

Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung

STELLUNGNAHME

Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung

STELLUNGNAHME

30. April 2013

Herausgegeben vom Deutschen Ethikrat

Vorsitzende: Prof. Dr. med. Christiane Woopen

Jägerstraße 22/23 · D-10117 Berlin

Telefon: +49/30/20370-242 · Telefax: +49/30/20370-252

E-Mail: kontakt@ethikrat.org

www.ethikrat.org

© 2013 Deutscher Ethikrat, Berlin

Alle Rechte vorbehalten.

Eine Abdruckgenehmigung wird auf Anfrage gern erteilt.

Layout: Torsten Kulick

Umschlaggestaltung: BartosKersten Printmediendesign, Hamburg

ISBN 978-3-941957-45-9

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	7
2	NATURWISSENSCHAFTLICHE GRUNDLAGEN	8
2.1	Grundbegriffe und Fakten	8
2.1.1	Genetik und Epigenetik	8
2.1.2	Diagnostische, prognostische und prädiktive genetische Analyse	14
2.2	Genetische Einflüsse auf Gesundheit und Lebensgestaltung	16
2.2.1	Einleitung	16
2.2.2	Monogen verursachte Entwicklungsstörungen, Erkrankungen und Behinderungen	19
2.2.3	Multifaktoriell bedingte Störungen und Erkrankungen	24
2.2.4	Chromosomenstörungen	25
2.2.5	Genetische Einflüsse mit Relevanz für die Lebensführung	27
2.3	Neue Entwicklungen von Methoden der genetischen Diagnostik	29
2.3.1	Prinzipien der molekulargenetischen Analyse	29
2.3.2	Neue Hochdurchsatz-Methoden zur Ermittlung genetischer Daten ..	32
2.3.3	Neue bioinformatische Methoden zur Analyse genetischer Daten	38
2.3.4	Konsequenzen der Hochdurchsatz-Analytik für die genetische Diagnostik	41
2.3.5	Sammlungen genetischer Proben und Daten	42
2.3.6	Methoden für die nichtinvasive pränatale Gendiagnostik	43
2.4	Aussagekraft genetischer Tests	49
2.4.1	Technische Zuverlässigkeit	50
2.4.2	Prädiktive Übertragung statistischer Risiken auf Einzelpersonen	53
2.4.3	Interpretation komplexer Zusammenhänge	57
2.5	Anwendungsbereiche der Gendiagnostik	61
2.5.1	Präkonzeptionelle genetische Diagnostik	61
2.5.2	Präimplantationsdiagnostik	63
2.5.3	Pränatale genetische Diagnostik	63
2.5.4	Postnatale genetische Diagnostik zu Zwecken der Prognose und Therapieplanung	66
2.5.5	Prädiktive genetische Diagnostik auf monogene Krankheiten	67
2.5.6	Prädiktive genetische Diagnostik bei multifaktoriellen Erkrankungen	69
2.5.7	Direct-to-Consumer-Tests	70

3	DER RECHTLICHE ORDNUNGSRAHMEN	73
3.1	Verfassungsrechtliche Grundlagen und Maßstäbe	73
3.2	Einfachrechtliche Regelungen	75
3.2.1	Das Gendiagnostikgesetz	76
3.2.2	Medizinproduktrecht und Gendiagnostik	92
3.2.3	Genetische Diagnostik im Embryonenschutzgesetz	98
3.2.4	Genetische Diagnostik im Schwangerschaftskonfliktgesetz	99
3.2.5	Regelungen zur Kostenübernahme für genetische Untersuchungen durch die gesetzliche Krankenversicherung	100
3.2.6	Datenschutzrecht	104
3.3	Der internationale Rechtsrahmen	109
4	ETHISCHE HERAUSFORDERUNGEN	112
4.1	Ausgangspunkte und Unterscheidungen	112
4.2	Postnatale Gentests	114
4.2.1	Krankheits- und Gesundheitsverständnis	114
4.2.2	Selbstbestimmung und Verantwortung	119
4.2.3	Gerechtigkeit und Solidarität	130
4.2.4	Konsequenzen für einzelne Problembereiche	137
4.3	Pränataldiagnostik	148
4.3.1	Selbstbestimmung und Fortpflanzungsfreiheit der Schwangeren	149
4.3.2	Selbstbestimmung des zukünftigen Kindes	161
4.3.3	Gesellschaftliche Implikationen	163
5	ZUSAMMENFASSUNG UND EMPFEHLUNGEN	168
	SONDERVOTUM 1	182
	SONDERVOTUM 2	185
	LITERATURVERZEICHNIS	189
	ABKÜRZUNGEN	195
	GLOSSAR	197

1 EINLEITUNG

In den letzten Jahren wurden die Methoden der genetischen Analyse rasant weiterentwickelt. Die neuen Anwendungen sollen die Aufklärung von Krankheitsursachen und Risikoprognosen verbessern und zu neuen Therapieansätzen beitragen. Offen ist allerdings, wie schnell und in welchem Ausmaß sie jeweils Eingang in die klinische Praxis finden. Genetische Befunde können potenziell weitreichende Konsequenzen haben. So hat die aktuelle Diskussion über den nichtinvasiven pränatalen Test zur Feststellung von Trisomie 21 aufgezeigt, dass neue diagnostische Verfahren tiefgreifende gesellschaftliche Fragen zum Beispiel bezüglich der Einstellung gegenüber Menschen mit Behinderung aufwerfen.

Vor diesem Hintergrund hat die Bundesregierung den Deutschen Ethikrat beauftragt, eine Stellungnahme zur Zukunft der genetischen Diagnostik zu erarbeiten. Der Ethikrat sieht es im Rahmen dieses Auftrags nicht nur als seine Aufgabe an, Empfehlungen für politische Entscheidungsträger¹ vorzulegen. Er möchte auch die schwierigen und komplexen naturwissenschaftlichen und medizinischen Informationen der neuen Entwicklungen und Methoden der genetischen Diagnostik sowie die sich daraus ergebenden ethischen Fragen darstellen, um die wichtige gesellschaftliche Diskussion und Bewusstseinsbildung zu fördern. Dabei möchte er auch verdeutlichen, dass eine einseitig defizitorientierte Sichtweise auf genetische Variation zu kurz greift. Er unterstreicht, dass die Frage nach der Lebensqualität nicht auf medizinische oder genetische Befunde reduziert werden darf.

1 Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf eine geschlechterspezifische Differenzierung verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung für beide Geschlechter.

2 NATURWISSENSCHAFTLICHE GRUNDLAGEN

2.1 Grundbegriffe und Fakten

2.1.1 Genetik und Epigenetik

Die **Genetik** (Vererbungslehre) ist ein Teilgebiet der Biologie und befasst sich mit der Grundlage der Vererbung, also mit der Weitergabe von Erbanlagen entweder an die nächste Generation einzelner Zellen oder an einen neuen Organismus. Die **Epigenetik** befasst sich im Unterschied dazu mit den Mustern der *Aktivität* der Erbanlagen in verschiedenen Geweben und biologischen Situationen sowie den Mechanismen, die diese Aktivität steuern. Der **Genotyp** bezeichnet die Gesamtheit der Erbanlagen bei Betrachtung eines ganzen Organismus oder lokalisiert einzelne Genabschnitte im Genom. Der **Phänotyp** ist das gesamte Erscheinungsbild des Menschen, gekennzeichnet durch anatomische, physiologische, biochemische und psychische Merkmale. Als Phänotyp kann man auch einzelne Eigenschaften (z. B. Augenfarbe) charakterisieren.

