben keine funktionellen Auswirkungen. Davon abweichend wird der Begriff Polymorphismus heute vielfach auch unabhängig von der Allel-Frequenz für die variablen Stellen im Genom verwendet, die keine phänotypischen Auswirkungen haben. In der internationalen Literatur wird jetzt der Begriff „sequence variation“ bevorzugt. Er wird dann verwendet, wenn an einer DNA-Stelle, unabhängig von der Häufigkeit in der Bevölkerung und den phänotypischen Auswirkungen, zwei oder mehr Allele existieren.

3.3 Genetisch bedingte Krankheiten

Veränderungen im Genom (Mutationen) können funktionelle Konsequenzen haben. Wenn sie nur Körperzellen betreffen (somatische Mutationen), sind Mutationen nicht erblich. Auf diesem Wege entstehen zum Beispiel die meisten Krebserkrankungen. Wenn die Mutationen in allen Körperzellen sowie Keimzellen vorhanden sind (Keimbahnmutationen), sind sie auf die nächste Generation übertragbar. Keimbahnmutationen sind die Ursache der genetisch bedingten Krankheiten.

Auf Grund der Art der Mutation und ihrer funktionellen Auswirkungen lassen sich drei Kategorien genetisch bedingter Krankheiten unterteilen:

- Krankheiten als Folge von Chromosomenaberrationen
- Monogen erbliche Krankheiten
- Genetisch komplexe (multifaktorielle) Krankheiten

Chromosomenaberrationen

Die gesamte DNA ist im Zellkern auf die 2 x 23 Chromosomen einer Zelle verteilt. Prinzipiell gibt es einen Zusammenhang zwischen Chromosomengröße und der Anzahl der darin enthaltenen Gene. Jedoch unterscheiden sich Chromosomen auch in ihrer Gendichte. Jedes Chromosom enthält eine erhebliche Anzahl von Genen. Es ist ein Charakteristikum des Stoffwechsels von Zellen und Geweben, dass seine Regulation ausbalanciert ist. Kommt es zu einem Verlust oder Zugewinn an chromosomalem Material, dann sind davon in der Regel zahlreiche Gene betroffen.

Die Chromosomenstörungen werden eingeteilt in solche, bei denen die *Zahl* der Chromosomen (numerische Chromosomenaberrationen) und solche, bei denen die *Struktur* der Chromosomen (strukturelle Chromosomenaberrationen) verändert ist. Soweit nicht die Geschlechts-Chromosomen betroffen sind, haben numerische Chromosomenstörungen immer phänotypische Auswirkungen, die mit schweren Krankheitsfolgen verbunden sind. Bei numerischen Chromosomenstörungen der Geschlechts-Chromosomen können die phänotypischen Auswirkungen gering sein. Wenn die strukturellen Chromosomenaberrationen mit einem Verlust oder Zugewinn an genetischem Material einhergehen, resultiert ein Ungleichgewicht (Imba-

lance), das meist zu schweren funktionellen Störungen führt. Etwa 0,5% aller Neugeborenen weisen numerische oder strukturelle Chromosomenaberrationen auf, von denen der größere Teil in einer elterlichen Keimzelle neu aufgetreten ist (Neumutation). Chromosomenstörungen führen häufig zu charakteristischen klinischen Erscheinungsbildern; so führt das dreifache Vorkommen des Chromosoms 21 (Trisomie 21) zum Down-Syndrom. Die erhöhte Dosis aller Gene auf Chromosom 21 führt offenbar zu einem relativ einheitlichen Gesamtbild funktioneller Störungen. Daneben gibt es auch strukturelle Chromosomenstörungen (Umlagerungen innerhalb eines Chromosoms oder zwischen zwei Chromosomen), die genetisch balanciert sind und in der Regel keine phänotypischen Auswirkungen haben.

Monogen erbliche Krankheiten

Monogen erbliche Krankheiten kommen durch die Veränderung (Mutation) eines einzigen Gens zustande. Der Katalog von McKusick (OMIM) enthält gegenwärtig über 14 000 Eintragungen. Jede Eintragung weist auf ein monogen erbliches Merkmal hin. Zurzeit sind 1700 monogen erbliche Merkmale molekulargenetisch charakterisiert. Dies betrifft 1336 Gene. Die genetische Diagnostik monogen erblicher Krankheiten ist unabhängig von ihrer Manifestation, ggf. auch schon vorgeburtlich, möglich.

Die große Mehrzahl der monogen erblichen Krankheiten tritt selten auf, es kann dabei aber gravierende Unterschiede zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen geben. Einige monogen erbliche Krankheiten sind dagegen häufig. Etwa 100 Millionen Menschen sind weltweit von bestimmten Störungen der Bildung des roten Blutfarbstoffes Hämoglobin, der Thalassämie (autosomal rezessiv erblich), betroffen; 400 Millionen Menschen haben eine Mutation im Gen der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (X-chromosomal rezessiv erblich), die mit einer reduzierten Enzymaktivität verbunden ist und damit den Stoffwechsel bestimmter chemischer Stoffe, darunter auch Medikamente, beeinträchtigt. Dies kann bei den betreffenden Personen zu eventuell schweren Nebenwirkungen führen. Die große Mehrzahl der Menschen asiatischer oder afrikanischer Herkunft ist von der autosomal rezessiv erblichen Milchzucker-Unverträglichkeit betroffen. Die meisten Menschen mittel- und nordeuropäischer Herkunft sind davon frei.

Eine Mutation führt dann zu einem monogen erblichen Krankheitsbild, wenn eine Funktionsstörung resultiert, die so schwer ist, dass sie vom Organismus nicht kompensiert werden kann. Die Aufklärung der Ursache einer monogen erblichen Krankheit bedeutet daher oft gleichzei-

tig einen Einblick in biologische Grundfunktionen. Monogen erbliche Krankheiten stellen vielfach ein Schlüsselloch dar, das einen Einblick in bislang unverstandene biologische Zusammenhänge erlaubt. Die tierexperimentellen Äquivalente von Patienten mit monogen erblichen Krankheiten sind die gezielt erzeugten „knock-out-Mäuse“. Bei diesen Versuchstieren ist ein Gen mit gentechnischen Methoden ausgeschaltet worden, so dass die Maus eine monogen erbliche Krankheit entwickelt. Knock-out-Mäuse haben große Bedeutung für die Aufklärung von Krankheitsmechanismen. An diesen Tieren können auch neue Verfahren zur Therapie genetischer Krankheiten erprobt werden.

Die Funktionsstörungen können bei monogen erblichen Krankheiten tiefgreifend sein. In diesen Fällen ist die Therapie meist schwierig. Es gibt aber auch monogen erbliche Krankheiten, die in ihrem Krankheitsverlauf beeinflussbar sind. Die Auswirkungen der Milchzucker-Unverträglichkeit lassen sich beispielsweise durch Verzicht auf Milchzucker verhindern.

Jeder Mensch ist heterozygot für mehrere Mutationen, die bei Homozygotie zu einer autosomal rezessiven Krankheit führen. Da keine Krankheitssymptome resultieren, hat man keinen Grund, nach diesen Mutationen zu suchen. Es wäre prinzipiell jedoch möglich, die heterozygot vorliegenden Mutationen bei gesunden Personen mit molekulargenetischen Methoden nachzuweisen.

Erklärungsbox: Monogen erbliche Krankheiten

Abhängig von der Genwirkung treten genetische Krankheiten innerhalb einer Familie bei den Angehörigen entsprechend den Mendelschen Gesetzmäßigkeiten in einem bestimmten Muster auf.

Autosomal dominant erbliche Krankheiten. Die Krankheiten manifestieren sich unabhängig vom Geschlecht bereits dann, wenn nur eine der beiden Genkopien eine Mutation aufweist (deutliche Phänotyp-Abweichung des heterozygoten Zustandes vom Normalen) und der betreffende Genort nicht auf dem X-Chromosom liegt (autosomal). Kinder eines Patienten haben ein Risiko von 50%, die Mutation zu erben. Je schwerer die Auswirkungen der Krankheit in jungem Alter sind, desto unwahrscheinlicher ist es, dass die betreffenden Patienten eigene Kinder haben. Schwere autosomal dominant erbliche Krankheiten mit früher Manifestation beruhen daher meist auf Neumutationen.

Autosomal rezessiv erbliche Krankheiten. Die Krankheiten manifestieren sich unabhängig vom Geschlecht, wenn beide Genkopien eine veränderte Sequenz (Mutation) aufweisen (Homozygotie bei gleichen Mutationen, compound-Heterozygotie bei zwei verschiedenen Mutationen) und der betreffende Genort nicht auf dem X-Chromosom liegt. Beide Eltern sind jeweils heterozygot für die betreffende Mutation, dabei in der Regel gesund. Das statistische Risiko des Auftretens der Krankheit bei ihren Kindern beträgt 25%. Wenn zwei Partner gemeinsame Vorfahren haben, ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens autosomal rezessiv erblicher Krankheiten erhöht. Autosomal rezessive Krankheiten treten unter den Vorfahren der Patienten in der Regel nicht auf, es sei denn in Bevölkerungen mit ausgeprägter Inzucht. Mutationen, die zu autosomal rezessiv erblichen Krankheiten führen, sind in der Bevölkerung relativ häufig (Heterozygoten-Häufigkeiten 1:10 bis 1:100). Neumutationen spielen für die Krankheitsmanifestation keine wesentliche Rolle.

X-chromosomal rezessiv erbliche Krankheiten. Frauen besitzen zwei X-Chromosomen, Männer tragen ein X- und ein Y-Chromosom. X-chromosomal erbliche Krankheiten treten infolge einer Mutation in einem Gen auf, das auf dem X-Chromosom liegt. In der Regel sind nur Angehörige des männlichen Geschlechts betroffen. Heterozygote weibliche Mutationsträger (Konduktorinnen) zeigen allenfalls eine leichte klinische Manifestation, sie erkranken nur ausnahmsweise. Konduktorinnen geben die Mutation durchschnittlich an 50% ihrer Kinder weiter; von ihnen erkranken jedoch nur die Söhne. Bei schweren X-chromosomal rezessiven Krankheiten mit früher Manifestation beruht etwa ein Drittel der Erkrankungen auf Neumutationen.

Mitochondrial vererbte Krankheiten. Die in der mitochondrialen DNA vorhandenen Gene betreffen überwiegend den Energiestoffwechsel. Mutationen in diesen Genen manifestieren sich daher besonders in Geweben mit hohem Energiebedarf wie Gehirn, Muskulatur, Sinnesorgane. Mitochondrial vererbte Krankheiten können Angehörige beider Geschlechter betreffen. Mitochondrien werden in der Regel über die Mutter (maternal) vererbt. Daher ist die maternale Vererbung für diese Krankheiten charakteristisch.

Genetisch komplexe (multifaktorielle) Krankheiten

Viele Krankheiten zeigen in ihrem Auftreten eine gewisse familiäre Häufung, sie folgen jedoch nicht den Mendelschen Gesetzmäßigkeiten. Dies gilt insbesondere für die sogenannten Volkskrankheiten, deren Häufigkeit in der Bevölkerung im Prozentbereich liegt. Dazu gehören zum Beispiel Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Allergien, Epilepsie und viele psychiatri-

sche Krankheiten. Es ist wahrscheinlich, dass diesen Krankheiten vielfach eine genetisch vorgegebene Disposition (Suszeptibilität) zugrunde liegt. Es hängt von Umwelteinflüssen (im weitesten Sinne) oder vom Zusammenspiel verschiedener Gene ab, ob die Disposition in eine Krankheit umschlägt.

Ein traditionelles Verfahren, um die Bedeutung genetischer Faktoren an der Entstehung von Krankheiten abzuschätzen, ist die Zwillingsuntersuchung. Man unterscheidet eineiige Zwillinge, die genetisch identisch sind, und zweieiige Zwillinge, die wie normale Geschwister aufgrund der Abstammung durchschnittlich in der Hälfte der Erbanlagen übereinstimmen. Aus dem Vergleich der Übereinstimmungsraten (Konkordanzraten) bei den beiden Zwillingstypen kann man eine Abschätzung der relativen Bedeutung genetischer und nicht-genetischer Faktoren an der Krankheitsentstehung machen. Das Ausmaß der Nichtübereinstimmung (Diskordanz) bei eineiigen Zwillingen ist zum Beispiel ein Maß für die Bedeutung exogener Krankheitsfaktoren. Die Konkordanzraten eineiiger Zwillinge liegen bei den meisten multifaktoriellen Krankheiten bei 40 bis 60%, bei zweieiigen Zwillingen um 10 bis 15%. Diese Befunde weisen einerseits auf die Wirksamkeit genetischer Faktoren hin; sie zeigen andererseits aber auch, dass es von Umwelteinflüssen abhängen muss, ob sich eine multifaktorielle Krankheit manifestiert.

Die Art der genetischen Disposition für die meisten dieser Krankheiten ist noch sehr schlecht verstanden. Eine Disposition kann auf einem Genotyp beruhen, der nur unter ganz bestimmten Umweltbedingungen zu funktionellen Störungen führt, oder auf der Kombination von zwei oder mehr Genotypen, die sich unabhängig voneinander vererben. Im Unterschied zu den monogen erblichen Krankheiten sind die Genveränderungen, die zu genetisch komplexen Krankheiten disponieren, in der Bevölkerung häufig.

Multifaktorielle Krankheiten sind vielfach therapeutisch gut zu beeinflussen, da sie nicht nur von genetischen, sondern auch von veränderbaren Umweltfaktoren bestimmt sind. Die entsprechenden Medikamente sind bisher allerdings zumeist entwickelt worden, ohne dass klare Vorstellungen über die Krankheitsursachen existierten. Die Aufklärung der genetischen Mechanismen wird daher weitreichende Bedeutung für die Entwicklung neuer Therapien haben. Die therapeutischen Möglichkeiten lassen sich durch die folgende Überlegung illustrieren: Eineiige Zwillinge sind für multifaktoriell erbliche Krankheiten, wie oben dargestellt, häufig im Bereich von 40 bis 60% konkordant. Am Beispiel der Schizophrenie lässt sich realistisch

abschätzen, dass die Aussagekraft molekulargenetischer Befunde beschränkt sein wird. Zwillingsstudien haben ergeben, dass für die Entwicklung dieser psychiatrischen Erkrankung sowohl erbliche wie auch Umweltfaktoren eine wichtige Rolle spielen. Erkrankt einer von zwei eineiigen Zwillingen an Schizophrenie, so beträgt das Krankheitsrisiko für den anderen Zwilling nicht 1%, dies entspricht dem Basisrisiko in der Allgemeinbevölkerung, aber auch nicht 100%, wie es der Fall wäre, wenn diese Krankheit ausschließlich erblich bedingt wäre. Vielmehr erkrankt der zunächst gesunde Zwilling in etwa 50% der Fälle. Die genetische Veranlagung ist also von großer Bedeutung; aber selbst wenn in Zukunft alle Einzelfaktoren bekannt sein sollten (man rechnet hier eher mit einigen Dutzend als wenigen beteiligten Genen), die den erblichen Anteil der Krankheitsentstehung ausmachen, so könnte man eben nicht sagen, ob ein betroffener Mensch erkrankt oder nicht, weil auch nicht genetisch determinierte Einflussgrößen wesentlich zum Entstehungsprozess beitragen. Es muss also exogene Faktoren geben, die entweder das Umschlagen einer genetischen Disposition in eine Krankheit begünstigen oder die davor schützen. Die Umsetzung einer genetischen Disposition ist durch exogene Einflüsse modifizierbar. Wenn man die genauen Zusammenhänge kennen würde, dann sollte sich dieses Wissen therapeutisch nutzen lassen.

Die Aufklärung der Bedeutung von genetischen Risikofaktoren und von Umwelteinflüssen sowie deren Wechselwirkung erfordert die Untersuchung großer Kollektive von Patienten und Normalpersonen bis hin zu epidemiologischen Untersuchungen in der Allgemeinbevölkerung. Hierfür müssen Sammlungen von DNA-Proben entsprechend ausgewählter Personen angelegt werden (siehe Abschnitt 5.5), auf die die Forschung zukünftig zunehmend angewiesen sein wird und die ihr daher zur Verfügung stehen müssen. Ein vertieftes Verständnis für Genotyp-Umwelt-Wechselwirkungen wird auch die Entwicklung neuer Präventionsstrategien möglich machen.