Die Erbanlagen eines Menschen sind im Zellkern jeder Körperzelle in Form von 23 Chromosomenpaaren enthalten. 23 Chromosomen stammen vom Vater, 23 von der Mutter. Hinzu kommen wenige Gene, die außerhalb des Zellkerns in den Mitochondrien, den „Kraftwerken“ der Zelle², liegen und sämtlich von der mütterlichen Eizelle stammen. Grundsätzlich besteht ein Chromosom aus einem DNA-Molekül von der Gestalt einer Doppelhelix, die in Proteinmolekülen „verpackt“ ist.

2 Mitochondrien sind von einer Doppelmembran umschlossene Strukturen („Organelle“) im Zellplasma. Sie haben wichtige Funktionen für den Energiestoffwechsel der Zelle und besitzen eine eigene Erbsubstanz, die allerdings nur einen Teil der von den Mitochondrien selbst benötigten genetischen Informationen codiert. Die restlichen in Mitochondrien eingesetzten Proteine werden von Genen, die im Zellkern liegen, codiert.

Die Erbinformation liegt als Abfolge von Nukleotid-Bausteinen vor, analog zu einem Text, der ein „Alphabet“ aus nur vier verschiedenen Nukleotid-„Buchstaben“ benutzt.³ Die gesamte DNA des Menschen umfasst etwa 3,2 Milliarden Buchstaben im einfachen (haploiden) Chromosomensatz⁴, also 6,4 Milliarden Buchstaben im doppelten (diploiden) Satz von 46 Chromosomen. Die Gesamtheit der DNA mit ihrer Abfolge von spezifischen Nukleotidbausteinen wird als **Genom** bezeichnet.

Bei 22 der 23 Chromosomenpaare sind die Sequenzen der beiden jeweils vom Vater und der Mutter stammenden Chromosomen einander fast gleich. Man bezeichnet diesen Chromosomentyp als **Autosomen** und ordnet diese als zueinander „homolog“ zu. Im Mittel weist der Text homologer Chromosomen etwa alle 1.000 Buchstaben eine Abweichung auf. Diese Nukleotidabweichungen sind ein Maß für die genetische Ähnlichkeit zwischen zwei homologen Chromosomen.

Das 23. Chromosomenpaar ist das Geschlechtschromosomenpaar (**Gonosomen**); hier sind das X-Chromosom und das nur beim Mann auftretende Y-Chromosom sehr viel deutlicher voneinander unterschieden. Frauen haben zwei X-Chromosomen, während Männer ein X-Chromosom und ein Y-Chromosom in jeder Körperzelle tragen.^{5,6}

3 Chemisch definiertes Alphabet, bestehend aus den Buchstaben G, T, A, C – nämlich den strukturell-chemisch unterschiedenen Nukleotid-Bausteinen Guanin, Thymin, Adenin, Cytosin –, im Kettenmolekül zugeordnet. Für die Herstellung eines Proteinmoleküls, das ebenfalls ein Kettenmolekül darstellt, wird der 4-Buchstaben-Text der DNA zunächst in einen 4-Buchstaben-Text der RNA (Alphabet: G, U, A, C) umgeschrieben („Transkription“) und von dort in ein 20-Buchstaben-Alphabet von Proteinbausteinen (Aminosäuren) übertragen („Translation“).

4 In einem Drucktext entspräche das ca. 1,8 Millionen Seiten, etwa 24.000 enzyklopädischen Bänden.

5 Das bedeutet, dass im Gegensatz zum weiblichen Geschlecht das männliche Geschlecht einen erheblichen Anteil des Genoms (nämlich die Information auf dem X-Chromosom) in nur einfacher Ausgabe, nicht als Zweifachkopie, besitzt. Das Y-Chromosom ist klein und enthält zwar wichtige, aber zahlenmäßig geringe Geninformationen. Dies erklärt, dass einige genetische Defekte (im X-Chromosom) fast ausschließlich das männliche Geschlecht betreffen.

6 Die beschriebene Zuordnung von Geschlechtschromosomensatz und biologischem Geschlecht trifft in seltenen Fällen nicht zu. Es gibt auch

Da alle Körperzellen aus der befruchteten Eizelle auf dem Wege der Zellteilung hervorgehen, weisen sie alle das gleiche Genom auf.⁷ Man kann also für das Individuum gültige genetische Informationen aus jeder zellkernhaltigen Körperzelle in jedem Stadium der Entwicklung gewinnen.

Vor jeder Teilung einer Körperzelle wird zunächst für jedes der 46 Chromosomen durch Neusynthese der DNA-Stränge eine nahezu exakt buchstabengetreue Kopie hergestellt. Für eine Zellteilung werden die 46 Chromosomen der Zelle somit zunächst verdoppelt. Bei der folgenden Teilung erhält jede Tochterzelle dann einen vollständigen diploiden Chromosomensatz. Vereinzelt kann es beim Kopiervorgang zu Ablesefehlern kommen, die man als **Mutationen** bezeichnet. Geschieht dies bei der Bildung einer Körperzelle, dann spricht man von **somatischer Mutation**. Kommt es bei der Bildung einer Keimzelle (Eizelle oder Samenzelle) zu einer Mutation, dann trägt der gesamte nach einer Befruchtung entstehende Organismus eine **Keimbahnmutation**, die deshalb auch mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent auf seine Nachkommen vererbt werden kann. Die allermeisten Mutationen sind nach derzeitigem Kenntnisstand für das Individuum „neutral“, das heißt ohne Folgen. Einige können sich jedoch als schädlich, andere als nützlich für die Entwicklung des Körpers oder seine Funktionen erweisen. Indem Mutationen an Nachkommen weitergegeben werden, tragen sie als unterschiedliche Genvarianten, bezeichnet als **Allele**, zur genetischen Variabilität in einer Population bei. Das Auftreten verschiedener Allele an einem **Genort** (*Locus*)⁸ in einer Population bezeichnet man als **Polymorphismus**.

Männer und Frauen, deren biologisches Geschlecht sich aufgrund eines abweichenden Geschlechtschromosomensatzes oder anderer körperlicher Besonderheiten anders begründet, sowie intersexuelle Personen, die sich aufgrund solcher Besonderheiten nicht eindeutig als männlich oder weiblich einordnen (vgl. dazu Deutscher Ethikrat 2012).

7 Mit wenigen Unterschieden, bedingt durch im Laufe des Lebens erworbene „somatische“ Mutationen.

8 Genort: genau lokalisierter Abschnitt in der DNA-Sequenz des Genoms, kann analytisch durch direkte Sequenzierung oder durch Bindung (Hybridisierung)

Dies bedeutet, dass das Genom aller Menschen zwar die gleiche Grundstruktur aufweist, dass jedoch jeder Mensch über eine große Anzahl von individuellen Allelen verfügt. Bei zwei nicht miteinander verwandten Menschen finden sich ca. fünf Millionen Einzelnukleotid-Polymorphismen (*single nucleotide polymorphism*, SNPs)⁹ sowie ca. 30.000 sogenannte Kopienzahl-Variationen (*copy number variants*, CNV)¹⁰. **Insertionen** (Einfügungen) oder **Deletionen** (Entfernungen) von längeren DNA-Abschnitten treten nur gelegentlich auf.

Als **Gen** bezeichnet man einen Abschnitt der DNA, der den **Code**, die „Bauanleitung“ für ein bestimmtes **Genprodukt** (RNA, Protein) enthält. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass in der Regel der in einem Gen enthaltene Code für ein Genprodukt wiederholt durch nicht codierende DNA-Sequenzen unterbrochen wird. Die codierenden DNA-Abschnitte in einem Gen bezeichnet man als **Exons**, die nicht codierenden als **Introns**. Durch einen komplizierten Mechanismus werden bei der Synthese der Genprodukte die Introns entfernt („gespleißt“). Beim Spleiß-Prozess sind oftmals mehrere verschiedene Kombinationen möglich, die zu unterschiedlichen Genprodukten führen, sodass die tatsächliche Anzahl funktionell unterschiedlicher Genprodukte ein Mehrfaches von der Anzahl der Gene in der DNA-Sequenz betragen kann.

Man schätzt, dass im menschlichen Genom etwa 25.000 Gene vorhanden sind. Sie machen zusammen nur etwa 2 Prozent der gesamten DNA-Sequenz aus. Die Funktion der restlichen 98 Prozent des Genoms, die nicht codierend sind, ist noch nicht endgültig geklärt. Die bisherigen Erkenntnisse aus dem „ENCODE“-Projekt (*ENCyclopedia Of DNA Elements*),

an eine spezifische Teilsequenz präzise angesprochen werden (analog zur Stichwortsuche in Texten).

- 9 SNP: Ersetzung eines Nukleotids durch eines der drei möglichen anderen an einer genau definierten Position des Genoms und entsteht meist durch Kopierfehler bei der Synthese von DNA oder bei der Reparatur von DNA-Schäden.
- 10 CNV: individuelle Unterschiede in der Anzahl von Wiederholungen gewisser Sequenzabschnitte an bestimmten Orten im Genom.

das zum Ziel hat, alle funktionellen Elemente des menschlichen Genoms zu charakterisieren, legen nahe, dass ein Anteil von mindestens 80 Prozent der nicht codierenden DNA eine Rolle im komplexen System der Genregulation spielt.¹¹

Die **Ribonukleinsäure** (RNA) ist das primäre Ablesungsprodukt der DNA. Ein Teil der entstehenden RNA-Moleküle dient als Zwischenstation für die Proteinsynthese (sogenannte *messenger RNA*, mRNA). Die Nukleotidabfolge der DNA wird zunächst in mRNA und diese dann in die Aminosäureabfolge des Proteins umcodiert. Die meisten RNA-Moleküle werden allerdings nicht als Code für die Proteinsynthese verwendet. Für eine wachsende Anzahl solcher nicht codierenden RNA-Moleküle hat man stattdessen eigenständige Funktionen bei vielen zellulären Prozessen gefunden, die ihnen eine wichtige Rolle bei Entwicklung, Stoffwechsel, Genregulation und Krankheitsentstehung zuweisen.¹²

Die Aktivität des Genoms wird durch **epigenetische Veränderungen** reguliert. Diese beeinflussen die Ablesung der Geninformation, ohne die DNA-Sequenz selbst zu verändern. Ein Hauptmechanismus für epigenetische Veränderungen sind biochemische und strukturelle Modifikationen der DNA und der Histon-Proteine, um die der DNA-Strang gewickelt ist.¹³ Auch bestimmte Genprodukte (RNA oder Proteine) können die Ablesbarkeit von Genen dauerhaft beeinflussen. Epigenetische Veränderungen bestimmen so, ob und wann in einer Zelle Gene für die Ablesung zugänglich sind und somit in RNA-Moleküle und Proteine übersetzt werden können.

11 Vgl. Ecker et al. 2012; The ENCODE Project Consortium 2012; Thurman et al. 2012; Neph et al. 2012; Gerstein et al. 2012; Djebali et al. 2012. Der früher gebrauchte Ausdruck Junk-DNA („Schrott“-DNA) dürfte für den Großteil der nicht codierenden DNA jedenfalls nicht zutreffend sein.

12 Vgl. Li et al. 2012; Rederstorff/Hüttenhofer 2010.

13 Die chemische epigenetische Veränderung der DNA geschieht überwiegend durch den Prozess der DNA-Methylierung. Hierbei werden Methylgruppen an bestimmte Basen im Genom angefügt. Bei den Histonen werden mitunter einige Aminosäuren verändert, wodurch sich ihre räumliche Struktur verändert. Die Anlagerung von Proteinen an die spezifischen Methylierungsmuster der DNA und die modifizierten Regionen der Histone beeinflusst dann die Zugänglichkeit der betroffenen Genregionen.

Epigenetische Veränderungen beginnen schon in der Embryonalentwicklung und werden bei jeder Zellteilung an die Tochterzellen weitergegeben. Sie können sehr stabil sein und die Genaktivität ein Leben lang oder sogar bis in nachfolgende Generationen beeinflussen. Manche epigenomischen Muster sind hingegen veränderlich und können zum Beispiel durch Ernährungsverhalten, psychische Belastungen oder Umwelteinflüsse verändert werden. Die Gesamtheit der epigenetischen Modifikationen eines bestimmten Zelltyps bezeichnet man als **Epigenom**.¹⁴

Zur epigenetischen Modifikation kommen weitere Prozesse, welche die Genaktivität kurzfristiger beeinflussen, einschließlich der *Menge* eines Genprodukts, die in einer gegebenen Situation gebildet wird. Dazu gehören die Produkte von Kontrollgenen an anderen Orten (Transkriptionsfaktoren, Repressionsfaktoren)¹⁵ ebenso wie zum Beispiel Stoffwechselprodukte oder Hormone¹⁶.

Das komplexe Zusammenspiel dieser Faktoren unterliegt ebenfalls einer komplizierten genetisch-epigenetischen Regulation und entscheidet über das aktuelle wirksame **Expressionsprofil**¹⁷ und das dauerhafte **epigenetische Profil** eines bestimmten Zelltyps.