Wenn Mutationen identifiziert sind, die zu einer multifaktoriellen Krankheit disponieren, dann wird der Zusammenhang mit der Krankheit jedoch immer nur eine statistische, das heißt probabilistische Qualität haben, also nur eine Wahrscheinlichkeitsaussage zulassen. Es lässt sich ein „relatives Risiko“ für die Träger der betreffenden Mutation angeben, eine bestimmte Krankheit zu entwickeln. Selbst wenn man alle genetischen Risikofaktoren kennt, die zusammen genommen die genetische Disposition zu einer Krankheit ausmachen, wird die Vorhersagbarkeit der Krankheit maximal die Konkordanzrate eineiiger Zwillinge erreichen können. Es wird also niemals möglich sein, mit genetischen Methoden das Auftreten einer multifakto-

riell erblichen Krankheit definitiv vorherzusagen oder auszuschließen. Die Annahme eines genetischen Determinismus ist deshalb falsch, entsprechende Sorgen sind daher unbegründet.

Noch komplizierter ist die Situation, wenn es um Funktionen des menschlichen Gehirns wie Intelligenz, Kreativität oder sexuelle Präferenz geht. Untersuchungen an Verwandten und insbesondere Zwillingspaaren legen zwar nahe, dass genetische Einflüsse auch hier eine gewisse Rolle spielen und für einen Teil der Unterschiede zwischen verschiedenen Menschen verantwortlich sein können. Es ist aber offen, ob es jemals gelingen wird, derartige Phänotypen eindeutig mit bestimmten Genen zu korrelieren.

4 Genetische Diagnostik in der medizinischen Praxis

4.1 Methoden

Die Diagnose genetisch (mit)bedingter Erkrankungen kann auf verschiedenen Ebenen erfolgen. Hierzu zählen die äußere Betrachtung eines Patienten und die damit verbundene Zuordnung beispielsweise von Fehlbildungen des Skelettsystems oder Hautsymptomen zu einem bestimmten Krankheitsbild. Verschiedene Testverfahren können zur Abklärung einer Verdachtsdiagnose beitragen. Ein Beispiel ist der Einsatz von Farbtafeln zur Diagnose einer X-chromosomal vererbten Rotgrünblindheit. Eine EKG-Untersuchung kann erbliche Formen von Herzrhythmusstörungen (z.B. Long-QT-Syndrom) sichtbar machen. Bildgebende Verfahren wie eine Ultraschalluntersuchung sind in der Lage, pathologische Organstrukturen kenntlich zu machen (z.B. Zystennieren als Ausdruck einer autosomal dominant erblichen polyzystischen Nierenerkrankung). Mittels einer endoskopischen Untersuchung des Dickdarms kann die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) nachgewiesen werden.

Laboruntersuchungen bieten ein Spektrum weiterer diagnostischer Möglichkeiten, wobei unterschiedliche Arten von Untersuchungsmaterial zur Analyse kommen. Biochemische Verfahren erlauben die Untersuchung von Genprodukten, beispielsweise den Nachweis bestimmter Metabolite als Hinweis auf eine erbliche Stoffwechselstörung. Analysen des Erbmaterials selber, das heißt von gesamten Chromosomen, DNA-Abschnitten oder der RNA, können funktionell relevante Abweichungen von der normalen Struktur aufdecken.

Gezielte molekulargenetische Untersuchungen sind für die biomedizinische Grundlagenforschung von großer Bedeutung und spielen eine immer größere Rolle im Rahmen der Diagnostik. Sie gestatten eine bessere Subklassifikation von Krankheitsbildern und eine präzisere Prognosestellung. Darüber hinaus können in Kenntnis der molekularen Pathomechanismen eines Krankheitsbildes neue, auf die individuelle Störung abgestellte Therapiekonzepte entwickelt werden. Methodische Fortschritte wie die Chiptechnologie ermöglichen mit einem einzigen Experiment die Erhebung einer großen Zahl von Daten, für die ansonsten die Durchführung einer Vielzahl von Einzelanalysen notwendig wäre. Im Vergleich zu konventionellen Verfahren werden hierbei aber keine qualitativ anderen Informationen gewonnen.

Erklärungsbox: Diagnostische Chips

Das Prinzip der Chip-Technologie besteht in der engen, geordneten Aufbringung von Molekülen auf eine plane Oberfläche, zum Beispiel Glas. Technische Entwicklungen der letzten Jahre haben es ermöglicht, dass auf einem Chip von 1 cm² Oberfläche mehr als 250 000 verschiedene Oligonukleotide angeordnet sein können. Die Chip-Technologie erlaubt es, Interaktionen zwischen einer großen Zahl von Molekülen wie Nukleinsäuren oder Proteinen parallel zu untersuchen; entsprechend unterscheidet man zwischen DNA-Chips und Protein-Chips. Die auf dem Chip fixierten Moleküle ermöglichen es, aus dem Gemisch in der untersuchten Probe die spezifischen Bindungspartner herauszufinden. Diese Miniaturisierung geht mit einer Automatisierung einher, welche die rasche Auswertung eines hohen Proben-durchsatzes gestattet.

Die vollständige Sequenzierung aller 3,2 Milliarden DNA-Bausteine des menschlichen Genoms markiert eine wesentlich verbesserte Ausgangsposition für die Aufklärung der molekularen Grundlagen von Krankheiten. Allerdings ist man von einem echten Verständnis, das heißt einer wirklichen Entschlüsselung des menschlichen Genoms noch weit entfernt. Abgesehen davon, dass derzeit noch nicht einmal die genaue Zahl der menschlichen Gene ermittelt wurde, sind deren Funktionen und komplexe Interaktionen in verschiedenen Gewebe- und Entwicklungsphasen noch weitgehend unverstanden.

Die Art der zur genetischen Diagnostik eingesetzten Methode bestimmt per se noch nicht deren Eingriffstiefe oder Aussagekraft. Die Diagnose einer Farbfehlsichtigkeit mit molekulargenetischen Verfahren ist nicht grundsätzlich anders zu beurteilen als eine konventionelle Untersuchung mittels Farbtafeln, nur weil der Genotyp anstelle des Phänotyps analysiert wird. Von großer Bedeutung ist vielmehr der Kontext, in dem die genetische Untersuchung durchgeführt wird, ob es beispielsweise um die Differentialdiagnostik einer klinisch manifesten Krankheit, die Disposition für eine im späteren Lebensalter auftretende Erkrankung oder die Abschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit eines Sportlers geht.

4.2 Anwendung und Interpretation genetischer Testverfahren

Bei der Interpretation genetischer Testergebnisse müssen verschiedene Punkte berücksichtigt werden, wie man am Beispiel der monogenen Erbkrankheiten zeigen kann. So können unterschiedliche Veränderungen in einem einzigen Gen jeweils verschiedene Symptome hervorrufen.

- Im CFTR-Gen, das bei Patienten mit Cystischer Fibrose Defekte aufweist, sind über 950 Mutationen bekannt, deren klinische Konsequenz von einer schweren, lebensbegrenzenden Lungenerkrankung über Verdauungsprobleme durch Funktionsverlust der Bauchspeicheldrüse bis zur Infertilität von Männern in Folge einer Anlagestörung der ableitenden Samenwege reicht.
- Eine bestimmte Mutation im Gen für den Rezeptor für einen Wachstumsfaktor (FGF-Rezeptor Typ 3) führt zu einem Minderwuchs mit normaler Lebenserwartung (Achondroplasie), während eine benachbart liegende Mutation in diesem Gen zu einer unmittelbar nach der Geburt tödlich verlaufenden Atemproblematik bei einer Skelettfehlbildung führt (Thanatophore Dysplasie).

Die Aufklärung der Korrelation zwischen spezifischem Genotyp und Phänotyp trägt zur Individualisierung der Medizin bei.

Es können nicht nur unterschiedliche Mutationen in einem Gen verschiedene Krankheitsbilder verursachen, sondern umgekehrt kann auch ein bestimmtes Krankheitsbild durch unterschiedliche Gendefekte hervorgerufen werden. Eine heterogene Krankheitsgruppe dieser Art bildet die Netzhauterkrankung Retinitis pigmentosa, welche über einen fortschreitenden Sehverlust bis zur Erblindung führt. Mutationen in mehreren Dutzend unterschiedlichen Genen können diese Augenkrankheit hervorrufen.

Selbst bei identischer Mutation in einem Gen, beispielsweise bei Mitgliedern einer Familie, kann das Krankheitsbild erheblich variieren. Bei der Neurofibromatose Typ I reichen die möglichen klinischen Befunde von bräunlich pigmentierten Hautarealen über gutartige, aber kosmetisch störende Tumoren aus Bindegewebe und Nervenzellen zu Skelettfehlbildungen oder sogar bösartigen Hirntumoren, ohne dass sich von den Symptomen bei einem betroffenen Familienmitglied auf die eines anderen schließen ließe. Solche Unterschiede beruhen dar-

auf, dass weitere, derzeit noch nicht bekannte Gene den Phänotyp mit beeinflussen. Das heißt, auch monogen erbliche Krankheiten sind in Wirklichkeit komplexer Natur und können von anderen Genen oder auch durch Umwelteinflüsse erheblich moduliert werden.

Zu berücksichtigen ist ferner, dass die Durchschlagskraft (Penetranz) einer dominant vererbten genetischen Störung unterschiedlich ist und nicht immer zur Krankheitsmanifestation führt. Während bei Anlageträgern für eine Chorea Huntington die Krankheit zu 100% im Laufe des Lebens ausbricht, schwankt bei Frauen mit einer erblichen Disposition für Brustkrebs in Folge einer Mutation in einem der BRCA-Gene die Wahrscheinlichkeit der Krebsentstehung je nach Art der Mutation zwischen 25% und 85%; bei männlichen Trägern derselben Mutation ist das Erkrankungsrisiko mit etwa 5% sogar noch niedriger anzusetzen.

Eine Reihe exogener Noxen (z. B. Medikamente) können während einer Schwangerschaft den Embryo schädigen und Krankheitsbilder hervorrufen, deren Symptome mit denjenigen von monogenen Erbkrankheiten übereinstimmen. Derartige Phänokopien sind, sofern die betreffende teratogene Noxe (den Embryo schädigende Substanz) abgesetzt wird, mit keinem erhöhten Wiederholungsrisiko verbunden. Eine Abgrenzung zwischen Umwelteinflüssen und genetischen Ursachen ist hier also von essentieller Bedeutung.

Ist schon der Entstehungsprozess monogen erblicher Krankheiten sehr viel komplexer zu veranschlagen als erwartet, so gilt dies umso mehr für Krankheiten, welche auf eine Vielzahl genetischer Störungen und ihre Wechselwirkung mit Umwelteinflüssen zurückzuführen sind; hierzu zählen viele Volkskrankheiten. Umgekehrt wird immer deutlicher, dass nahezu alle Erkrankungen auch von der genetischen Konstitution des betreffenden Menschen abhängen. Als Beispiel sei die Abwehr von Infektionserregern genannt. Etwa 1% der Menschen in unserer Bevölkerung sind gegenüber AIDS weitgehend resistent, weil sie eine der beiden Andockstellen nicht ausbilden, die das HIV-Virus zum Eindringen in die Wirtszellen benötigt. Ursache ist eine Mutation in einem Chemokinrezeptor-Gen, welche in homozygoter Form vorliegt (CCR5 Δ 32-Allel). Andererseits kann auch die Anfälligkeit und Sterblichkeit gegenüber Infektionskrankheiten wie Tuberkulose oder Streptokokkenpneumonien aus genetischen Gründen erhöht sein.

Eine andere Wechselwirkung, die immer stärker in den Blickpunkt der Medizin rückt, betrifft die Reaktion eines Menschen auf Medikamente, das Gebiet der Pharmakogenetik. Verschie-

dene Komponenten, die chemische Verbindungen erkennen, transportieren oder verstoffwechseln, entscheiden darüber, ob ein bestimmtes Medikament die gewünschte Wirkung erzielt, keinen Effekt zeigt oder tödliche Komplikationen hervorruft. Beispiele sind Varianten des Ryanodinrezeptors, welche unter einer Halothan-Narkose zu einer lebensbedrohlichen Temperaturerhöhung (Maligne Hyperthermie) disponieren können, oder Varianten (sogenannte langsame Metabolisierer) des Enzyms CYP2D6 (Sparteïn/Debrisoquin-Hydroxylase), die zu einem verzögerten Abbau bestimmter Medikamente, darunter Psychopharmaka führen. Infolgedessen kann es zu einer Kumulation des Wirkstoffs und zu Nebenwirkungen kommen.

Kenntnisse über die erbliche Disposition für komplexe Krankheitsbilder unterschiedlicher Organsysteme sind in Folge der Humangenomforschung im raschen Zuwachs begriffen. Beispiele sind die Neigung zur Entwicklung einer entzündlichen Darmerkrankung, dem Morbus Crohn, bei Trägern von Mutationen im NOD2/CARD15-Gen oder die Assoziation von Polymorphismen im ADAM33-Gen mit der Disposition für Asthma bronchiale. Gegenwärtig geht man davon aus, auch die ersten Gene, welche an der Entstehung psychiatrischer Erkrankungen wie der Schizophrenie beteiligt sind, identifiziert zu haben.

Nicht jeder genetische Test hat per se einen medizinischen Bezug. Als Beispiel sei der DNA-Fingerprint (genetischer Fingerabdruck) genannt, der zum Beispiel bei forensischen Untersuchungen eine große Rolle spielt und dessen Anwendung und Qualitätskontrolle zum Teil bereits durch die Strafprozessordnung geregelt ist.

4.3 Formen prädiktiver Diagnostik

Unter prädiktiver Diagnostik versteht man die Möglichkeit, eine Krankheitsdisposition noch *vor* Ausbruch klinischer Symptome zu erkennen oder Aussagen zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Krankheit zu machen. In Abhängigkeit von der Art der Krankheit können prädiktive Aussagen durch einfache klinische Untersuchung, mit Hilfe bildgebender oder biochemischer Verfahren und mit genetischen Methoden gemacht werden. Genetische Methoden haben wegen ihrer universellen Anwendbarkeit dabei die größte Bedeutung. Ist eine genetische Krankheitsdisposition nachgewiesen, so ist über die Manifestation der Erkrankung vielfach nur eine Wahrscheinlichkeitsaussage möglich. Auch der Zeitpunkt des eventuellen späteren Auftretens der Krankheit lässt sich nicht genau aus dem Befund ableiten. Zwischen Test-

ergebnis und ersten Krankheitszeichen können viele Jahre oder sogar Jahrzehnte vergehen. Es kann eine unterschiedlich lange Phase der Unsicherheit bestehen. Andererseits ergeben sich dann aus der prädiktiven Diagnostik Chancen für eine frühzeitige Krankheitserkennung und Therapie oder für das Ergreifen präventiver Maßnahmen. Der Ausschluss eines erhöhten Krankheitsrisikos, das sich zum Beispiel aus einem Familienbefund ableitet, kann eine belastende Situation aufheben. In einer prädiktiven genetischen Diagnostik können aber auch Gefahren durch falsche, widersprüchliche oder unerwünschte Informationen liegen. Deshalb sind an ihre Durchführung, wie unten näher ausgeführt, in jedem Fall besondere Bedingungen zu knüpfen.

Im Gegensatz zu einer verbreiteten Vorstellung gibt es keine Suchverfahren, die pauschal alle genetischen Risiken erfassen. Vielmehr ist jeder Test auf bestimmte Fragestellungen ausgerichtet. Deshalb muss vorher festgestellt werden, welche Person mit welchem Test auf welches Krankheitsrisiko untersucht werden soll. Insofern ist die Auswahl des richtigen Tests entscheidend. Es müssen Anhaltspunkte für ein bestimmtes Krankheitsrisiko bestehen. Dies kann sich zum Beispiel aus der Familienvorgeschichte durch das Auftreten einer Krankheit bei anderen Familienmitgliedern ergeben. Allerdings muss nicht jede genetisch bedingte Krankheit eine familiäre Häufung zeigen.

Es lassen sich mehrere Anwendungsbereiche prädiktiver Diagnostik unterscheiden, für die unterschiedliche Rahmenbedingungen zu beachten sind.

4.3.1 Neugeborenencreening

Ein Beispiel für die Untersuchung einer Gesamtbevölkerung ist das sogenannte Neugeborenencreening auf angeborene Stoffwechselstörungen. Die Einführung einer solchen diagnostischen Maßnahme für alle Neugeborenen eines Landes ist an verschiedene Voraussetzungen geknüpft. Sie kommt nur in Frage, wenn die jeweilige Krankheit unbehandelt schwere Gesundheitsschäden hervorruft und sie andererseits durch den Test noch rechtzeitig vor ihrem Ausbruch erkannt werden kann. Der Test selber muss zuverlässig und hinsichtlich der Kosten vertretbar sein. Von besonderer Bedeutung ist jedoch die Verfügbarkeit einer wirksamen Therapie. Prototyp für eine erfolgreiche präventive Maßnahme ist die Phenylketonurie (PKU), welche unbehandelt zu einer schweren Hirnschädigung führt. Seit Einführung des Neugebo-

renenscreenings vor etwa 30 Jahren konnte dieses Schicksal mehreren Tausend Kindern in Deutschland erspart werden. Die Therapie besteht in einer phenylalaninarmen Diät. Das bei der Diät verwendete Proteinhydrolysat ist jedoch abstoßend im Geschmack, so dass die betroffenen Kinder und Jugendlichen diese Diät so früh wie möglich beenden wollen. Erfolgreich behandelte Erwachsene mit PKU können heute im Gegensatz zu den schwerst geistig behinderten, unbehandelten Patienten eine Familie gründen. Hier ergab sich aber eine überraschende, gravierende Komplikation bei jungen Frauen mit PKU, bei denen man nach Abschluss der Hirnreifung auf eine Fortsetzung der unangenehmen, strengen Diät verzichtet hatte. Die jetzt wieder hohen Phenylalaninspiegel führen im Falle einer Schwangerschaft zu einer erheblichen Schädigung des ungeborenen Kindes; diese teratogene Wirkung der Aminosäure Phenylalanin war bis dahin nicht bekannt gewesen. Das Beispiel zeigt, dass aus der Einführung sinnvoller diagnostischer und therapeutischer Strategien unvorhersehbare Folgeprobleme entstehen können. Deshalb ist es grundsätzlich wichtig, derartige Verfahren auch nach Einführung in die Regelversorgung im Kontext wissenschaftlicher Begleitstudien zu evaluieren.

4.3.2 Pränataldiagnostik (PND) und Präimplantationsdiagnostik (PID)

Grundsätzlich kann eine prädiktive genetische Diagnostik mit den beschriebenen Methoden und Fragestellungen bereits am Ungeborenen durchgeführt werden. Seit den 70er Jahren ist die Untersuchungsmethode an Fetalzellen etabliert, die ab der 14. Schwangerschaftswoche durch eine Fruchtwasserpunktion gewonnen werden. Seit den 80er Jahren kann die genetische Diagnostik bereits in der 10. Schwangerschaftswoche an Plazentazellen (nach sogenannter Chorionzottenbiopsie) erfolgen. Neben diesen auch in Deutschland legalen Verfahren der invasiven Pränataldiagnostik (PND) steht im Ausland seit den 90er Jahren auch die Methode der Präimplantationsdiagnostik (PID) zur Verfügung. Hierbei werden 3 bis 5 Tage alte, in vitro gezeugten Embryonen ein bis zwei Zellen zur genetischen Diagnostik entnommen, durch die befürchtete genetische Krankheitsdispositionen bestätigt oder ausgeschlossen werden können, bevor der Embryo in den Uterus transferiert wird. Die rechtliche und insbesondere die ethische Zulässigkeit dieses in der Bundesrepublik bisher nicht praktizierten Verfahrens werden gegenwärtig hochgradig kontrovers diskutiert, wie dies, allerdings in weitaus geringerem Ausmaß, auch für die ethischen Aspekte der PND der Fall ist (vgl. die Stellungnahme des Nationalen Ethikrats zur PND/PID von Januar 2003). Im Mittelpunkt dieser Debatten stehen Fragen des Embryonenschutzes, der Selektionsproblematik sowie der Indikationsbegrenzung.

Diese spezifischen und komplexen Aspekte würden einer gesonderten Diskussion bedürfen, die im Rahmen dieser Stellungnahme nicht beabsichtigt ist.

4.3.3 Screeningprogramme für autosomal-rezessive Erkrankungen

Ein Weg zur Abklärung eines erhöhten Risikos für die Geburt von Kindern mit autosomal-rezessiven Krankheitsbildern ist die Identifikation von Anlageträgern (Heterozygotentest). Die Anlageträger selber sind in diesen Fällen klinisch gesund; mit einer statistischen Wahrscheinlichkeit von 25% werden zwei Anlageträger aber Kinder zur Welt bringen, die das jeweilige Krankheitsbild zeigen. In manchen Ländern, in denen bestimmte Mutationen gehäuft vorkommen, wird ein Bevölkerungsscreening angeboten, beispielsweise für Anlageträger von Hämoglobinopathien (Thalassämie) in Mittelmeerländern. Durch Inanspruchnahme pränataler Diagnostik oder durch Verzicht auf eigene Kinder bei Paaren mit Risikokonstellation ist es hier zu einem deutlichen Rückgang dieser Krankheit gekommen. Andererseits ergeben sich auch Schwachpunkte eines solchen Heterozygotenscreenings. Das Problem liegt in der Information über den Befund und seine Bewertung. So waren sich einige Jahre nach Befundmitteilung viele Anlageträger für eine Cystische Fibrose nicht mehr über dessen Bedeutung (sie hielten sich etwa für gesundheitlich beeinträchtigt) oder den eigenen Überträgerstatus im Klaren. Zudem ist es problematisch, diese Maßnahmen nur als Formen der Krankheitsprävention zu beschreiben, ohne zu berücksichtigen, dass danach Entscheidungen der Familienplanung getroffen werden – nicht zuletzt Entscheidungen zum Schwangerschaftsabbruch.

Auch bei autosomal rezessiv vererbten Krankheitsdispositionen kann die Penetranz einer Mutation erheblich variieren. Die hereditäre Hämochromatose etwa führt zu einer erhöhten Eisenaufnahme aus der Nahrung. Etwa 8 bis 10% der Mitteleuropäer sind heterozygote Träger einer für diese Erkrankung disponierenden Mutation im HFE-Gen. Die klinischen Symptome sind durch einen progredienten Funktionsverlust verschiedener Organe (Leber, Herz, Bauchspeicheldrüse) infolge einer zunehmenden Eisenüberladung bis hin zu Leberzellkarzinomen bedingt. Über 90% der Patienten mit hereditärer Hämochromatose zeigen eine spezifische HFE-Mutation (C282Y) in homozygoter Form. Andererseits haben Pilotstudien für ein Bevölkerungsscreening ergeben, dass nur 1% aller Menschen mit dieser genetischen Konstellation zum Zeitpunkt der Analyse auch Krankheitssymptome zeigten, und dass das Lebenszeitrisiko für eine klinische Manifestation bei ihnen allenfalls 10 bis 40% beträgt. Andere Gene,

die den Eisenstoffwechsel steuern, modifizieren die Penetranz von HFE-Mutationen ebenso wie exogene Faktoren, die protektiv (zum Beispiel chronischer Blutverlust infolge der Menstruation bei Frauen) oder negativ (durch Alkoholkonsum) wirken können. Obwohl für die hereditäre Hämochromatose eine einfache und effektive Prophylaxe der Organschäden durch regelmäßigen Aderlass existiert, sind auf Grund der geringen, individuell nicht sicher abschätzbaren Penetranz der HFE-Mutationen derzeit weitere Untersuchungen im Hinblick auf den Nutzen eines umfassenden genetischen Screeningprogramms erforderlich.

Ähnliche Überlegungen gelten auch für die in Europa mit einer Prävalenz von 1 bis 5% häufigen Mutation im Faktor V-Gen (Faktor V-Leiden), die für Venenthrombosen und deren Folgekomplikationen wie Embolien disponiert. Auch in diesem Fall beeinflussen die Aktivitäten anderer Gerinnungsfaktoren sowie exogene Risikofaktoren (zum Beispiel Einnahme von oralen Kontrazeptiva) die klinische Manifestation dieser genetischen Disposition.

4.3.4 Prädiktive Diagnostik spätmanifestierender Erkrankungen

Die prädiktive genetische Diagnostik spätmanifestierender Erkrankungen, wie zum Beispiel der Chorea Huntington oder anderer erblicher, neurodegenerativer Krankheiten, führen zu besonderen Problemen. Die Chorea Huntington bricht meist im 4. Lebensjahrzehnt aus und führt über etwa 15 Jahre zum Persönlichkeitsverlust und Tod. Häufig treten die ersten Symptome also auf, wenn die Patienten schon Kinder haben, für die ein Risiko von 50% besteht, ebenfalls Mutationsträger zu sein und dann fast unausweichlich zu erkranken. Derzeit existiert keine kausale Therapie. Es gibt gut nachvollziehbare Argumente für und gegen eine Testung; die Entscheidung kann jedes Mitglied einer betroffenen Familie nur für sich selbst treffen. Wichtig ist es aber, sicherzustellen, dass der Einzelne die Tragweite seiner Entscheidung überblickt. Es gilt zu bedenken, dass das Recht auf Wissen, wie das Recht auf Nichtwissen, nicht nur in Bezug auf die eigene Person gegeneinander abgewogen werden muss; ein Testergebnis kann auch Implikationen für andere Familienangehörige haben, die eventuell eine andere Einstellung zu diesem diagnostischen Verfahren haben. Auf die Möglichkeit paradoxer Reaktionen nach Befundmitteilung muss hingewiesen werden. So können zum Beispiel depressive Verstimmungen angesichts eines eigenen unauffälligen Befundes – etwa auf Grund von Schuldgefühlen gegenüber betroffenen Familienmitgliedern – auftreten. Angesprochen werden sollten auch Lebensbereiche jenseits des unmittelbar medizinischen Kontextes, wie

etwa der Zeitpunkt zum Abschluss einer Lebensversicherung. Wichtig ist also die Einbettung der genetischen Diagnostik in ein umfassendes Beratungs- und Betreuungskonzept vor und nach der eigentlichen Testphase.

Ein anderer Bereich, in dem die prädiktive Diagnostik eine zunehmende Rolle spielt, ist die Onkologie. Man geht davon aus, dass 10 bis 15% aller Krebserkrankungen eine erbliche Tumordisposition zu Grunde liegt; zahlreiche der hierfür verantwortlichen Gene sind bereits bekannt. Eine im Vergleich zur Chorea Huntington unterschiedliche Sachlage ergibt sich daraus, dass für einige dieser Krankheitsbilder erfolgreiche Konzepte für die Prävention der jeweiligen Krebserkrankung bestehen, meist durch chirurgische Maßnahmen. So wird bei familiären Formen des Schilddrüsenkarzinoms die prophylaktische Entfernung der Schilddrüse empfohlen; bei einer Form von erblichem Darmkrebs (FAP) hat sich die Entfernung des gesamten Dickdarms unter Erhalt der Kontinenz bewährt. Diese Beispiele belegen einen positiven Aspekt der prädiktiven Diagnostik für die Krebsprävention eines betroffenen Anlageträgers.

Während Anlageträger für die FAP ähnlich wie bei Chorea Huntington ein Risiko von nahezu 100% für die Krankheitsmanifestation besitzen, lässt der Nachweis einer Mutation in den mit erblichem Brustkrebs assoziierten BRCA-Genen keinen sicheren Krankheitsausbruch prognostizieren. Je nach Mutation schwankt das Risiko zwischen 25% und 85%, wobei derzeit für die meisten bisher bekannten Mutationen eine präzise Genotyp-Phänotyp-Korrelation und Risikoeingrenzung nicht möglich ist. Zudem sind die Optionen für eine Prävention oder Früherkennung des Brustkrebses wie bildgebende Verfahren, medikamentöse Prophylaxe und chirurgische Intervention noch nicht abschließend klinisch evaluiert. Über diesen Sachstand muss vor einer molekulargenetischen Untersuchung informiert werden.

4.3.5 Life-style-Tests

Zukünftig mögen sich Anwendungsgebiete prädiktiver Diagnostik ergeben, die am Übergang von Krankheitsbezug und Bedeutung für die Lebensgestaltung (life style) stehen. Ein Beispiel betrifft einen Polymorphismus im ACE-Gen (Angiotensin-converting enzyme), bei dem bestimmte Genotypen mit einer überdurchschnittlichen körperlichen Leistungsfähigkeit assoziiert wurden. Sollte sich herausstellen, dass bei der Interpretation derartiger Testergebnisse

individuelle medizinische Aspekte berücksichtigt werden müssen, sollten auch derartige Tests von einem Arzt veranlasst werden.

4.4 Qualitätssicherung genetischer Testverfahren

Es gibt eine Vielzahl von genetischen Testverfahren. Sie unterscheiden sich bezüglich ihrer Ziele, Genauigkeit, Aussagekraft, Anwendungsmöglichkeiten, Zuverlässigkeit und Aufwand. Genetische Tests werden in Laboratorien von Kliniken, einigen Arztpraxen sowie Firmen und anderen Laboreinrichtungen durchgeführt. Die Vielfalt der Anbieter und das breite Spektrum genetischer Testverfahren machen die Situation unübersichtlich. Jedes Laboratorium, das genetische Tests anbietet, kann wegen der Komplexität der Untersuchungen nur eine begrenzte Zahl von Testverfahren bereithalten. Durch diese Beschränkung auf bestimmte seltene Krankheiten wird auch die Expertise für die Diagnostik und Befundinterpretation gewährleistet. Genetische Tests und die sie ausführenden Laboratorien müssen den jeweils gültigen professionellen Standards genügen (zum Beispiel Ringversuche mit Sanktionsmöglichkeit).

4.5 Genetische Beratung

Die genetische Beratung ist eine ärztliche Aufgabe. Sie muss ratsuchende Patienten oder Familienmitglieder über das mögliche Vorliegen einer genetisch bedingten Krankheit, die diagnostischen Möglichkeiten, die biologischen Grundlagen der Vererbung und gegebenenfalls über ein besonderes genetisches Risiko innerhalb der Familie informieren. Der beratende Arzt muss der untersuchten Person die Bedeutung eines genetischen Tests verständlich erklären. Auf bestehende Unsicherheiten bei der Ergebnisinterpretation oder der Prognose von Folgen muss ausdrücklich hingewiesen werden. Darüber hinaus ist es erforderlich, dass der untersuchten Person und ggf. der Familie eine Hilfestellung beim Umgang mit dem Testergebnis und dessen Folgen gegeben wird. Diese Informationen sollen eigene Entscheidungen der Ratsuchenden vorbereiten, etwa über die Familienplanung oder die Möglichkeiten zukünftiger Behandlung und Betreuung. Genetische Beratung setzt daher umfassende Kenntnisse in der theoretischen und klinischen Humangenetik und hohe Kompetenz in der individuellen Gesprächsführung voraus, die im Rahmen der Weiterbildung zum Facharzt für Humangenetik

erworben werden. Dies muss bei Anwendung und der Einführung neuer Testverfahren beachtet werden.