Der Genotyp ist erblich im klassischen Sinne des Begriffs, dass er nämlich von den biologischen Eltern anteilig auf die Nachkommen übertragen wird. Das epigenetische Profil einer Zelle ist hingegen erblich nur in dem eingeschränkten Sinne, dass es bei einer Zellteilung an die Tochterzellen weitergegeben

14 Das International Human Epigenome Consortium will 1.000 humane Epigenome nach gemeinsam vereinbarten Standards entschlüsseln, 70 davon im Rahmen des im September 2012 gestarteten, durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten „Deutschen Epigenom-Programms“ (DEEP). Ziel ist, eine komplette Karte mit allen Steuerungsmechanismen des menschlichen Genoms zu erarbeiten.

15 DNA-bindende regulatorische Proteine, die die Umwandlung eines Gens in seine Genprodukte befördern (Transkriptionsfaktoren) beziehungsweise verhindern (Repressionsfaktoren).

16 Botenstoff im Stoffwechsel.

17 Gesamtheit der tatsächlich in Genprodukte übersetzten (aktiven) Gene in einer Zelle zu einem definierten Zeitpunkt.

wird. Bei der Bildung von Keimzellen findet eine „Reprogrammierung“ des epigenetischen Profils auf einen Anfangszustand statt. Welche epigenetischen Merkmale auf die nächste Generation übergehen, ist gegenwärtig Gegenstand der Forschung.¹⁸

2.1.2 Diagnostische, prognostische und prädiktive genetische Analyse

Eine genetische Analyse hat die Aufklärung der genetischen Struktur eines Objekts (Zelle, Gewebe, Organismus) zum Ziel. Sie ermittelt insbesondere

- » die Anzahl und mikroskopische Struktur der Chromosomen (zytogenetische Analyse) oder
- » die molekulare Feinstruktur (Sequenz) der DNA oder
- » die molekulare Feinstruktur (Sequenz) von Genprodukten (RNA, Protein).

Erst die Ermittlung von Details der Nukleotidsequenz einer RNA oder der Aminosäuresequenz eines Proteins ist eine molekulargenetische Analyse. Die in zahlreichen biochemischen Laboruntersuchungen vorgenommene Ermittlung der vorhandenen Menge eines Proteins ist hingegen noch keine genetische Analyse.

Die genetische Analyse kann sich auf Fragen von sehr unterschiedlichem Umfang und Inhalt beziehen. Sie kann einzelne, genau definierte Genorte untersuchen. Sie kann aber auch verschiedene **genomweite Ansätze** mit jeweils unterschiedlichen Datenmengen verfolgen. Eine eher punktuelle genomweite

¹⁸ Die Ernährung der Eltern beispielsweise kann nach derzeitigem Stand der Forschung epigenetische Spuren in den Keimzellen der Eltern beziehungsweise in den Körper- und Keimzellen eines sich entwickelnden Kindes während der Schwangerschaft hinterlassen, sodass die Auswirkungen dieser vererbten Genaktivität noch in der Enkelgeneration die Gesundheit beeinflussen können (vgl. Alam et al. 2012; Ferguson-Smith/Patti 2011).

Analyse kann zum Beispiel das individuelle Spektrum von Polymorphismen (meist SNPs oder SNP-Haplotypen¹⁹) eines Genoms ermitteln. Im Rahmen der **Exomsequenzierung** werden alle für Proteinmoleküle codierenden Genabschnitte vollständig erfasst. Die **Gesamtgenomsequenzierung** hat die Untersuchung der Gesamtheit der Nukleotidsequenzen in allen 23 Chromosomenpaaren zum Ziel.

Das Ergebnis einer genetischen Analyse erhält erst durch das Wissen um seine phänotypische Bedeutung Aussagekraft für das untersuchte Individuum oder die untersuchte Gruppe. Eine genetische Analyse kann zu **nicht medizinischen oder medizinischen Zwecken** durchgeführt werden. Für den nicht medizinischen Bereich gibt es neben wissenschaftlichen Zwecken (wie z. B. anthropologischen Studien) insbesondere im kommerziellen Bereich in Form von **Direct-to-Consumer-Tests** (vgl. Abschnitt 2.5.7) zahlreiche Angebote, beispielsweise Abstammungsanalysen oder Untersuchungen zur Ermittlung von für die Lebensführung relevanten genetischen Faktoren, die zum Beispiel mit bestimmten Fähigkeiten wie Nahrungsverwertung oder sportlichem Talent assoziiert sind.

Im klinisch-medizinischen Bereich zielt die Analyse hingegen unmittelbar auf eine **Diagnostik**, etwa wenn bei einer ärztlichen Konsultation für einen Menschen eine konkrete Frage nach dem Vorliegen einer vererbten oder erworbenen genetischen Abweichung entsteht. Man untersucht dazu entweder das Chromosomenspektrum oder die Buchstabenfolge an einem oder mehreren Genorten. In einer **Panel-Diagnostik** können alle Genorte, die für eine bestimmte Diagnose relevant sein können, gleichzeitig untersucht werden. Genetische Analysen zu medizinischen Zwecken können sich auch auf die Feststellung von Genvarianten in Genen richten, die für die

19 Haplotypen: definierte Varianten definierter Sequenzabschnitte kurzer oder mittlerer Länge an einer bestimmten Stelle eines bestimmten Chromosoms, die in der Regel unverändert vererbt werden. Sie können durch bestimmte SNP-Muster auf ein und demselben Chromosom identifiziert und charakterisiert werden.

Wirkung oder den Abbau von Medikamenten zuständig sind (Pharmakogenetik). Bei der Krebsdiagnostik richten sie sich auf ererbte oder erworbene Veränderungen in Genen, deren Varianten sich krebsfördernd (Onkogene) oder krebshemmend (Tumorsuppressorgene) auswirken können.

Prognostische genetische Diagnostik hat bei gegebener Diagnose einer Krankheit eine Vorhersage über den zu erwartenden weiteren Krankheitsverlauf zum Ziel. Von besonderer Bedeutung kann hier die Charakterisierung der Genexpression in bestimmten Geweben sein (**epigenetische Analyse**). Speziell im Tumorgewebe lassen sich in manchen Fällen so die Therapieempfindlichkeit und der vermutliche weitere Verlauf des Krebswachstums prognostizieren.²⁰

Bei **prädiktiver Diagnostik** liegt im Unterschied zu den vorherigen Anlässen noch kein relevanter Phänotyp, also weder eine manifeste Krankheit noch eine Funktionseinschränkung, vor. Die genetische Untersuchung hat vielmehr eine **Voraussage** zum Ziel, nämlich ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit und unter welchen sonstigen Bedingungen bei einer Person ein bestimmter Phänotyp entstehen könnte.

2.2 Genetische Einflüsse auf Gesundheit und Lebensgestaltung

2.2.1 Einleitung

Gene beeinflussen den Organismus durch die Muster und das Ausmaß, in denen die in ihnen enthaltene Information in verschiedenen Zellen abgelesen, das heißt in Genprodukte (RNA- und Proteinmoleküle) umgesetzt wird. Sie liefern Baupläne für die strukturellen und funktionellen Elemente des Organismus. Die Umsetzung dieser Baupläne bildet in der Gesamtheit der genetischen und epigenetischen Prozesse eines Organismus

²⁰ Vgl. Hoheisel 2012.

ein komplexes Netzwerk von Wechselwirkungen, die in einem relativ stabilen Gleichgewicht des Organismus ablaufen. In Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter, Ernährung, Psyche, Lebensweise und äußeren Bedingungen, aber auch von genetischen Varianten, gibt es eine Vielzahl von möglichen unterschiedlichen Gleichgewichtszuständen. Ein Teil dieser Gleichgewichtszustände wird vom Individuum oder seiner Umgebung jedoch als Abweichung vom „Normalen“, gegebenenfalls als Störung, als Krankheit oder als Behinderung erlebt.