Bisher ist in Deutschland die prädiktive Diagnostik durch freiwillige Selbstbeschränkung aller Beteiligten weitestgehend im medizinischen Kontext verankert. Hierzu hat besonders die Bundesärztekammer über die Weiterbildungsordnung und über entsprechende Richtlinien zur Qualitätssicherung einen raschen und wichtigen Beitrag geleistet. Besonders erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang die Richtlinie zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen, die international erstmalig die gesamte Ärzteschaft eines Landes auf ein interdisziplinäres Betreuungskonzept verpflichtet. Zugrunde liegt die Erkenntnis, dass kein Arzt allein in der Lage ist, sämtliche Aspekte prädiktiver Diagnostik adäquat zu vermitteln. Eine Analyse der Veranlassung und Interpretation des Gentests für familiäre adenomatöse Polyposis hat beispielsweise in den USA gravierende Fehlerquoten ergeben. In etwa einem Drittel der Fälle waren die Ärzte, welche den Test veranlasst hatten, nicht in der Lage, das Ergebnis richtig zu interpretieren. Deshalb müssen Organspezialisten, Humangenetiker und gegebenenfalls Psychotherapeuten jeweils wichtige Beiträge zur erforderlichen ganzheitlichen Betreuung des Patienten leisten.

Auf der anderen Seite bieten auch in Deutschland immer häufiger kommerzielle Laboratorien Gentests an, die einer seriösen Grundlage entbehren. Pauschal wird hierbei etwa für Gentests für ein Anti-Aging-Risikoprofil, für Dispositionen zu Bluthochdruck, Fettsucht, Parodontitis, Osteoporose oder zur Drogenabhängigkeit geworben, denen es an einer ausgereiften wissenschaftlichen und klinischen Basis mangelt. Bedenklich ist ferner, dass für einige Indikationen, wie etwa den Nachweis einer erblichen Disposition für Brustkrebs, nur eine beschränkte Zahl möglicher Mutationen in den BRCA-Genen analysiert wird, ohne dass der damit verbundene Verlust an Aussagequalität mitgeteilt wird. Häufig wird diese Art des diagnostischen Angebots weder an eine individuelle Indikationsstellung noch an eine adäquate Beratung geknüpft. Zunehmend werden prädiktive Gentests und Beratungen (losgelöst von medizinischem Kontext) auch über das Internet angeboten.

Diese Entwicklungen werden sich durch die Einführung von DNA-Chips (siehe Abschnitt 4.1) noch verstärken. Bisher wird eine genetische Untersuchung von einem individuell ermittelten und begründeten Verdacht auf das Vorliegen einer bestimmten Krankheitsdisposition abhängig gemacht. Dieses Prinzip würde durch die Verwendung eines DNA-Chips, der eine

Überprüfung des Mutationsstatus der häufigsten monogen erblichen Krankheiten ermöglicht, zwangsläufig außer Kraft gesetzt. Denn eine adäquate Darstellung der vielen individuellen Komponenten, die sich mit jedem der Krankheitsbilder verbinden, könnte gar nicht gewährleistet werden.

Die im folgenden Kapitel anzustellenden ethischen und rechtlichen Überlegungen zur angemessenen Handhabung prädiktiver genetischer Diagnostik werden auf diese Aspekte näher eingehen.

5 Ethische und rechtliche Aspekte

5.1 Einleitung

Nach der Entzifferung der Sequenz des menschlichen Genoms richtet sich das Interesse der Forschung auf den Zusammenhang zwischen genetischer Veranlagung einerseits und der Entstehung, dem Verlauf und der Beeinflussbarkeit von Krankheiten andererseits. Das daraus resultierende Wissen, welches rasant wächst, hat für die Menschen ein zweifellos hohes Nutzenpotenzial, birgt aber auch erhebliche Schadensmöglichkeiten. Daher ist die Humangenomforschung international von Anfang an ethisch, rechtlich und sozialwissenschaftlich begleitet worden. Dabei geht es um die Bestimmung und Bewertung möglicher Risiken, Belastungen oder Ungerechtigkeiten und die dadurch erforderlichen Reglementierungen.

5.2 Besonderheiten genetischen Wissens

In der vorangehenden Darstellung ist deutlich geworden, dass vier verschiedene Aspekte den individuellen und gesellschaftlichen Umgang mit dem wachsenden genetischen Wissen besonders schwierig machen können:

(1) Genetisches Wissen erlaubt nur eingeschränkte Vorhersagen im Hinblick auf Krankheit, Gesundheit oder besondere Fähigkeiten. Tests, mit denen die Veranlagung für eine bestimmte Krankheit festgestellt werden kann, dienen entweder der Diagnose bei schon bestehenden Symptomen oder aber der Vorhersage künftiger Erkrankung. Angesichts der multifaktoriellen Verursachung vieler Krankheiten und angesichts ihrer häufig sehr unterschiedlichen Schweregrade sind diese Vorhersagen überwiegend Risikoprognosen – oft ohne das Risiko exakt quantifizieren und den Schweregrad qualifizieren zu können. Diese Zusammenhänge sind schon grundsätzlich und erst recht im Detail komplex und keineswegs allgemein bekannt.

(2) So wie auch andere Bereiche medizinischen Wissens sind heutige genetische Kenntnisse zu einem großen Teil eher diagnose- als therapiebezogen. Auf absehbare Zeit wird das Wissen um genetische Krankheitsverursachung viel größer sein als dasjenige darüber, wie der Ausbruch dieser Krankheiten zu verhindern ist oder wie sie geheilt werden können. Immer

dort, wo dieses Wissen auseinander klafft, können prädiktive Tests Krankheit, Leiden oder Funktionseinbußen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit, das heißt probabilistisch vorher-sagen, ohne die Mittel ihrer therapeutischen Bewältigung gleichermaßen mit an die Hand zu geben. Diese Diskrepanz kann für Betroffene ein hohes Belastungs- und Beunruhigungspo-tenzial beinhalten.

(3) Wissen über die genetische Konstitution einer Person ist in dem Sinne überindividuell, als es Rückschlüsse auch auf die Veranlagung von Verwandten zulässt. Damit lassen sich die Kontrolle und der Zugang zu genetischen Daten nicht so individualisieren wie bei „herkömm-lichen“ Krankheitsdaten. Allerdings gibt es einen fließenden Übergang. Auch phänotypische Krankheitsdaten erlauben immer dann Rückschlüsse auf Veranlagung und Gesundheit Ver-wandter, wenn bekannt ist, dass sie genetisch (mit)verursacht sind. Zwar waren derartige Rückschlüsse auch früher aufgrund der Familienanamnese in bestimmtem Umfang möglich; jedoch werden solche Fälle mit dem wachsenden genetischen Wissen häufiger und die ge-wonnenen Informationen präziser.

(4) Die genetischen Merkmale eines Individuums sind – ebenso wie etliche andere medizini-sche Daten – zum Teil auch für Dritte von Bedeutung, die damit kein eigenes Krankheits-oder Gesundheitsinteresse verfolgen, sondern als Arbeit- oder Versicherungsgeber am Befin-den und an der Funktionstüchtigkeit des Getesteten interessiert sind.

Wenn man ferner berücksichtigt, dass manche genetischen Daten den Getesteten Hinweise auf ihre Lebensdauer und -qualität geben und darüber hinaus Fragen der Partnerwahl und der Fortpflanzung tangieren können, dann wird deutlich, dass die Humangenetik erhebliche neue Herausforderungen an Medizinethik und –recht stellt.

5.3 Ethische und rechtliche Prinzipien

Neu an diesen Herausforderungen sind nicht so sehr die aufgeworfenen Grundfragen als vielmehr die erforderlichen konkreten Einschätzungen, Abwägungen und sozialen Lösungen. Hier sind ethische Sensibilität, gesetzgeberische Weitsicht und soziale Verantwortung erfor-derlich.

Das erste in diesem Zusammenhang relevante Grundprinzip ist dasjenige des **Respekts vor individueller Selbstbestimmung**. Entscheidungshoheit in Fragen der eigenen Lebensgestaltung und -führung gilt in unserer Kultur, Ethik und Verfassung als ein hoher Wert. Solange sie nicht die Interessen und Rechte anderer Personen verletzt, verdient individuelle Selbstbestimmung Achtung, Schutz und Beförderung – als Eigenwert, als Ausdruck der Menschenwürde, als Weg zur Realisierung persönlichen Wohlbefindens und persönlicher Wertvorstellungen. Darin treffen sich der politische Liberalismus, die Wertordnung unserer Verfassung und die Ethik seit der Aufklärung.

Von daher ist auch für den Umgang mit genetischen Tests und Daten zu gewährleisten, dass Individuen persönlich darüber entscheiden können, was sie bezogen auf die eigene genetische Konstitution testen lassen, wissen wollen, weitergeben – und was nicht. Denn da die Kenntnis der eigenen genetischen Konstitution Handlungsmöglichkeiten nicht nur erweitern, sondern auch zerstören kann, muss jede Person die Möglichkeit haben, die Unbestimmtheit und Offenheit ihrer eigenen Zukunft deren Berechenbarkeit vorzuziehen. Allerdings ist es mit dem bloßen Respekt vor diesbezüglichen Entscheidungen – in Anerkennung des „Rechts auf Wissen“ und des komplementären „Rechts auf Nichtwissen“ – nicht getan. Recht und Ethik haben vielmehr dafür Sorge zu tragen, dass diese Entscheidungen *informiert* getroffen werden können, dass Betroffene die Aussagekraft und die Grenzen, den konkreten Nutzen und das Belastungspotenzial prädiktiver Tests wirklich verstehen. Öffentliche Aufklärung, kompetente genetische Beratung und das Angebot psychosozialer Betreuung sind hier die grundsätzlich erforderlichen Maßnahmen.

Das zweite relevante ethische Grundprinzip ist dasjenige der **Fürsorge und Schadensvermeidung**. Offensichtlich besteht die wesentliche Legitimation für medizinische Forschung und Versorgung darin, das Wohlergehen von Patienten zu befördern, Krankheiten, Leiden und Beeinträchtigungen zu lindern – soweit die Betroffenen selbst dies wünschen. Auch bei genetischem Wissen richten sich, wie oben dargelegt, die Hoffnungen darauf, mit seiner Hilfe präventiv oder therapeutisch tätig werden zu können. Betroffene sollen Früherkennungsmaßnahmen ergreifen und Risiken vermeiden können, die zum Ausbruch genetisch (mit)bedingter Krankheiten führen würden; Ärzte sollen Therapien unter Berücksichtigung der genetischen Ausstattung ihrer Patienten stärker individualisiert anwenden können. Dies ist, wie in Abschnitt 4.3.5 ausgeführt, in Einzelfällen bereits Realität (etwa bei hereditären Tumordispositionen).

Andererseits besteht der Nutzen einiger prädiktiver Tests wie dargelegt bisher nur darin, sich auf ein Krankheitsrisiko einzustellen und es lebensplanerisch zu berücksichtigen. Demgegenüber stehen diverse Schadenspotenziale: Die individuelle Beunruhigung und Belastung durch erhaltenes prädiktives Wissen kann sehr groß sein. Schon das Wissen über bloße Testmöglichkeiten kann erhebliche Entscheidungslasten nach sich ziehen. Eine Fixierung der Menschen auf immer mehr Risikoausschluss könnte ihre Lebensfreude nachhaltig beeinträchtigen. Genetische Daten bergen, wenn sie in die Hände Dritter gelangen, Diskriminierungspotenziale. Und schließlich können Testergebnisse das Wohlergehen und das Selbstbestimmungsrecht Verwandter beeinträchtigen, indem diese belastende oder ungewünschte Informationen über ihre eigene Veranlagung erhalten.

Das dritte relevante Grundprinzip ist dasjenige der **sozialen Gerechtigkeit**. In dieser Hinsicht werfen genetische Testmöglichkeiten vor allem Fragen der Benachteiligung auf. Diese betreffen etwa den Bereich der Kranken- und Lebensversicherungen. Hier stellen uns die genetischen Fortschritte vor die Notwendigkeit, Fragen der Zugangsgerechtigkeit, des Risikoausgleichs und der genetischen Diskriminierung neu zu überdenken. Ähnliches gilt für den Arbeitsplatz: So sehr hier ein individualisierter Schutz, der sich an den genetischen Risiken der Arbeitnehmer ausrichtet, in deren persönlichem Interesse liegt, so nahe liegt doch auch die problematische Möglichkeit einer Arbeitnehmersauswahl nach genetischen Gesichtspunkten.

Andere Gerechtigkeitsfragen stellen sich im Zusammenhang mit den Grenzen der Kostenübernahme für genetische Tests. Bisher tragen die Krankenkassen die Aufwendungen für Gentests auf monogene Krankheiten und auf Chromosomenstörungen. Für multifaktorielle Krankheiten und gar für Life-style-Tests wird das aber neu und differenziert zu überlegen sein. Antworten lassen sich hier nur im Zusammenhang mit den komplexen Überlegungen zur generellen Zugangsberechtigung im Gesundheitswesen finden und können im Rahmen dieser Stellungnahme nicht weiter verfolgt werden.

Aus den vorangehend erörterten (rechts)ethischen Überlegungen ergeben sich eine Reihe von Konsequenzen für einen angemessenen Umgang mit genetischen Tests und ihren Ergebnissen, die im folgenden ausgeführt werden.

5.4 Schadensvermeidung und Sicherung von persönlicher Autonomie im Umgang mit genetischen Daten

5.4.1 Tests an Einwilligungsunfähigen

Prädiktive genetische Tests an einem Einwilligungsunfähigen dürfen mit Zustimmung seines gesetzlichen Vertreters nur dann durchgeführt werden, wenn diese Tests seinen eigenen nicht aufschiebbaren gesundheitlichen Interessen dienen. In einem solchen Fall ist neben dem gesetzlichen Vertreter auch der Einwilligungsunfähige seinem Verständnis entsprechend aufzuklären. Das Kriterium der unaufschiebbaren eigenen Interessendienlichkeit ist jedenfalls nur dann erfüllt, wenn ohne die Testergebnisse wichtige Maßnahmen zur Verhinderung einer späteren Krankheit unterbleiben würden (zum Beispiel bei familiären Formen des Schilddrüsen- oder Darmkrebses).

Insbesondere bei Minderjährigen oder anderen nur vorübergehend Einwilligungsunfähigen darf der bloße Wunsch Dritter (etwa der Eltern), zukünftig relevante Kenntnisse über die genetische Konstitution des Betroffenen zu erhalten, als Grund für einen Test keine Rolle spielen. Ethisch ist dabei von Bedeutung, dass ein mögliches späteres Interesse, die eigene genetische Ausstattung *nicht* zu kennen, unter Umständen irreversibel durchkreuzt würde.

5.4.2 Arztvorbehalt

Die geschilderten steigenden Möglichkeiten der genetischen Diagnostik setzen neue Angebots- und Nachfragemechanismen in Gang, deren Größenordnung sich kaum prognostizieren lässt. Offenkundig jedenfalls ist, dass Tests auch zunehmend auf dem privaten nicht-medizinischen Markt angeboten werden. Mit Blick auf diesen stellt sich die Frage, ob und in welchem Maße genetische Diagnostik Ärzten vorbehalten sein sollte (vgl. hierzu auch die Ausführungen in Abschnitt 4.5).

Auf den ersten Blick erscheint eine derartige Barriere gegenüber der Entstehung eines „freien Testmarkts“ als Einschränkung der Autonomie nicht nur der Testanbieter, sondern auch der nachfragenden Patienten bzw. Klienten, die anderenfalls selbst bestimmen könnten, ob sie

sich mit ihrem Testwunsch an einen ärztlichen oder nicht-ärztlichen Anbieter wenden. Doch auf den zweiten Blick dient – umgekehrt – ein gesetzlich verfügbarer Arztvorbehalt nicht nur dem Wohlergehen der Bürger, sondern auch den Bedingungen ihrer Selbstbestimmung.