Das Vorhandensein einer einzelnen bestimmten Genvariante (Genotyp) und eines speziellen Merkmals im Phänotyp eines Individuums ist zunächst nichts weiter als ein Zusammentreffen, eine **Koinzidenz**. Findet sie sich statistisch gehäuft bei zahlreichen Individuen einer Bevölkerungsgruppe, dann spricht man von **Assoziation**. Diese kann rein zufällig auftreten. Auf eine Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen dem bestimmten Genmerkmal und dem speziellen Körpermerkmal kann man nur schließen, wenn es eine zusätzliche (etwa molekular- oder zellbiologische) Evidenz gibt.

In manchen Fällen ist ein bestimmter Genotyp die alleinige direkte („monogene“) Ursache für einen veränderten Phänotyp, beispielsweise dann, wenn der Phänotyp durch eine Funktionseinschränkung eines durch das zugehörige Gen codierten Proteins bedingt ist. Ein Beispiel hierfür sind Defekte im Beta-Globin-Gen, die dazu führen, dass im Körper ein Mangel an funktionsfähigem Hämoglobin entsteht, das für den Sauerstofftransport im Blut zuständig ist. Eine betroffene Person leidet an der Krankheit Beta-Thalassämie.

In anderen Fällen besteht ein komplexes Ursachengefüge, an dem auch Genvarianten beteiligt, jedoch nicht alleinige Ursache sind. So erhöht die ApoE4-Variante des Gens, das den Bauplan für das Fettstoffwechselprotein Apolipoprotein E codiert, das Risiko, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, führt jedoch nicht unweigerlich zum Ausbruch der Krankheit. Träger einer Kopie dieser Genvariante haben ein ungefähr verdoppeltes, Träger von zwei Kopien ein bis zu zehnfach höheres

Erkrankungsrisiko, aber viele Träger erkranken nie. Viele bekannte Faktoren – andere Genvarianten, ethnische Zugehörigkeit oder Geschlecht und vermutlich eine große Anzahl weiterer unbekannter Faktoren – beeinflussen das Erkrankungsrisiko, sodass derzeit von Fachleuten nicht empfohlen wird, aufgrund des ApoE-Genotyps eine Vorhersage über ein individuelles Risiko zu treffen.²¹

Durch den Vergleich der Befunde vieler Probanden kann zwar bei starker Assoziation der Merkmale auch ohne direkte Kenntnis der molekularen Wirkkette eine diagnostisch verwertbare Aussage aufgrund statistischer Wahrscheinlichkeit getroffen werden. So weiß man beispielsweise bis heute nicht genau, wie die ApoE4-Variante das Alzheimer-Risiko beeinflusst. Die stärkste Form der Assoziation liegt dann vor, wenn, wie im Fall der Beta-Thalassämie, biologische Plausibilität und statistische Assoziation von Genotyp und Phänotyp zusammentreffen.

Es gibt grundsätzlich zwei Möglichkeiten, wie genetische Faktoren für den Phänotyp besonders relevant werden können. Es können einerseits spontane und seltene Veränderungen von Genen vorliegen, deren funktionelle Konsequenzen einen Organismus erheblich vom Durchschnitt abheben und einen Gleichgewichtszustand innerhalb des Normalbereichs unmöglich machen. Andererseits können sich Verhaltensweisen oder Umweltbedingungen so stark ändern, dass ein eigentlich genetisch „normal“ ausgestatteter Organismus unter diesen Bedingungen nicht mehr normal funktionieren kann.

Für die erstgenannte Möglichkeit sind Mutationen an strukturell wichtigen Genen ursächlich, die dazu führen, dass essenzielle Proteine gar nicht oder nur in schadhafter Form produziert werden, wie das oben beschriebene Beispiel der Beta-Thalassämie zeigt. Der Körper kann dann ungeachtet der Umweltbedingungen nicht normal funktionieren.

21 Vgl. Goldman et al. 2011.

Typisch für die zweitgenannte Möglichkeit sind die sogenannten Zivilisationskrankheiten. Hier geht die Evolutionsmedizin davon aus, dass die genetische und physische Konstitution vieler Menschen hervorragend an die vorzivilisatorischen Umweltbedingungen angepasst war, jedoch nicht mehr an die Bedingungen moderner städtischer Lebensweise. Die erst seit wenigen Jahrzehnten mögliche industrielle Herstellung hoch raffinierter Mehl- und Zuckerprodukte hat zum Beispiel die Zusammensetzung von Lebensmitteln so stark verändert, dass genetische Regelkreise, die sich im Verlauf der menschlichen Evolution an ein ganz anderes Nahrungsmittelangebot angepasst hatten, nicht mehr störungsfrei funktionieren. Genvarianten etwa, die die effektive Speicherung von Nahrungszucker in Form von Fettgewebe als Energiereserve befördern, dürften zu Zeiten, in denen es Süßes nur während einer kurzen Erntezeit in Form von Früchten im Überfluss gab, ein natürlicher Überlebensvorteil gewesen sein. Angesichts der in der Zivilisationsgesellschaft möglichen ständigen Verfügbarkeit süßer Speisen kann eine solche Zuckerverwertung hingegen zum zivilisatorischen Risiko werden, wenn sie zu Fettleibigkeit und einem gestörten Insulinstoffwechsel²² beiträgt. Der Einfluss genetischer Variation auf die Gesundheit kann daher häufig nur im Kontext der jeweiligen Umweltbedingungen beurteilt werden.²³

2.2.2 Monogen verursachte Entwicklungsstörungen, Erkrankungen und Behinderungen

Unter einer **monogenen** Krankheitsanlage versteht man eine Mutation, die in einem einzelnen Gen lokalisiert ist und die beim Träger mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer genetisch

22 In der Bauchspeicheldrüse produziertes Hormon, das den Blutzuckerspiegel reguliert.

23 Vgl. Eaton/Konner/Shostak 1988.

bedingten Entwicklungsstörung, Erkrankung oder Behinderung führen kann.

Solche Mutationen können unterschiedlichen Erbgängen folgen. Beim **rezessiven Erbgang**²⁴ trägt jeder Elternteil eine Mutation in einem der beiden homologen Chromosomen, ist aber selbst nicht erkrankt, weil er auf dem anderen homologen Chromosom eine nicht betroffene Kopie der Erbanlage trägt, deren Funktion ausreicht, um die Mutation zu kompensieren. Die Eltern sind damit **heterozygote Träger** der Mutation. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 Prozent erbt ein Kind von beiden Eltern jeweils dasjenige Chromosom, das die krankheitsverursachende Mutation trägt. Dieser Sachverhalt erklärt auch, weshalb rezessive Erkrankungen häufiger auftreten, wenn die Eltern nahe miteinander verwandt sind, da beide Verwandten mit größerer Wahrscheinlichkeit Überträger des gleichen mutierten Gens sein können.