Um sich selbstbestimmt für oder gegen einen Test entscheiden zu können, muss man die Chancen und Risiken des Verfahrens bzw. die Aussagekraft und die individuellen Konsequenzen möglicher Ergebnisse wirklich beurteilen können. In aller Regel wird ein solches Verständnis nur im individuellen Beratungsgespräch mit einem Experten oder einem interdisziplinär zusammengesetzten Beratungsteam zu erzielen sein, weil dabei theoretische, klinische und psychologische Erfahrungen zum Tragen kommen müssen, deren Inanspruchnahme jedem Betroffenen angeboten werden sollte. Insbesondere muss hierbei auch ermöglicht werden, dass der Betroffene am Ende von seinem „Recht auf Nichtwissen“ Gebrauch machen kann. Weder dürfen andere Personen ohne weiteres – wenn auch vielleicht in guter Absicht – unterstellen, der Betroffene wolle die Informationen nicht erhalten, noch kann dies aus dem Nichtwissenwollen vieler anderer Menschen geschlossen werden. Ein Recht auf Nichtwissen in einer konkreten Situation geltend zu machen, erfordert daher Anzeichen für einen entsprechenden Abwehrwillen des Betroffenen. Dafür muss dieser wenigstens eine Grundinformation darüber haben, was er genauer wissen könnte. Die zur Wahrnehmung des Rechts auf Nichtwissen erforderliche Grundinformation muss der betreffenden Person behutsam und gegebenenfalls schrittweise vermittelt werden. Denn eine umfassende Wissensvermittlung könnte hier bereits das Recht auf Nichtwissen, das der Betreffende vielleicht hätte in Anspruch nehmen wollen, verletzen. Diesen Schwierigkeiten können am ehesten entsprechend ausgebildete Ärzte gerecht werden, die dafür neben umfassenden medizinischen Kenntnissen auch Erfahrung und Kompetenz im Führen individualisierter Aufklärungsgespräche haben. Beratung und Zustimmung sind, in Einklang mit den in medizinischer Praxis wie Forschung etablierten Einwilligungsvorschriften, schriftlich zu dokumentieren.

Auch das Resultat einer durchgeführten Analyse sollte wiederum mit einem kompetenten Arzt erörtert werden. Nicht nur könnte das getestete Individuum auch jetzt noch von seinem Recht auf Nichtwissen Gebrauch machen wollen. Vielmehr benötigen auch diejenigen, die das Testergebnis wissen und verstehen wollen, dafür in aller Regel fachkompetente Beratung. Um als Laie die Bedeutung und Tragweite eines Testergebnisses zu verstehen und – wiederum selbstbestimmt – Schlussfolgerungen daraus zu ziehen, bedarf es eines Experten, der dem Betroffenen im individuellen Gespräch und eingehend die Besonderheiten des Einzelfalls

verständlich macht, was das Testergebnis für ihn und seine persönliche Lebensführung bedeuten kann (auch gegebenenfalls im Hinblick auf die nur beschränkte Aussagekraft entsprechender Ergebnisse). Überdies sollte dem Getesteten ein schriftlicher Bericht über Ergebnis und Tragweite seines Befundes übergeben werden.

Nur durch eine Trias „Beratung – Diagnostik – Beratung“ kann also im Regelfall sichergestellt werden, dass der Betroffene hinreichend informiert wird und seine – durch eine genetische Analyse möglicherweise erheblich tangierten – persönlichen Belange informiert und eigenverantwortlich wahren kann. Mit gleicher Zielrichtung verlangt die Menschenrechtskonvention zur Biomedizin des Europarates denn auch zu Recht, dass prädiktive genetische Tests „nur unter der Voraussetzung einer angemessenen genetischen Beratung vorgenommen werden“ dürfen.

Genetische Analysen an Beratungen und beide an ärztliche Expertise zu binden, würde nicht nur auf die geschilderte Weise die Autonomie der untersuchten Person schützen. Vielmehr würde auch die Verantwortung für Indikationsstellung und Qualitätssicherung prädiktiver Tests dem ärztlichen Berufsstand überantwortet. In jedem individuellen Fall müsste ein medizinisch vertretbarer Grund für die Durchführung des Gentests bestehen, womit zugleich eine genetische Diagnostik nach primär kommerziellen Gesichtspunkten unterbunden würde. Vor diesem Hintergrund wäre der Arztvorbehalt durch eine Verschreibungspflicht für genetische Test-Kits zu ergänzen.

Darüber hinaus würde eine Einbettung der Genanalysen in das gesellschaftlich etablierte System der medizinischen Versorgung mit seinen anerkannten Prinzipien und berufsrechtlichen Regelungen den betroffenen Individuen dadurch Schutz bieten, dass die Verfahren unter die Erfordernisse einer fortlaufenden Qualitätssicherung, Untersucherintegrität, Schweigepflicht und Datenschutz gestellt würden. Diese Überlegungen betreffen nicht nur solche Tests, die unmittelbar auf die Feststellung von Krankheitsveranlagungen gerichtet sind, sondern auch solche mit einer nur mittelbaren möglichen Bedeutung für die Gesundheit des Getesteten.

Das geltende Recht, das den vorgeschlagenen Arztvorbehalt (noch) nicht anerkennt, bietet keine hinreichende Gewähr für eine qualifizierte, die Rechte der Betroffenen ausreichend wahrende Durchführung genetischer Diagnostik. Zwar fällt genetische Diagnostik in Teilbereichen unter das Heilpraktikergesetz, aber die nach diesem Gesetz erforderliche Erlaubnis

sichert nicht jenes Niveau an umfassender Qualität und Rechtssicherheit, wie es durch einen vom Gesetzgeber einzuführenden Arztvorbehalt, flankiert durch eine Verschreibungspflicht, herbeigeführt werden sollte.

5.4.3 Sicherung der Qualität genetischer Testverfahren

Gendiagnostika, einschließlich entsprechender Test-Kits, stellen Medizinprodukte dar und fallen als solche unter die europäische Richtlinie vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika, das Medizinproduktegesetz und die dieses Gesetz ergänzenden Verordnungen. Die einschlägigen Vorschriften sind bisher jedoch nicht konkret genug auf Gendiagnostika mit ihren besonderen Qualitätsanforderungen ausgerichtet. Gleiches gilt für die sachgerechte *Handhabung* von Medizinprodukten und dabei auch von Gendiagnostika; nur sehr pauschal verlangt § 2 Abs. 2 der Medizinprodukte-Betreiberverordnung, dass Medizinprodukte nur von Personen errichtet, betrieben, angewendet und in Stand gehalten werden dürfen, die die dafür erforderliche Ausbildung oder Kenntnis und Erfahrung besitzen. Und schließlich enthalten auch die Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien, auf die § 4 a Abs. 1 der Medizinprodukte-Betreiberverordnung verweist, bisher keine spezifischen Regeln für zytogenetische oder molekulargenetische Untersuchungen. Insofern besteht auf dem Gebiet der Qualitätssicherung genetischer Testverfahren noch erheblicher Konkretisierungsbedarf.

5.4.4 Datenschutz und Schweigepflicht

Wie auch bei der Erhebung, Speicherung und Verwendung anderer persönlicher Daten muss man in der Genetik zwischen (1) anonymisierten, (2) pseudonymisierten (oder „kodierten“) und (3) personenbezogenen (nämlich einer bestimmten oder bestimmbarer Person zuzuordnenden) Daten unterscheiden. Im ersten Fall ist die Verbindung zwischen Individuum und zugehörigen Daten gar nicht oder nur mit außerordentlichem Zusatzaufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft herzustellen. Hingegen werden bei der Pseudonymisierung der Name und andere Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen ersetzt und damit unkenntlich gemacht. Auf diese Weise kann die Identifizierung des Betroffenen praktisch nur über einen Schlüssel (eine Referenzliste) vorgenommen werden.

Wenn genetische Daten ohnehin schon anonym vorliegen oder aber absichtlich anonymisiert werden, können sie kaum missbräuchlich verwendet werden. In der medizinischen Forschung kommt es aber häufig gerade darauf an, den Personenbezug herstellen zu können.

Die Handhabung solcher personenbezogener (genetischer) Daten unterliegt den rechtlichen Bestimmungen der allgemeinen und bereichsspezifischen Datenschutzgesetze, die allerdings von Bundesland zu Bundesland geringfügig variieren. Hinzu tritt die ärztliche Schweigepflicht, die ebenso wie der Datenschutz einer freien Informationsweitergabe selbst unter gleichermaßen Schweigepflichtigen (also etwa im Kreis der Ärzte) entgegensteht. Die Grenzen einer zulässigen Weitergabe von personenbezogenen Daten sind besonders strikt einzuhalten, wenn es um sensible Daten geht. Außerdem wird ausgehend vom Grundsatz der Datenvermeidung und Datensparsamkeit verlangt, personenbezogene Daten zu anonymisieren oder zu pseudonymisieren, sobald dies möglich ist und der Aufwand in einem angemessenen Verhältnis zum angestrebten Schutzzweck steht (§ 3a BDSG).

Die Verwendung personenbezogener Daten ist grundsätzlich auf jene Zwecke beschränkt, die entweder hinreichend deutlich von einer schriftlichen und aufgeklärten Einwilligung des Betroffenen oder von einer gesetzlichen Befugnis umfasst sind. Darüber hinaus erlauben gesetzliche Forschungsklauseln die Nutzung und Weitergabe personenbezogener Daten im Rahmen eines konkreten und anders nicht realisierbaren Forschungsvorhabens dann, wenn das öffentliche Interesse an dem Forschungsvorhaben die Datenschutzinteressen „überwiegt“ bzw. „erheblich überwiegt“. Diese unbestimmten Rechtsbegriffe wie auch die Vielfalt einschlägiger Normen führen zu nicht unerheblicher Rechtsunsicherheit sowohl für die Betroffenen als auch für die Forscher, so dass der Beratung des Forschers durch die für ihn zuständige Ethikkommission eine besondere Bedeutung zukommt. Auch ist bisher weitgehend ungeklärt, wie konkret die Einwilligung des Betroffenen in die Datenverwendung sein muss bzw. wie global sie sein kann (vgl. Abschnitt 5.5).

Vor allem in der Forschung greift man häufig zur Pseudonymisierung. Der Personenbezug wird damit unkenntlich; möglich bleiben jedoch die Verknüpfung verschiedener Daten eines bestimmten Individuums und bei Verwendung des Kodierungsschlüssels auch deren Re-Identifizierung. Die Voraussetzungen einer Entschlüsselung pseudonymisierter Daten sollten so weit möglich Gegenstand der Einwilligungserklärung des Spenders sein. Eine spätere Dekodierung der Daten kann im medizinischen Interesse des Spenders liegen, wenn die For-

schungsergebnisse die Möglichkeit und Notwendigkeit einer Behandlung ergeben sollten. In Ausnahmefällen könnte eine Entschlüsselung wegen überwiegender Belange der Forschung notwendig werden (so wie die Verwendung personenbezogener Daten – wie oben dargestellt – generell dann zulässig ist, wenn das öffentliche Interesse an dem Forschungsvorhaben die Datenschutzinteressen des Betroffenen überwiegt bzw. erheblich überwiegt). In diesem Fall hat darüber primär eine Person oder Instanz zu entscheiden, die im Rahmen des ursprünglichen Einwilligungsverfahrens von Forscher und Spender gemeinsam bestimmt worden ist („Datentreuhänder“). Hierbei könnte es sich um ein Mitglied des Forscherteams, eine Ethikkommission oder im Falle sehr großer Datenbanken auch um einen Notar handeln. Der fraglos erforderliche Schutz der Spender durch Schutz des Kodierungsschlüssels vor jeder missbräuchlichen Verwendung darf jedoch nicht durch übermäßige bürokratische oder finanzielle Hürden zu einer Beeinträchtigung der klinischen Forschung führen. Insbesondere die Doppelrolle des forschenden Arztes, der durch seine persönliche Kenntnis der Patienten deren Kode identifizieren könnte, muss selbstverständlich weiterhin ermöglicht werden.

5.5 Handhabung genetischer Proben- und Datenbanken

5.5.1 Grundlagen

Wesentliche Interessen der medizinischen Forschung richten sich, wie oben ausgeführt, auf das Zusammenspiel von genetischen Dispositionen und äußeren Faktoren bei der Entstehung und Beeinflussung von Krankheitssymptomen. Die erhofften Kenntnisse sollen nicht nur die Mechanismen der Krankheitsentstehung erhellen, sondern auch der Entwicklung neuer und individualisierter Behandlungsmöglichkeiten dienen. Für derartige Forschungsvorhaben werden Sammlungen genetischer Proben und Daten benötigt, die je nach Fragestellung Patientenkollektive mit bestimmten Krankheiten oder repräsentative Bevölkerungsgruppen erfassen, und die eine Verknüpfung von Gendaten mit anderen relevanten Daten der betreffenden Individuen erlauben. Mit solchen Proben- und Datensammlungen lassen sich Genotyp-Phänotyp-Korrelationen aufdecken, indem man nach dem gemeinsamen Vorkommen bestimmter genetischer Marker-Muster und Merkmale sucht. Andererseits kann mit Hilfe von genetischen Proben- und Datenbanken zum Beispiel gezielt untersucht werden, wie sich ein Zusammen-

hang zwischen genetischen Markern und Phänotyp, der an Patientenkollektiven gefunden wurde, an Personen der Allgemeinbevölkerung auswirkt. Für derartige Vorhaben können zum Teil bereits vorhandene Proben- und Datenbanken genutzt oder erweitert werden. Es wird aber auch die Einrichtung neuer und großer DNA-Sammlungen geplant. Besonders spektakulär sind die in einigen Ländern, etwa England, Estland, Island, dafür angelegten oder geplanten Großbanken, in denen Hunderttausende gespendeter DNA-Proben und vielfältige andere Daten der betreffenden Individuen gespeichert und gegebenenfalls sogar fortlaufend ergänzt werden, die sich auf körperliche Merkmale, Lebensstil, Krankheiten oder Umweltexpositionen beziehen. Auch wenn beim Anlegen dieser Banken Arbeitshypothesen zum Zusammenhang zwischen bestimmten genetischen und bestimmten phänotypischen Merkmalen bestehen und bearbeitet werden sollen, liegt es doch gerade in der Natur dieser Vorhaben, dass die Fragestellungen und Hypothesen, für deren Bearbeitung die gesammelten und archivierten Proben und Daten interessant werden können, zum Zeitpunkt der Einrichtung der Bank bzw. der Datensammlung kaum überblickt werden können.

Die Spende solcher Proben und Daten für die genetische Forschung muss nach allgemeiner Auffassung zwei Bedingungen erfüllen, die auch sonst in Biorecht und -ethik als grundlegend gelten:

- Zum einen muss die Überlassung hinsichtlich ihrer Unschädlichkeit bzw. Zuträglichkeit objektiv vertretbar erscheinen. In der klinischen Medizin soll dies durch die Standards ärztlicher Indikation und Qualität garantiert werden, in der Forschung wird eine entsprechende Überprüfung durch Ethikkommissionen verlangt. Ein Eingriff, der nach objektivem Dafürhalten zu riskant ist, würde durch keine noch so autonome Zustimmung des Betroffenen legitim. Aus diesem Blickwinkel sind, insbesondere beim Speichern, Zusammenführen und prospektiven Ergänzen von Daten, geeignete Vorkehrungen des Daten- bzw. Spenderschutzes zu treffen. Namentlich der Schutz vor der Datenweitergabe an Dritte, vor allem an Arbeitgeber und Versicherungen oder im Zusammenhang mit forensischen Fragen, ist zu gewährleisten. Sicherzustellen ist dabei auch, dass kein unbefugter Zugriff auf die Kodierungsliste erfolgen kann, mit deren Hilfe pseudonymisierte Daten identifizierbar wären.
- Zum zweiten muss der Spende eine selbstbestimmte Entscheidung des Spenders zugrunde liegen. Damit die Proben- und Datenspende selbstbestimmt erfolgt, muss der

potenzielle Spender verstehen, worum es geht. Insbesondere muss er in Kenntnis darüber gesetzt werden, ob und gegebenenfalls in welcher Form seine Proben bzw. Daten verschlüsselt und geschützt werden sollen und unter welchen Voraussetzungen und nach welchen Zeiträumen die Proben vernichtet und die Daten gelöscht werden sollen bzw. können. Dies kann je nach Anlage der Sammlung und jeweiligem Studiendesign unterschiedlich ausgestaltet sein. Entsprechendes gilt für Entscheidungen des gesetzlichen Vertreters bei der Verwendung von Proben und Daten Einwilligungsunfähiger.

Grundsätzlich gilt, dass der Spender aus persönlichkeitsrechtlichen Gründen eine vereinbarte prospektiv erfolgende Dateneinspeisung zu einem späteren Zeitpunkt abbrechen lassen kann. Gleiches gilt für die Vernichtung von Gewebeproben und das Löschen seines persönlichen Codes. Auch kann er, vorbehaltlich spezieller gesetzlicher Bestimmungen, durch nachträglichen Widerruf seiner Zustimmung verfügen, dass bereits gewonnene Daten nicht weiter verwendet werden dürfen oder zu löschen sind. Allerdings sollte der Zeitraum, innerhalb dessen ein solcher nachträglicher Widerruf möglich ist, im Rahmen der Spende-Vereinbarung wirksam begrenzt werden dürfen (zum Beispiel auf ein bis drei Jahre nach Probengewinnung). Denn ein späteres Vernichten von Proben und/oder Löschen von Daten kann nicht nur die Weiterführung bereits begonnener Forschungen beeinträchtigen, sondern vor allem auch die Validität und Überprüfbarkeit der bisherigen Forschung gefährden. Nach den Anforderungen guter Forschungspraxis müssen Daten, die wissenschaftlichen Publikationen zugrunde liegen, zum Zwecke der Überprüfbarkeit 10 bis 15 Jahre lang aufgehoben werden. Insofern sind bei der Widerrufsvereinbarung der Vertrauensschutz für Forscher und der im Prinzip vorrangige Persönlichkeitsschutz der Spender auszubalancieren. Aus wissenschaftlicher Sicht ist es im Übrigen nicht gerechtfertigt zu verlangen, dass genetische Daten und Gewebeproben nach einer bestimmten Zeit zwingend zu vernichten sind, weil damit der Menschheit ein wesentlicher Teil ihres genetischen Erkenntnispotenzials verloren ginge. Selbstverständlich aber muss es jedem Betroffenen offen stehen, seine eigenen genetischen Daten und Proben nur für eine *im Voraus* festgelegte Zeit für wissenschaftliche Zwecke zur Verfügung zu stellen.

Über diese vergleichsweise selbstverständlichen Restriktionen hinaus werfen genetische Proben- und Datenbanken drei spezifische bzw. besonders intensiv diskutierte (rechts)ethische Problemkomplexe auf, nämlich

- (1) Fragen nach der Zulässigkeit einer globalen Einwilligung der Spender in die zukünftige Proben- und Datenverwendung;
- (2) Fragen danach, ob und wie die Spender Kenntnis von möglichen Forschungsergebnissen bekommen sollen, die für sie unter Umständen von persönlicher Bedeutung sind;
- (3) Fragen nach Gewinnbeteiligungen der Spender.

5.5.2 Reichweite der Einwilligung

Naheliegender wäre, die legitimierende Einwilligung der Spender am Modell der informierten Patientenzustimmung (informed consent) zu orientieren, wie es für die Legitimierung ärztlicher Eingriffe und medizinischer Forschung am Menschen fest etabliert ist. Zu den Bedingungen jeder legitimierenden Patientenzustimmung (deren Nichterfüllung straf- und haftungsrechtlich sanktioniert werden kann) gehört hier, dass die Betroffenen unter anderem die genaue Reichweite und Zielsetzung des ärztlichen Vorhabens kennen, verstehen und billigen. Ein darüber hinaus gehender Eingriff wäre nach den anerkannten rechtlichen wie ethischen Normen untersagt. Diese Beschränkung legitimierender Zustimmung auf zuvor exakt umrissene Maßnahmen lässt sich im Kontext von Klinik und Forschung, die unmittelbare Risiken für Körper und Gesundheit beinhalten, einleuchtend begründen.

Im Kontext der genetisch-epidemiologischen Forschung hingegen wäre eine enge Zweckbindung der Einwilligung für die Interessen der Forschung kontraproduktiv. Vor allem aber entbehrt sie aus ethischer Sicht auch einer den klinischen Bedingungen analogen Begründbarkeit. Da hier lediglich an entnommenen Proben gearbeitet wird, sind unmittelbare Rückwirkungen dieser Forschung auf den Spender ausgeschlossen. Denkbar sind allerdings psychische und psychosoziale Auswirkungen dadurch, dass Betroffene unerbetene Kenntnis ihrer Veranlagung erhalten oder dass personenbezogene Daten an Dritte weitergegeben werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.4). Diesen Gefahren ist durch geeignete Maßnahmen zum Spenderschutz zu begegnen. So sollten Forscher, analog den Ärzten, an ein sanktionsbewehrtes „Forschergeheimnis“ bezüglich personenbezogener Daten gebunden werden; die Fragen der Datentreuhänderschaft (siehe Abschnitt 5.4.4) sind zu regeln, der ungewollte Rückfluss von Daten an den Spender, der dessen Recht auf Nichtwissen verletzen könnte, ist zu unterbinden.

Geht man davon aus, dass diese Voraussetzungen erfüllt werden und zum Gegenstand ausdrücklicher und detaillierter Aufklärung des potenziellen Spenders gemacht worden sind, dann lässt sich unter ethischen Aspekten eine Lockerung der Zweckbindung durchaus vertreten. Grundsätzlich können nämlich auch bewusste Entscheidungen in Unkenntnis und Unsicherheit Ausdruck des Selbstbestimmungsrechts sein; und Institutionen, die solche Entscheidungen vorsehen, können dann als akzeptabel gelten, wenn sich die entsprechenden Entscheidungen auf „objektiv“ zuträgliche und risikoarme Maßnahmen beziehen. Unter den Voraussetzungen strikten Daten- und Probandenschutzes sind diese Bedingungen erfüllt. Daher können gegen eine weit gefasste Einwilligungserklärung, die nicht sämtliche Formen möglicher Proben- und Datenverwendung konkret benennt, ja selbst gegen eine weitgehende Blanko-Verfügung, keine zwingenden Einwände erhoben werden. Das gilt um so mehr dann, wenn man die Verwendung der Proben auf die biomedizinische Forschung beschränkt, die zudem von einer zu benennenden Kommission begutachtet wird. Sicherzustellen ist allerdings in jedem Fall, dass dem Betroffenen die Tragweite seiner Entscheidung und damit gegebenenfalls auch die Tatsache, dass die konkreten Verwendungszwecke nicht absehbar sind, hinreichend verdeutlicht wird. Sicherzustellen ist ferner, dass dem Betroffenen in adäquater Weise die Wahlmöglichkeit bleibt, ob er eine konkret gefasste (beschränkte) oder aber eine weit greifende Einwilligung erteilen möchte. Diese Entscheidungen sollten zudem stets getrennt von einer etwaigen Einwilligung zur Beteiligung an Forschungsmaßnahmen erbeten werden, die für den Betroffenen mit Risiken für Körper und Gesundheit verbunden sind. Um im Übrigen den deutlichen Unterschied zu den zweck- und mittelgebundenen Einwilligungen von Patienten und Probanden in Forschungsmaßnahmen, die unmittelbare Risiken für Körper und Gesundheit beinhalten (informed consent), nicht zu verdecken, sollte die hier diskutierte Einwilligung nicht „informed consent“, sondern „Nutzungserlaubnis“ genannt werden. Eine in mancher Hinsicht vergleichbare Situation liegt in der Medizin im Übrigen dann vor, wenn Patienten in einen ärztlichen Eingriff selbstbestimmt und ausdrücklich einwilligen wollen, *ohne* über die Einzelheiten seiner Risiken informiert zu werden. Ein solcher Aufklärungsverzicht (waiver), wie er in der Praxis nicht selten vorkommt, wird als Ausnahmefall dann akzeptiert, wenn er seinerseits freiwillig erfolgt, dokumentiert wird und sich lediglich auf Maßnahmen mit geringen Risiken bezieht. Auch hier liegt dann kein "informed consent" vor, wohl aber eine unter umschriebenen Bedingungen allgemein für legitim erachtete selbstbestimmte Entscheidung in bewusster partieller Unkenntnis.

5.5.3 Information des Spenders über Forschungsergebnisse

Die zweite Grundfrage, die im Zusammenhang mit genetischen Proben- und Datenbanken zu beantworten und ebenfalls zum Gegenstand von Aufklärung und Einwilligung zu machen ist, betrifft den Rückfluss individuell unter Umständen nützlicher Forschungsergebnisse an die Spender. Sollten hier neue wirksame und notwendige Behandlungsmöglichkeiten für Krankheiten entwickelt werden, von denen ein Teil der Spender betroffen ist, so sollten diese möglichst informiert werden. Bedenkt man die oben skizzierten möglichen Ambivalenzen des genetischen Wissens für betroffene Individuen und die Bedeutung ihres Rechts auf Nichtwissen, so ist von einer automatischen Information der Spender über ihre genetische Konstitution und deren erforschte Krankheitsbedeutung abzusehen. Denkbar wäre stattdessen, über eine Internet-Plattform allgemeine forschungsbegleitende Ergebnisberichte zu veröffentlichen. Vor deren Hintergrund könnten sich die Interessierten zu individuellen genetischen Tests entschließen, die in die oben geforderten individuellen Beratungsstrukturen eingebettet wären.

5.5.4 Benefit sharing

Öffentliche Aufmerksamkeit zieht schließlich die Frage auf sich, ob Spender an den mit Hilfe ihrer Proben und Daten möglicherweise erzielten Profiten finanziell oder auf andere Weise beteiligt werden müssten oder sollten („benefit sharing“). Diese Frage berührt Aspekte der sozialen Gerechtigkeit, die sich nicht ohne Blick auf die allgemeinen ökonomischen Hintergrundbedingungen unserer Gesellschaft beantworten lassen.

Hinsichtlich der jeweiligen Investitionen, Risiken und Nutzenpotenziale auf Seiten der Probenspender einerseits und der Forscher bzw. Investoren andererseits unterscheidet sich die Forschung mit Gendaten, auch wenn sie groß angelegt ist, nicht grundsätzlich von herkömmlicher Forschung. Klarerweise sind die kollektiven Beiträge der Proben- oder Datenspenden für die entsprechenden Forschungsprojekte an ihnen ebenso kausal notwendig, wie es die Befunde von Patienten sind, deren Krankheiten zum Forschungsgegenstand gemacht werden. Andererseits sind die individuellen Spenden lediglich mit minimalem Aufwand, keiner Belas-

tung und, unter der Voraussetzung angemessenen Spenderschutzes, auch mit keinen persönlichen Risiken verbunden. Sollten mithilfe der zur Verfügung gestellten Proben und Daten wissenschaftliche und medizinische Erkenntnisse oder Erzeugnisse gewonnen werden, was sich ex ante in aller Regel nicht vorhersagen lässt, so profitiert die Allgemeinheit bzw. die Gruppe der betroffenen Kranken, zu denen Spender zum Teil gehören können.

Auf Seiten der Forscher und Investoren sind in jedem Falle deutlich gewichtigere Beiträge erforderlich, die in unterschiedlichem Ausmaß Arbeitszeit, geistige Leistungen, strukturelle Vorbereitungen und Kapitalinvestitionen umfassen. Entsprechend bestehen unterschiedlich gravierende Risiken beruflicher und ökonomischer Fehlinvestitionen. Nur in den positiven Fällen erfolgreicher Forschung können Forscher wissenschaftliche Reputation und Investoren finanzielle Gewinne erlangen.

Wer der Ansicht ist, diese Gewinne und die Vermarktung teurer und vielen Betroffenen nicht zugänglicher Medikamente seien ungerecht, kann diese Argumentation nicht auf die Forschung und Produktentwicklung mithilfe von genetischen Proben- und Datenbanken beschränken. Vielmehr stellt eine solche Argumentation zugleich die Gerechtigkeit nationaler und internationaler Ordnungspolitik in Frage, innerhalb derer Privatwirtschaft, Steuerpolitik, nationale und globale Gesundheitspolitik zu regeln sind. Wenn in der öffentlichen Diskussion die Verteilung potenzieller Gewinne aus der Forschung mit Gendaten als ein spezifisches Problem dargestellt wird, entbehrt dies der sachlichen Berechtigung. Somit gibt es auch keine überzeugenden ethischen Gründe dafür, dass speziell die Spender von Genproben und -daten an eventuellen Gewinnen beteiligt werden müssten. Unter der Voraussetzung adäquaten Spenderschutzes müssen Investoren weder ein „schlechtes Gewissen“ haben, noch kommen speziell ihnen besondere „Umverteilungspflichten“ zu. Verlangt man aber ein „benefit sharing“ als eine Art Ausgleich für die Tatsache, dass die Proben bzw. Daten von den Spendern zuvor ohne Entgelt zur Verfügung gestellt wurden, die Wissenschaft sie also „kostenlos“ erlangt hat, dann führt dies unweigerlich zu der Frage, warum die jeweilige „Spende“ dann nicht im Vorhinein real und individuell entgolten werden sollte – was dann jedoch zwangsläufig zu der sonst allgemein abgelehnten Kommerzialisierung der wissenschaftlichen Forschung von ihrem Anbeginn an führt.

Wenn die privatwirtschaftliche Forschung sich dennoch dazu bereit erklärt, einen gewissen Anteil ihrer Erlöse aus dieser Forschung für die medizinische Versorgung aller Spender (denn

eine Bevorzugung derjenigen, deren Daten zufällig zu Forschungserfolgen geführt hat, wäre offenkundig unfair) oder bestimmter Patientengruppen oder aber für andere gemeinnützige Zwecke zu Verfügung zu stellen, so ist dies eine begrüßenswerte politische Entscheidung, die wohl auch zur Akzeptanz dieser Forschungsrichtung in der Bevölkerung beitragen könnte. In jedem Fall gilt auch hier, dass die potenziellen Spender über geplante oder nicht geplante Gewinnbeteiligungen zu unterrichten sind.

5.6 Arbeits- und versicherungsrechtliche Fragen der prädiktiven genetischen Diagnostik

5.6.1 Problemstellung

Besonders offenkundige Rechtsprobleme im Zusammenhang mit prädiktiven genetischen Untersuchungen können beim Abschluss eines (nicht-obligatorischen) Versicherungsvertrags oder beim Eingehen eines Arbeitsverhältnisses entstehen.

Im Allgemeinen handelt es sich dabei um ein Aufeinandertreffen verschiedener Rechts- und Interessenpositionen: Dem Interesse des Versicherers oder Arbeitgebers auf Risikominimierung im Rahmen der ihnen grundgesetzlich verbürgten Vertrags- und Betätigungsfreiheit, im Bereich nicht-obligatorischer Versicherungen vor allem auch dem Interesse der Versichertengemeinschaft an risikoäquivalenten Konditionen, steht das allgemeine Persönlichkeitsrecht und das Recht auf Selbstbestimmung des potenziellen Vertragspartners aus Art. 2 Abs. 1 Grundgesetz gegenüber. Da die genetische Beschaffenheit eines Menschen unbestreitbar zum Kernbereich seiner Persönlichkeit gehört, kann die erzwungene Offenlegung und Verwertung der genetischen Veranlagung aus verfassungsrechtlicher Sicht nur dann zulässig sein, wenn überwiegende Gründe des Allgemeinwohls dies rechtfertigen und wenn im Einzelfall der Grundsatz der Verhältnismäßigkeit gewahrt ist.

Diese grundrechtlich verwurzelte Problemstellung ist auch im hier tangierten Bereich des Privatrechts von Bedeutung. Unstrittig ist, dass die Grundrechte auch im Privatrecht wenigstens mittelbare Drittwirkung entfalten. Zudem bleibt zu berücksichtigen, dass das allgemeine Per-

sönlichkeitsrecht nicht nur als grundrechtliche Position geschützt ist, sondern unmittelbar dem einfachgesetzlichen deliktsrechtlichen Schutz des § 823 Abs. 1 BGB unterliegt.

5.6.2 Prädiktive genetische Diagnostik beim Eingehen von Arbeitsverhältnissen

Prädiktive genetische Diagnostik beim Eingehen von Arbeitsverhältnissen kann unterschiedliche Ziele verfolgen. Sie kann einerseits dem Zweck dienen, den Arbeitnehmer vor gesundheitlichen Gefahren zu schützen, die sich bei der Ausübung bestimmter Tätigkeiten aus seiner spezifischen genetischen Prädisposition ergeben, und sich mithin als Instrument des Arbeitsschutzes darstellen. Andererseits können genetische Analysen auch oder ausschließlich betriebliche Interessen oder Interessen Dritter verfolgen, etwa um vor Abschluss eines Arbeitsvertrags festzustellen, ob ein Arbeitnehmer bestimmten Anforderungen an eine berufliche Tätigkeit gewachsen ist, ob mit krankheitsbedingten Ausfällen gerechnet werden muss oder ob durch genetisch bedingte Fehlleistungen andere Personen potenziell gefährdet sind.