Beim **dominanten Erbgang**²⁵ zeigt sich das Merkmal bereits dann, wenn eines der beiden homologen Chromosomen eines Individuums die Mutation trägt, sodass in der Regel auch mindestens ein Elternteil bereits von der Krankheit betroffen ist und die Mutation mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent auf das Kind übergeht.

Beim **X-chromosomal** (geschlechtsgebundenen) Erbgang erbt das Kind das mutierte X-Chromosom von der Mutter (Wahrscheinlichkeit 50 Prozent). Deren zweites, nicht mutiertes Chromosom stellt die reguläre Genfunktion sicher. Bei einem Sohn fehlt eine solche Kompensationsmöglichkeit, weil er kein zweites X-Chromosom, sondern stattdessen ein Y-Chromosom geerbt hat. Eine Tochter hingegen hat in der Regel vom Vater ein nicht mutiertes X-Chromosom geerbt und ist deshalb nur Überträgerin der Krankheitsanlage und nicht selbst betroffen.

24 Rezessiv hier = bei den Eltern verborgen.

25 Dominant hier = von einer Generation auf die nächste „durchschlagend“.

Sowohl rezessive als auch X-chromosomal vererbte Krankheiten sind häufig in ihrer Symptomatik sehr schwerwiegend und nicht wirksam therapierbar. Sie verlaufen zudem oft bereits im Kindes- oder Jugendalter tödlich. Von den dominanten Erbkrankheiten hingegen werden manche erst in späteren Lebensjahren klinisch manifest (z. B. Huntington-Krankheit, adulte Form der myotonen Dystrophie).

Im Prinzip können erbliche Mutationen in jedem Gen als zufälliger Kopierfehler bei der Neusynthese der DNA für die Bildung einer Ei- oder Samenzelle entstehen. Bisher sind bereits über dreieinhalbtausend Genmutationen näher charakterisiert worden, die an der Entstehung von Phänotypen, speziell Krankheiten, ursächlich beteiligt sind. Für eine ähnliche Zahl von Phänotypen wird eine solche Verursachung zumindest vermutet.²⁶ Mit einem weiteren Anstieg der Anzahl aufgeklärter Assoziationen zwischen Genmutation und Krankheit ist zu rechnen. Die meisten Genmutationen finden sich allerdings nur in einzelnen Familien und sind daher in der Statistik für die gesamte Bevölkerung nur in sehr geringer Häufigkeit vertreten. Unter den monogenen Störungen sind die rezessiv vererbten deutlich häufiger als die dominanten. Monogene Störungen treten in Europa ca. zwölfmal unter 1.000 Geburten auf. Insgesamt sind monogene Abweichungen mit Krankheitswert etwa drei- bis viermal häufiger als Chromosomenstörungen. Es gibt Schätzungen, dass jeder Mensch im Mittel ein heterozygoter Träger für vier bis fünf krankheitsverursachende Mutationen ist.

Existieren mehrere genetische Faktoren (z. B. Mutationen), die unabhängig voneinander ein bestimmtes Merkmal (z. B. Krankheit) verursachen können, dann spricht man von **Heterogenität**. Finden sich bei verschiedenen Individuen unterschiedliche Mutationen („Allele“) in einem bestimmten

²⁶ Abruf der Statistik der OMIM-Datenbank (*Online Mendelian Inheritance in Man*) am 4. März 2013: 3.730 Phänotypen, deren molekulare Grundlage bekannt ist. Online im Internet: <http://omim.org/statistics/entry> [4.3.2013].

Genort der beiden homologen Chromosomen, dann spricht man von **allelischer Heterogenität**. Ein Beispiel ist das CFTR-Gen.²⁷ Es wurden bereits mehr als eintausend verschiedene Mutationen beschrieben, die bei verschiedenen Individuen das gleiche Krankheitsbild der Mukoviszidose (zystischen Fibrose) verursachen können, mit je nach vorliegender Mutation unterschiedlichem Schweregrad des Verlaufs. Allelische Heterogenität²⁸ ist bei monogenen genetischen Defekten sehr häufig.²⁹

Von **Locus-Heterogenität** spricht man, wenn ein gleicher (oder ähnlicher) Phänotyp durch Mutationen auf verschiedenen Genorten verursacht oder mit verursacht sein kann. Ein Beispiel ist die *Retinitis pigmentosa*, eine erbliche Augenkrankheit³⁰, bei der Mutationen auf verschiedensten Genorten, zum Teil mit unterschiedlichem Erbgang, verantwortlich gemacht werden.

In vielen Fällen erlaubt die Kenntnis einer einzelnen Genveränderung sogar bei als monogen klassifizierten Störungen nicht den eindeutigen Rückschluss auf das Auftreten oder die Ausprägung von Symptomen. Einige mögliche Gründe werden nachfolgend aufgeführt:

Verminderte Penetranz besteht, wenn ein genetisch verursachter Phänotyp sich bei einigen Trägern der Mutation deutlich, bei anderen (oft nahe verwandten) Trägern hingegen nur abgeschwächt oder gar nicht ausprägt. Beispiele für verminderte Penetranz sind die sogenannten Brustkrebs-Gene BRCA1 und BRCA2. Ein Teil der Trägerinnen entwickelt im Laufe des Lebens Brust- oder Eierstockkrebs (50 bis 80 Prozent je nach Mutation), der andere Teil nicht. Bislang kann man

27 CFTR = Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator.

28 Bezeichnung für unterschiedliche Mutationen (Allele) in einem bestimmten Genort, die zu ähnlichen oder identischen Phänotypen führen.

29 Deshalb benötigt man bei vielen Phänotypen DNA-Chips, die zahlreiche unterschiedliche Mutationen identifizieren und trotzdem zu falsch negativen Befunden führen können, wenn eine bisher noch nicht beschriebene Mutation vorliegt.

30 Erkrankung der Netzhaut, die zu Nachtblindheit, grauem Star und anderen Sehbehinderungen führt.

nicht vorhersagen, zu welcher Gruppe eine betroffene Frau gehört.

Von **variabler Expressivität**³¹ spricht man, wenn zwar alle Träger eines Genotyps den Phänotyp aufweisen, jedoch in unterschiedlicher Ausprägung, sodass der Schweregrad der Krankheit variiert (z. B. milde vs. schwere Form des Marfan-Syndroms³²). Die variable Expressivität von Genen kann auf epigenetische Veränderungen zurückzuführen sein (vgl. Abschnitt 2.1.1).

In Fällen variabler Penetranz und Expressivität eines monogen verursachten Defekts ist es auch möglich, dass die Ausprägung des Phänotyps noch von Allelen an anderen Genorten abhängt, die noch nicht charakterisiert worden sind. Ist ein ursächliches Zusammenspiel mit anderen Genorten hingegen bekannt, spricht man auch von einer **oligogen** verursachten Störung.³³ Dabei wird eine – häufig zunächst als monogen eingestufte – Behinderung oder Krankheit in manchen Fällen erst dann ausgelöst, wenn zwei Gene gleichzeitig betroffen sind. So kann die bereits genannte Augenkrankheit Retinitis pigmentosa beispielsweise nicht nur von verschiedenen Einzelmutationen ausgelöst werden, sondern auch von Kombinationen aus zwei³⁴ oder drei³⁵ Genmutationen.

Damit bestehen fließende Übergänge zwischen monogen und multifaktoriell bedingten Phänotypen.

Zahlreiche monogene Defekte prägen sich bereits vorgeburtlich oder in der frühen Kindheit als Syndrome aus, die durch ein sehr variables Bild von leichten bis schweren Fehlbildungen verschiedener Organe einschließlich der Haut, des Herz-Kreislauf-Systems, des Bewegungsapparates und des Nervensystems gekennzeichnet sind. In nur wenigen Fällen

31 Expressivität: Ausprägungsstärke eines Phänotyps bei gleichem Genotyp.

32 Marfan-Syndrom: vererbte fehlerhafte Struktur der Bindegewebe des Körpers, mit je nach Fall geringfügigen bis schweren Symptomen der Stabilität von Körperorganen.

33 Vgl. Badano/Katsanis 2002.

34 Vgl. Kajiwara/Berson/Dryja 1994.

35 Vgl. Katsanis 2004.

ist dieses Symptombild so typisch, dass man bereits klinisch auf einige wenige oder ein einziges infrage kommendes Gen als Ursache schließen kann (z. B. Glasknochenkrankheit). In den meisten Fällen können die verschiedensten Genorte für ein Syndrom monogen oder in Verbindung mit einem oder wenigen anderen Genen verantwortlich sein.

Die genaue Aufklärung des genetischen Status solcher Patienten mag in vielen Fällen keine spezifischen Heilungschancen eröffnen, ist aber als genaue Diagnose für die Betroffenen und ihre Umgebung für einen selbstbestimmten Umgang mit den resultierenden Beschwerden und Behinderungen von Nutzen. Vereinigungen von Betroffenen können sich darüber hinaus organisieren, um einander bei der Bewältigung der krankheitsbezogenen Probleme zu beraten und zu helfen. In einer solchen Selbsthilfe liegt ein Nutzen einer genauen diagnostischen Aufklärung auch dann, wenn keine ursachenorientierte Therapie verfügbar ist.

2.2.3 Multifaktoriell bedingte Störungen und Erkrankungen

Im Unterschied zu der oben beschriebenen Verursachung von Krankheiten durch einzelne oder wenige Gene sind bei der Entstehung von Volks- und Zivilisationskrankheiten neben der genetischen Konstitution eines Menschen eine Vielzahl weiterer Faktoren (z. B. Umwelteinflüsse, Ernährungs- und Lebensstil, Medikamentenwirkung) ursächlich beteiligt. Zu dieser Gruppe gehören unter anderem Arteriosklerose, Herzinfarkt, Adipositas (Fettleibigkeit), Diabetes Typ 2, einige Krebsformen (insbesondere von Lunge, Darm, Brustdrüse), ferner Bluthochdruck und metabolisches Syndrom, bipolare Gemütsstörung³⁶ sowie gewisse Allergien und

³⁶ Multifaktoriell bedingte psychische Störung, bei der die Stimmung der Betroffenen zwischen Manie und Depression wechselt.

Hautkrankheiten. Im Unterschied zu monogenen Krankheiten ist die Genkonstellation sehr viel komplexer strukturiert. Das Gleiche gilt für die damit zusammenhängenden komplexen Phänotypen. Zwischen dem komplexen Genotyp und dem komplexen Phänotyp besteht zudem ein ebenfalls komplexer Wirkungszusammenhang, der nicht einfach in der Addition der beteiligten Faktoren besteht, sondern in einer nicht linearen Wechselwirkung.

Bei den multifaktoriell verursachten Krankheiten ist es nicht zweckmäßig, genetische Abweichungen durchgehend als (potenziell schädliche) Mutationen anzusprechen. Oft handelt es sich vielmehr um in der Bevölkerung weit verbreitete Polymorphismen. Ihr möglicher Einfluss auf Krankheit und Gesundheit ergibt sich erst im komplexen Zusammenhang mit anderen genetischen, epigenetischen und Umweltfaktoren.

Erfasst man die an zwei, mehreren oder zahlreichen Genorten vorhandenen Genvarianten als kombinierten Genotyp, so wird von **polygener** genetischer Konstellation gesprochen, die als Ursache für komplexe Phänotypen infrage kommt. Dabei ist zu unterscheiden zwischen einer Kombination von Genmerkmalen, die unabhängig voneinander wirken, und einem komplexen Genotyp, bei dem sich die vorhandenen Genvarianten in ihren Auswirkungen auf den Phänotyp gegenseitig durch Verstärkung, Abschwächung oder Aktivitätskontrolle beeinflussen.

2.2.4 Chromosomenstörungen

Chromosomenstörungen führen häufig schon beim Ungebornen zu schweren Schäden. Man unterscheidet zwischen numerischen und strukturellen Chromosomenstörungen. Eine **numerische Chromosomenstörung** (Aneuploidie) liegt vor, wenn für ein bestimmtes Chromosom im Genom mehr als zwei Kopien (Polysomie, z. B. Trisomie 21) oder nur eine Kopie (Monosomie) vorliegen. Es handelt sich um Störungen, die

zumeist spontan während der Bildung der Geschlechtszellen aus deren Vorläuferzellen durch Störungen bei der Verteilung der Chromosomen entstehen.³⁷ Alle autosomalen Monosomien und die meisten Polysomien sind letal, das heißt, sie führen zu Fehlgeburten oder zum Tod sehr bald nach der Geburt. Einige autosomale Aneuploidien beeinträchtigen die Lebensfähigkeit nicht so stark.³⁸ Trisomie 21 (Down-Syndrom) ist die bei Neugeborenen häufigste Chromosomenstörung dieser Art. Sie führt zu einer verlangsamten Entwicklung, geht meist mit geistigen Beeinträchtigungen einher und kann mit leichten bis schweren körperlichen Fehlbildungen insbesondere an Herz, Lunge und Magen-Darm-Trakt verbunden sein. Heutzutage liegt die durchschnittliche Lebenserwartung von Menschen mit Down-Syndrom aufgrund einer optimierten Therapie und sozialer Einbindung bei fast 60 Jahren.³⁹

37 Chromosomenstörungen gehören zu den „genetischen Eigenschaften“ im Verständnis des Gendiagnostikgesetzes (§ 3 Nr. 4). Sie sind auch „ererbte“ im Sinne der Nr. 4, denn sie entstehen vor der Befruchtung. „Vererbt“ im Sinne der Genetik kann eine Chromosomenstörung sein, wenn bei einem Elternteil in allen Körperzellen eine balancierte Translokation oder eine Trisomie vorliegt und die sich bildende Geschlechtszelle keinen normalen Chromosomensatz erhält. Weit häufiger sind allerdings spontan bei der Reifungsteilung zur Keimzelle entstehende fehlerhafte Chromosomensätze. Ein hoher Prozentsatz aller Samenzellen ist aneuploid. Bei Eizellen ist die Aneuploidie-Rate im unteren einstelligen Prozentbereich, nimmt aber mit steigendem Alter der Frau deutlich zu.