Spezielle gesetzliche Bestimmungen, die eine Regelung darüber enthalten, ob und inwieweit Arbeitnehmer verpflichtet sind, genetische Analysen zu dulden, existieren in Deutschland bisher nicht. Eine rechtliche Beurteilung hat daher in erster Linie an die zivilrechtlichen (unter Berücksichtigung der Werteordnung des Grundgesetzes auszulegenden) Generalklauseln anzuknüpfen und stellt sich als Ergebnis einer umfassenden Güter- und Interessenabwägung auf der Basis eben dieser Werteordnung dar.

Es ist anerkannt, dass sich aus dem Arbeitsvertrag oder aus dem gesetzlichen Schuldverhältnis der Vertragsanbahnung grundsätzlich, also vorbehaltlich besonders zu begründender Ausnahmen, keine Verpflichtung des Arbeitnehmers zur Einwilligung in genetische Analysen oder zur Offenbarung bereits erstellter Diagnosen begründen lässt. Dies kommt schon in einer Entscheidung des Bundesarbeitsgerichts aus dem Jahr 1984 zur Zulässigkeit und zu den Grenzen des Fragerechts des Arbeitgebers beim Abschluss von Arbeitsverträgen zum Ausdruck. Das Bundesarbeitsgericht hat ein Fragerecht bei Einstellungsverhandlungen nur insoweit bejaht, als der Arbeitgeber ein berechtigtes, billigenswertes und schützenswertes Interesse an der Beantwortung seiner Frage im Hinblick auf das Arbeitsverhältnis hat. Dieses Interesse müsse objektiv so stark sein, dass dahinter das Interesse des Arbeitnehmers am Schutz seines Persönlichkeitsrechts und an der Unverletzlichkeit seiner Individualsphäre zurückzutre-

ten habe. Fragen und auch Untersuchungen, deren Ergebnisse nicht in einem derartigen Zusammenhang mit dem Arbeitsverhältnis stehen, sind danach von vornherein unzulässig.

Schon bei bereits bestehenden Erkrankungen, die dem Betroffenen bekannt sind, ist die Rechtsprechung bezüglich eines Informationsanspruchs des Arbeitgebers daher zurückhaltend. Weitergehende Zurückhaltung ist damit insbesondere im Hinblick auf zukünftige Erkrankungen geboten. Dabei ist auch von Bedeutung, dass die meisten genetischen Untersuchungen nur eine im Einzelfall höhere Wahrscheinlichkeit für den Ausbruch einer Krankheit feststellen können, von Ausnahmen abgesehen aber den Ausbruch einer (gerade multifaktoriellen) Erkrankung nicht mit Sicherheit vorhersagen können. Je nach Wahrscheinlichkeit der Diagnose ist demnach der nur potenzielle und abstrakte Schutz des Arbeitgebers bzw. Dritter im Rahmen einer Güter- und Interessenabwägung entsprechend geringer zu bewerten. Dies gilt vor allem dann, wenn man berücksichtigt, dass das Ergebnis einer möglichen Diagnose nicht nur Einfluss auf den beruflichen Lebensweg des Betroffenen hat, sondern darüber hinaus zu zwar absehbaren, aber medizinisch-kausal unter Umständen nicht beeinflussbaren Konsequenzen für den gesamten Lebensbereich des Arbeitnehmers führen kann.

Im Regelfall hat daher das Schutzbedürfnis des Arbeitnehmers Vorrang vor betrieblichen Interessen des Arbeitgebers. Ausnahmen von diesem Grundsatz sind allenfalls dann anzuerkennen, wenn der Ausbruch einer genetisch bedingten und mit dem Arbeitsverhältnis in unmittelbarem Zusammenhang stehenden Krankheit sicher voraussehbar ist oder wenn durch die Folgen einer derartigen bei dem Arbeitnehmer wahrscheinlich auftretenden genetischen Erkrankung andere Personen erheblich gefährdet würden. Angesichts weiter fortschreitender medizinisch-diagnostischer Möglichkeiten wird es in der Zukunft noch stärker als schon bisher erforderlich werden, konkrete Schutzkriterien zu entwickeln, die einen angemessenen Ausgleich der Rechte und Interessen ermöglichen.

5.6.3 Prädiktive genetische Diagnostik bei Abschluss einer Versicherung

Auch bei Abschluss einer Versicherung können sich Probleme im Zusammenhang mit prädiktiver genetischer Diagnostik ergeben. Rechtlich unproblematisch ist dabei die gesetzliche Kranken- und Sozialversicherung, deren Grundlagen umfassend im deutschen Sozialrecht geregelt sind. Sowohl bei versicherungspflichtigen als auch bei freiwillig versicherten Perso-

nen entsteht das Versicherungsverhältnis aufgrund einer Willenserklärung des Versicherungsberechtigten. Eine Ablehnung des Sozialversicherungsträgers ist nur in den gesetzlich enumerativ aufgezählten Fällen möglich. Die Kenntnis der genetischen Veranlagung zu einer bestimmten Erkrankung oder die Ablehnung einer genetischen Untersuchung rechtfertigt derzeit unter keinem rechtlichen Gesichtspunkt die Ablehnung des Sozialversicherungsschutzes. Für die Begründung eines Sozialversicherungsverhältnisses sind demnach auch ärztliche Untersuchungen oder Selbstauskünfte des Versicherten weder gesetzlich vorgeschrieben, noch werden solche in der Praxis gefordert. Es entspricht dem Wesen des auf dem Gedanken der Solidarität beruhenden Sozialversicherungsrechts, dass allein objektive, vom individuellen Gesundheitsrisiko des Einzelnen unabhängige Kriterien für die Gewährung des Versicherungsschutzes maßgebend sind. Das Sozialversicherungsrecht hat demgemäß auch dafür zu sorgen, dass die in einer Gesellschaft für unverzichtbar gehaltene Mindestsicherung gegen gesundheitliche Risiken unabhängig von genetischen Unterschieden und Dispositionen der Menschen gewährleistet ist.

Anders stellt sich die Situation im Privatversicherungsrecht dar. Kennzeichnend für das Privatversicherungsrecht ist der Gedanke der Risikoäquivalenz der Konditionen. Im Rahmen der Risikoabschätzung zur Entwicklung von Ausschlussklauseln oder der Prämiengestaltung vor Abschluss eines privaten Kranken-, Lebens- oder Unfallversicherungsvertrags mag durchaus ein schützenswertes wirtschaftliches Interesse des Versicherers, vor allem aber der von ihm gebildeten Versichertengemeinschaft an der Erstellung und Auswertung prädiktiver genetischer Diagnosen gegeben sein.

Nach § 16 Versicherungsvertragsgesetz ist der Antragsteller verpflichtet, alle ihm bekannten und für die Vertragsabschlusssentscheidung des Versicherers erheblichen, seinen gegenwärtigen oder zukünftigen Gesundheitszustand betreffenden Umstände anzuzeigen. Dieser Anzeigepflicht muss der Antragsteller unaufgefordert und erst recht auf konkrete Frage hin nachkommen, will er nicht einen späteren Rücktritt des Versicherers vom Vertrag riskieren. Die Anzeigepflicht besteht unabhängig davon, ob es sich um eine genetisch bedingte Erkrankung oder um andere Krankheitsursachen handelt.

Nach geltendem Recht kann der Versicherer vor Abschluss des Vertrages auch eine ärztliche Untersuchung verlangen. Allerdings ist ebenso wie bei Anbahnung eines Arbeitsverhältnisses auch bei Abschluss eines Versicherungsvertrages zu berücksichtigen, dass eine durchzufüh-

rende *prädiktive genetische* Analyse einen erheblichen Eingriff in das allgemeine Persönlichkeitsrecht des Antragstellers bedeutet und unter Umständen zu einer Offenlegung bislang unerkannt gebliebener Risiken führt, die den Antragsteller und seine Familie auch außerhalb des eigentlichen vertraglichen Zwecks erheblich beeinträchtigen kann. Deshalb sollte ein Versicherer vor Abschluss eines Versicherungsvertrages in der Regel nicht die Durchführung eines genetischen Tests verlangen. Den Interessen des Versicherers und der Versichertengemeinschaft wird ausreichend Rechnung getragen, wenn der Antragsteller seine bei Antragstellung bereits vorhandenen Kenntnisse über schon eingetretene oder mit überwiegender Wahrscheinlichkeit zu einem späteren Zeitpunkt eintretenden Erkrankungen zu offenbaren hat. Dies gilt unabhängig von den Ursachen der Erkrankung.

Anders verhält es sich jedoch bei konkretem Verdacht falscher Angaben, bei Beantragung einer hohen Versicherungssumme oder im Falle des Antrags auf Wegfall üblicher Wartezeiten vor Beginn des Versicherungsschutzes. In einem solchen Fall kann es dem Versicherer nicht verwehrt werden, den Vertragsabschluss von einer ärztlichen Untersuchung der zu versichernden Person abhängig zu machen. Sofern im konkreten Fall eine medizinische Indikation hierfür gegeben ist, muss diese auch eine prädiktive genetische Analyse umfassen können. Es wäre eine nicht zu rechtfertigende Ungleichbehandlung die Folge, wenn entscheidungserhebliche Informationen aufgrund einer traditionellen Untersuchung im Privatversicherungsrecht berücksichtigt und vom Versicherer zur Vermeidung einer missbräuchlichen Ausnutzung einseitigen Wissens des Antragstellers (also zur Vermeidung einer sogenannten Antiselektion) kontrolliert werden dürften, entscheidungserhebliche Informationen aufgrund einer genetischen Analyse dagegen nicht. Auch im Versicherungsrecht kann es nicht auf die Methode, sondern nur auf das Ergebnis einer medizinischen Untersuchung ankommen.

Noch größere Zurückhaltung gegenüber der Verwertung genetischer Informationen, als sie von der geltenden Rechtslage gefordert ist, hat sich die deutsche Versicherungswirtschaft im Rahmen einer freiwilligen Selbstverpflichtung auferlegt. Die Mitgliedsunternehmen des Gesamtverbandes der Deutschen Versicherungswirtschaft haben sich seit Oktober 2001 verpflichtet, die Durchführung von prädiktiven Gentests nicht zur Voraussetzung eines Vertragsabschlusses zu machen. Zudem wird für private Krankenversicherungen und für alle Arten von Lebensversicherungen einschließlich Berufsunfähigkeits-, Erwerbsunfähigkeits-, Unfall- und Pflegeversicherungen bis zu einer Versicherungssumme von weniger als 250 000 Euro bzw. einer Jahresrente von weniger als 30 000 Euro von den Kunden nicht verlangt, aus ande-

ren Gründen freiwillig durchgeführte prädiktive Gentests dem Versicherungsunternehmen vor dem Vertragsabschluss vorzulegen. In diesen Grenzen verzichten die Versicherer auf die im Versicherungsvertragsgesetz verankerte vorvertragliche Anzeigepflicht gefahrerheblicher Umstände. Die Versicherungsunternehmen werden in diesen Fällen von den Kunden dennoch vorgelegte Befunde auch nicht verwerten. Dieses freiwillige Moratorium soll zunächst bis zum 31. Dezember 2006 gelten.

Angesichts dieses freiwilligen Moratoriums ist eine *gesetzliche* Einschränkung des Fragerechts der Versicherer derzeit nicht angezeigt. Vielmehr sollte der Gesetzgeber nur dann einschreiten, wenn sich das Moratorium als unzureichend zu erweisen droht.

6 Literatur

- Axworthy D et al. (1996): Psychological impact of population-based carrier testing for cystic fibrosis: 3-year follow-up. *Lancet* 347, 1443-1446
- Bartram CR, Beckman JP, Breyer F, Fey G, Fonatsch C, Irrgang B, Taupitz J, Seel JM, Thiele F (2000): *Humangenetische Diagnostik. Wissenschaftliche Grundlagen und gesellschaftliche Konsequenzen.* Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- Bartram CR (2002): Wie viel Vorhersage verträgt der Mensch? Möglichkeiten und Grenzen prädiktiver genetischer Diagnostik. In: Hillenkamp T (Hrsg.): *Medizinrechtliche Probleme der Humangenetik.* Springer, Heidelberg, S. 89-109
- Beutler E et al (2002): Penetrance of 845G? A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 360, 1673-1681
- Bomford A (2002): Genetics of haemochromatosis. *Lancet* 360, 1673-1681
- Brock DW et al. (2000): *From Chance to Choice. Genetics and Justice.* Cambridge University Press, Cambridge, S. 106 ff.
- Buchborn E (1996): Konsequenzen der Genomanalyse für die ärztliche Aufklärung in der prädiktiven Medizin. *Medizinrecht*, S. 561 ff.
- Bundesärztekammer (1998): Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen. *Dtsch Ärztebl* 95, A1396-1403
- Bundesärztekammer (2003): Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik. *Dtsch. Ärztebl*, im Druck
- Burke W (2002): Genetic testing. *N Engl J Med* 347, 1867-1875
- Cavalli-Sforza LL, Wilson AC, Cantor CR, Cook-Deegan RM, King MC (1991): Call for a worldwide survey of human genetic diversity: a vanishing opportunity for the Human Genome Project. *Genomics* 11, 490-491
- Chumakov I et al. (2002): Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 99, 13675-13680
- Cichon S, Freudenberg J, Propping P, Nöthen MM (2002): Variabilität im menschlichen Genom. *Dtsch Ärztebl* 99, A3091-3101
- Collins FS, Brooks LD, Chakravarti A (1998): A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation. *Genome Res* 8, 1229-1231
- Cooke GS et al. (2001): Genetics of susceptibility to human infectious disease. *Nature Rev Genet* 2, 967-977

- Damm R (1999): Prädiktive Medizin und Patientenautonomie. *Medizinrecht*, S. 437 ff.
- DeStefano V et al. (1999): The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 341, 801-806
- den Dunnen JT, Antonarakis SE (2001): Nomenclature for the description of human sequence variation. *Hum Genet* 109, 121-124
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (1998): Empfehlungen der Kommission „Selbstkontrolle in der Wissenschaft“: Vorschläge zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis. www.dfg.de/aktuelles_presse/publikationen/verzeichnis/denkschriften.html
- Eerdewegh PV et al. (2002): Association of the ADAM 33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 418, 428-430
- Enquete-Kommission „Recht und Ethik der Modernen Medizin“ (2002), Deutscher Bundestag, 14. Wahlperiode: Schlussbericht, Kap. 2 „Genetische Daten“, S. 115 ff. Bundestagsdrucksache 14/9020 (14. 05. 2002)
- Evans WE et al. (1999): Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 286, 487-491
- Freudenberg J, Cichon S, Nöthen MM, Propping P (2002) Blockstruktur des menschlichen Genoms. Ein Organisationsprinzip der genetischen Variabilität. *Dtsch Ärztebl* 99, A3190-3195
- Giardello FM et al. (1997): The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 336, 823-827
- Gempel K, Bauer MF, Gerbitz KD (1999): Mitochondriale Erkrankungen. *Dtsch Ärztebl* 96, A3035–3042
- Gesamtverband der Deutschen Versicherungswirtschaft e.V. (GDV) (2001): Freiwillige Selbstverpflichtungserklärung der Mitgliedsunternehmen des Gesamtverbandes der Deutschen Versicherungswirtschaft e.V. (GDV). www.gdv.de
- Glazier AM, Nadeau JH, Altman TJ (2002): Finding genes that underlie complex traits. *Science* 298: 2345-2349
- Hillenkamp T (Hrsg.) (2002): *Medizinrechtliche Probleme der Humangenetik*. Springer Berlin, Heidelberg, New York
- Honnefelder L, Propping P (Hrsg.) (2001): *Was wissen wir, wenn wir das menschliche Genom kennen?* DuMont Köln
- Huang Y et al. (1996): The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nature Med* 2, 1240-1243

- Hugot JP et al. (2001): Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 411, 599-603
- International Human Genome Sequencing Consortium (2001): Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409, 860–921
- Jaksch-Angerer M, Hofmann S, Bauer MF et al. (1999): Mitochondriale Erkrankungen. *Dtsch Ärztebl* 96, A2972–2981
- Kuhlmann A (2001): Politik des Lebens, Politik des Sterbens. *Biomedizin in der liberalen Demokratie: Kapitel 4*. Alexander Fest, Berlin
- Kulozik AE, Hentze MW, Hagemeyer C, Bartram CR (2000): *Molekulare Medizin. Grundlagen, Pathomechanismen, Klinik*. De Gruyter, Berlin, New York
- Kruglyak L, Nickerson DA (2001): Variation is the spice of life. *Nat Genet* 27, 234–236
- McKusick VA (2002): OMIM – Online Mendelian inheritance in man (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>)
- Meade T et al (2002): A UK population study of lifestyle and genetic influences in common disorders of adult life. In: Plomin R, DeFries J, Craig I, McGuffin, P (Ed.): *Behavioral genetics in the postgenomic era*. American Psychological Association. ISBN 1-55798-926-5
- Mehlman MJ, Botkin JR (1998): *Access to the Genome. The Challenge to Equality*. Georgetown University Press, Washington DC
- Montgomery HE et al. (1998): Human gene for physical performance. *Nature* 393, 221-222
- Nationaler Ethikrat (Januar 2003): Stellungnahme „Genetische Diagnostik vor und während der Schwangerschaft“. <http://www.ethikrat.org/stellungnahmen/diagnostik/Stellungnahmen.html>
- O'Neill, Onora (2002): *Autonomy and Trust in Bioethics*. Cambridge University Press, Cambridge
- Roy S et al. (2002): MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study. *Lancet* 359, 1569-1573
- Schroeder D, Williams G (2002): DNA-Banken und Treuhandschaft. *Ethik in der Medizin* 14, 84-95
- Schwab M, Marx C, Zanger UM, Eichelbaum M (2002): Pharmakogenetik der Zytochrom-P-450-Enzyme. *Dtsch Ärztebl* 99, A497-504
- Seligsohn U et al. (2001): Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 344, 1222-1231
- Simon J (1991): *Gendiagnostik und Versicherung*. Nomos, Baden-Baden

- Taupitz J (1998): Das Recht auf Nichtwissen. In: Festschrift für Günther Wiese. Luchterhand Neuwied, S. 583 ff.
- Taupitz J (2001): Die Biomedizin-Konvention und das Verbot der Verwendung genetischer Informationen für Versicherungszwecke. In: Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik, Bd. 6. De Gruyter, Berlin, New York.
- The International SNP Map Working Group (2001): A map of the human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. Nature 409, 928–933
- Tsai YL et al. (2002): Pharmacogenomics: the future of drug therapy. Clin Genet 62, 257-264
- Venter JC, Adams MD, Myers EW et al. (2001): The sequence of the human genome. Science 291, 1304–1351
- Winter S, Fenger H, Schreiber HL (Hrsg.) (2001): Genmedizin und Recht. Beck, München
- Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer (2003): Die (Weiter-)Verwendung von menschlichen Körpermaterialien für Zwecke medizinischer Forschung. Dtsch Ärztebl, im Druck

7 Glossar

Allel: Bezeichnung für die verschiedenen Formen (Kopien) eines Gens oder einer DNA-Sequenz am selben Locus homologer (gleicher) Chromosomen. Innerhalb der Bevölkerung kommen oft viele unterschiedliche, als normal einzustufende Allele vor. Die Unterschiede in den Allelen werden durch Sequenzvariationen in der DNA verursacht, die für die Funktion des entsprechenden Genproduktes nicht von Bedeutung sein müssen. Ein Individuum erbt in der Regel je ein Allel eines Gens von der Mutter und vom Vater. Sind diese Allele identisch, bezeichnet man sie als homozygot, sind sie unterschiedlich, als heterozygot.

Autosomal: Autosomal bezieht sich auf Gene und Chromosomen, die auf Autosomen liegen. Autosomen sind alle Chromosomen mit Ausnahme der Geschlechtschromosomen X und Y.

Chromosom: Chromosomen sind die im Zellkern enthaltenen Träger der genetischen Information, die bei jeder Zellteilung an die Tochterzellen weitergegeben werden. Sie bestehen aus einem fädigen DNA-Molekül mit assoziierten Proteinen. Beim Menschen enthält jede Körperzelle die Chromosomen in doppelter Ausführung, 22 Paare von Autosomen und 2 Geschlechtschromosomen (46, XX oder 46, XY). Jede menschliche Keimzelle enthält die Chromosomen nur in einfacher Ausführung (23, X oder 23, Y).

Chromosomenaberration: Störungen der Chromosomenstruktur oder -zahl.

Compound-Heterozygotie: Bei Personen mit einer rezessiv vererbaren Erkrankung liegen auf beiden Chromosomen unterschiedliche Mutationen im selben Gen vor.

DNS, DNA: **D**esoxyribonukleinsäure (**D**esoxyribonucleic **A**cid, DNA); chemischer Grundbaustein der Erbsubstanz. Die DNA enthält die Informationen für die Herstellung aller für die Körperfunktionen nötigen Eiweiße.

Diploid: Körperzellen mit einem doppelten Chromosomensatz jeweils mütterlicher und väterlicher Herkunft [Anmerkung: beim Mann liegen beide Geschlechtschromosomen, auch das Y Chromosom, einfach vor].

Dominante Vererbungsweise: Die Auswirkung der Information eines Gens wird schon im heterozygoten Zustand sichtbar. Das Merkmal „setzt sich durch“.

Epigenetische Regulation: Ein nicht in der primären DNA-Struktur fixierter, von „außen“ regulierter Aktivitätszustand der Erbinformation. Hierzu zählen auf DNA Niveau die Methylierung (Inaktivierung) von Promotorbereichen von Genen sowie die Modifikation (Methylierung, Acetylierung, Phosphorylierung) von Histonen des Chromatingerüsts. Epigenetische Prozesse liegen beispielsweise dem Imprinting zu Grunde.

Gen: Ein DNA-Abschnitt, der für eine Funktion, z.B. ein Protein kodiert. Neben den kodierenden Bereichen (Exons) umfassen Gene weitere Regionen wie nicht kodierende Abschnitte (Introns) und Regulationselemente (Promotoren). Das menschliche *Genom* umfasst ca. 30 000 bis 40 000 Gene.

Genom: Nicht einheitlich gebrauchter Begriff für die Gesamtheit der DNA eines Individuums oder der genetischen Information einer Zelle.

Genotyp: Die genetische Information einer Zelle oder eines Individuums, die dem Erscheinungsbild (Phänotyp) zu Grunde liegt.

Haploid: Alle Chromosomen und somit alle Gene liegen in einfacher Kopie vor (einfacher Chromosomensatz).

Heterozygot: Die beiden Allele eines DNA Abschnittes bzw. Genlocus homologer Chromosomen weisen Unterschiede auf.

Homozygot: Identische Allele an einem Genlocus auf beiden homologen Chromosomen.

HIV-Virus: **H**uman **I**mmunodeficiency **V**irus. Menschliches Immunschwäche-Virus, das die Erkrankung AIDS (**A**cquired **I**mmune **D**eficiency **S**yndrom, erworbene Abwehrschwäche des Körpers) verursacht.

Imprinting, genomisches: Prägung; ein in der frühen Embryonalentwicklung stattfindender epigenetischer Prozess, der dafür verantwortlich ist, dass bei bestimmten Genen ein Allel nur dann exprimiert wird, wenn es von der Mutter oder in anderen Fällen nur dann, wenn es vom Vater des jeweiligen Individuums ererbt wurde.

Keimzellen: Eizellen und Samenzellen. Reife Keimzellen enthalten die Chromosomen in einfacher Kopie (haploider Chromosomensatz). Nach Verschmelzung zweier Keimzellen (Eizelle und Samenzelle) liegt ein doppelter (diploider) Chromosomensatz vor.

Konduktorin: Heterozygote Überträgerin einer rezessiven Erbkrankheit, üblicherweise gebraucht bei X-chromosomal rezessiver Vererbung. Beispiel Hämophilie A: Trägt eine Frau eine Mutation in einem Allel (*heterozygot*) des Faktor-VIII-Gens, ist sie klinisch nicht von der Erkrankung betroffen. Sie ist jedoch Überträgerin für die Erkrankung, sodass 50% ihrer männlichen Nachkommen erkranken und 50% ihrer Töchter wiederum Konduktorinnen sein können.

Meiose: Bezeichnung für die zwei speziellen Zellteilungen im Endstadium der Bildung der Keimzellen. Die erste Teilung, während welcher eine Neukombination der Gene erfolgen kann, heisst Reduktionsteilung; die zweite ist eine normale (mitotische) Teilung. Die Meiose dient während der Keimzellreifung zur Reduktion des diploiden auf den haploiden Chromosomensatz.

Mendelsche Gesetzmäßigkeiten: 1866 veröffentlichte Gregor Mendel die nach ihm benannten grundlegenden Gesetze der Vererbung. Diese fußen auf seinen Untersuchungen der Vererbung von Merkmalen bei der Züchtung etwa von Erbsen. Die Mendelschen Gesetzmäßigkeiten beschreiben u.a. die dominante und rezessive Vererbungsweise.

Mitochondrien: Stäbchenförmige, mehrere Mikrometer lange Organellen, die von zwei Membranen umschlossen sind und eigene DNA besitzen (mitochondriales Genom). Mitochondrien werden in der Regel über die Mutter (maternal) vererbt. An der inneren, stark gefalteten Membran sind die Enzymkomplexe der Atmungskette lokalisiert. Mitochondrien dienen der Energieerzeugung und spielen eine lebenswichtige Rolle im Rahmen des Zellstoffwechsels. Ein ineffizienter Fehlererkennungs- und Reparaturmechanismus und der Einfluss

von entlang der benachbarten Atmungskette entstehenden Sauerstoff-Radikalen machen das mitochondriale Genom empfindlich gegenüber Mutationen. Dies schlägt sich in einer 10- bis 20-fach höheren Mutationsrate als in der chromosomalen DNA nieder.

Monogen: Nur ein Gen betreffend. Eine monogene Erkrankung kann auf eine Mutation innerhalb eines einzigen Gens zurückgeführt werden.

Multifaktoriell: Durch viele Faktoren, Einflüsse bedingt. Eine multifaktorielle Krankheit wird auf multiple genetische und umweltbedingte Faktoren zurückgeführt.

Mutation: Soweit nicht durch DNA Reparatursysteme korrigiert, bleibende Veränderung des genetischen Materials von Körperzellen oder Keimzellen (Keimbahnmutation).

Oligonukleotid: Kurzer, künstlich hergestellter DNA-Abschnitt.

Phänotyp: Das Erscheinungsbild einer Zelle oder eines Individuums, das durch den Genotyp sowie durch Umweltfaktoren zustande kommt.

PID: Präimplantationsdiagnostik. Genetische Diagnostik an einem durch in vitro Befruchtung erzeugten frühen Embryo, der sich im Präimplantationsstadium (noch nicht in die Gebärmutter eingenistet) befindet.

PND: Pränataldiagnostik. Die Pränataldiagnostik umfasst verschiedene Untersuchungen eines Kindes im Mutterleib. Dies kann z.B. mittels Ultraschall, Chorionzottenbiopsie (Untersuchung von Zellen der Eihaut) oder Amniozentese (Fruchtwasseruntersuchung) geschehen. Das Fruchtwasser enthält Zellen des Kindes, die auf eventuelle genetische Schäden untersucht werden.

Rezessive Vererbungsweise: Phänotypische Manifestation eines Allels nur im homozygoten Zustand.

Ringversuch: Der Ringversuch ist ein Verfahren zur Kontrolle der Qualität medizinischer Laboruntersuchungen. Ein Versuchsleiter verteilt ausgewählte Untersuchungsproben (z. B. Blut-, DNA-, Plasmaproben) an externe Teilnehmer des Ringversuchs. Die externen Laboratorien bestimmen die betreffenden Parameter und senden dem Versuchsleiter einen Befundbericht einschließlich Interpretation und Rohdaten. Diese werden vom Leiter des Ringversuchs bewertet.

RNS, RNA: Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid, RNA). RNA wird durch Ablesen (Transkription) der DNA-Sequenz in der Zelle hergestellt und dient als Matrize für die Synthese von Proteinen (Eiweißstoffen).

Mitglieder der Arbeitsgruppe „Prädiktive Diagnostik“, die die vorliegende Stellungnahme verfasst haben:

Als Mitglieder der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung:

Prof. Dr. Bärbel Friedrich
- Vorsitzende -

Institut für Biologie/Mikrobiologie
Humboldt-Universität
Chausseestraße 117
10115 Berlin

Prof. Dr. Claus R. Bartram

Institut für Humangenetik
der Universität
Im Neuenheimer Feld 328
69120 Heidelberg

Prof. Dr. Hans-Georg Kräusslich

Hygiene-Institut, Abteilung Virologie
Universitätsklinikum
Im Neuenheimer Feld 324
69120 Heidelberg

PD Dr. Bettina Schöne-Seifert

Zentrale Einrichtung für Wissenschaftstheorie
und Wissenschaftsethik der Universität Hannover
Im Moore 21 (Hinterhaus)
30167 Hannover

Prof. Dr. Jochen Taupitz

Institut für Deutsches, Europäisches und
Internationales Medizin-, Gesundheitsrecht
und Bioethik der Universitäten Heidelberg und
Mannheim
Schloß
68131 Mannheim

Als externer Experte wirkte mit:

Prof. Dr. Peter Propping

Institut für Humangenetik der Universität Bonn
Wilhelmstraße 31
53111 Bonn

Mitglieder der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung:

Prof. Dr. Bärbel Friedrich
- Vorsitzende -

Institut für Biologie/Mikrobiologie
Humboldt-Universität
Chausseestraße 117
10115 Berlin

Prof. Dr. Claus R. Bartram

Institut für Humangenetik
der Universität
Im Neuenheimer Feld 328
69120 Heidelberg

Dr. Metin Colpan

Qiagen GmbH
Max-Volmer-Straße 4
40724 Hilden

Prof. Dr. Werner Goebel

Theodor-Boveri-Institut für
Biowissenschaften, Biozentrum
Lehrstuhl für Mikrobiologie
der Universität
Am Hubland
97074 Würzburg

Prof. Dr. Hans-Georg Kräusslich

Hygiene-Institut, Abteilung Virologie
Universitätsklinikum
Im Neuenheimer Feld 324
69120 Heidelberg

Prof. Dr. Nikolaus Pfanner

Institut für Biochemie und Molekularbiologie
Universität Freiburg
Hermann-Herder-Straße 7
79104 Freiburg

Prof. Dr. Renate Renkawitz-Pohl

Fachbereich Biologie
- Entwicklungsbiologie -
Universität Marburg
Karl-von-Frisch-Straße
35043 Marburg

Prof. Dr. Heinz Saedler

Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung
Carl-von-Linné-Weg 10
50829 Köln

PD Dr. Bettina Schöne-Seifert

Zentrale Einrichtung für Wissenschaftstheorie
und Wissenschaftsethik der Universität Hannover
Im Moore 21 (Hinterhaus)
30167 Hannover

Prof. Dr. Jochen Taupitz

Institut für Deutsches, Europäisches und
Internationales Medizin-, Gesundheitsrecht
und Bioethik der Universitäten Heidelberg und
Mannheim
Schloß
68131 Mannheim

Zuständige Programmdirektorinnen der DFG:

Dr. Annette Schmidtman
Dr. Ingrid Ehse

Deutsche Forschungsgemeinschaft
Kennedyallee 40
53175 Bonn

Mit Unterstützung von Frau Dr. Marina Koch-Krumrei und Frau Dr. Dorette Breitkreuz
(DFG-Geschäftsstelle).