38 Trisomie 13 und 18 kann mit einer mehrjährigen Lebensdauer vereinbar sein. Das Gleiche kann für weitere autosomale Polysomien und Monosomien gelten, wenn nur ein Teil des Chromosoms betroffen ist (partielle Aneuploidie) und/oder wenn die Aneuploidie erst während der Embryonalentwicklung in einer Zelle auftritt und somit nur an einen Teil der Körperzellen vererbt wird (genetisches Mosaik). Menschen mit Pallister-Killian-Syndrom zum Beispiel haben ein Tetrasomie-12p-Mosaik; sie tragen in einem Teil ihrer Körperzellen den kurzen Arm (p) von Chromosom 12 vierfach. Die Lebenserwartung und Gesundheit von Menschen mit solchen eingeschränkten Aneuploidien hängt vom Ausmaß der betroffenen Zellen beziehungsweise der überzähligen oder fehlenden Chromosomenteile ab.

39 Vgl. Glasson et al. 2002.

Einige Aneuploidien der Geschlechtschromosomen (z. B. Klinefelter-Syndrom⁴⁰, Turner-Syndrom⁴¹) sind nicht letal und in der Bevölkerung bei milderer Ausprägung von Symptomen häufiger als autosomale Aneuploidien.

Strukturelle Chromosomenstörungen liegen meist als Translokation vor. Dies bedeutet, dass bestimmte Abschnitte eines Chromosoms sich in einem anderen Bereich dieses Chromosoms befinden als bei der ganz überwiegenden Mehrheit der Population, in einigen Fällen sogar auf einem anderen Chromosom. Solche Anomalien können „balanciert“ sein; das bedeutet, dass die Gesamtmenge des Erbgutes nicht verändert ist, sondern lediglich einige Abschnitte umgelagert sind. Träger solcher Translokationen (Populationshäufigkeit ca. 1:500) sind selbst unauffällig, aber es besteht für ihre Kinder die Gefahr, dass bei der Reifung der Keimzellen ein unbalancierter chromosomaler Status mit Vermehrung oder Reduktion des genetischen Materials entsteht, der meist mit mehrfachen und oft schweren Fehlbildungen sowie erheblichen Störungen des zentralen Nervensystems verbunden ist. Solche Störungen sind meist letal und können die Ursache mehrfacher spontaner Aborte sein.

2.2.5 Genetische Einflüsse mit Relevanz für die Lebensführung

Neben den oben beschriebenen Zusammenhängen zwischen Genotyp und gesundheitlichen Störungen gibt es auch zunehmend Erkenntnisse zu genetischen Faktoren, deren Relevanz sich auf die Lebensweise bezieht, ohne unmittelbare Relevanz

40 Numerische Chromosomenstörung der Geschlechtschromosomen, die ausschließlich Männer betrifft, die neben dem Y-Chromosom zwei X-Chromosomen tragen.

41 Monosomie X; Erkrankung aufgrund einer gonosomalen Monosomie, bei der nur ein X-Chromosom vorliegt; führt neben Unfruchtbarkeit zu Kleinwüchsigkeit und Störungen von Organsystemen.

für Krankheiten oder gesundheitliche Störungen (Lifestyle-Tests). Hier gibt es bereits Testangebote, die beispielsweise die Aufklärung individueller genetischer Komponenten für die Neigung zu Nikotin-, Koffein- und Alkoholabhängigkeit, für die Disposition zu erhöhter Risikobereitschaft, die individuelle Tendenz zu Sommersprossen- oder Glatzenbildung⁴², eine Disposition zu Beibtheit, das Talent für bestimmte Sportarten oder intellektuelle Sonderbegabungen⁴³ und sogar die Partnerwahl⁴⁴ zum Ziel haben.

Während die genannten Beispiele mitunter reinen Kuriositätenwert haben und häufig wissenschaftlich nur dürftig, zum Beispiel auf Grundlage einzelner kleinerer Studien fundiert sind, gibt es auch Bemühungen, Erkenntnisse über genetische Einflüsse in Bereichen zu nutzen, die von nachhaltiger Relevanz für Lebensführung, Wohlbefinden und – zumindest indirekt – auch Gesundheit sein können. Beispielhaft sei hier das Stichwort Nutrigenomik genannt, unter dem Bemühungen zusammengefasst werden, den Einfluss genetischer Faktoren auf die Verwertung von Nahrungsmitteln zu verstehen.⁴⁵ Auch hier gibt es bereits kommerzielle Angebote, die auf Grundlage des individuellen genetischen Profils beispielsweise Ernährungs- oder Sportempfehlungen aussprechen, etwa um individualisierte Gewichtsreduktionsstrategien zu begründen.⁴⁶ Hierbei ist zu bedenken, dass genetische Einflüsse auf solche für die Lebensführung relevanten komplexen Aspekte immer in einem ebenfalls sehr komplexen Zusammenhang mit epigenetischen Faktoren sowie mit den Umwelt- und Lebensbedingungen der Person wirken. Es ist somit bislang unklar, wie

42 Hier beispielhaft das Angebot eines „Lifestyle-Genest-Packs“. Online im Internet: <http://www.genest-deutschland.de/factoid> [4.3.2012].

43 Vgl. online im Internet: <https://www.23andme.com/health/Measures-of-Intelligence> [4.3.2013]. Die Firma kommuniziert hier aufgrund einer Studie den möglichen genetischen Einfluss einer einzelnen Genvariante auf bis zu sechs Punkte im Intelligenzquotienten (vgl. Gosso et al. 2006).

44 Vgl. online im Internet: <http://www.genepartner.com> [19.2.2013].

45 Vgl. Nielsen/El-Soehmy 2012.

46 Vgl. zum Beispiel online im Internet: <http://www.cogap.de> [13.2.2013].

aussagekräftig die ermittelten Daten sind und welche Relevanz sie für die Lebensführung besitzen.⁴⁷

Die Grenze zwischen genetischer Beeinflussung der Lebensführung und Gesundheit ist mitunter schwer zu ziehen, wie das Beispiel der Lese-Rechtschreib-Schwäche (LRS) illustriert. Von der LRS sind ca. 5 Prozent der schulpflichtigen Kinder betroffen. An ihrer Entstehung sind nach derzeitigem Forschungsstand genetische Abweichungen in deutlichem Ausmaß beteiligt. In einem Forschungsprojekt wird derzeit an der Entwicklung eines Gentests für Vorschulkinder gearbeitet, der zusammen mit einer spezifischen Messung von Hirnaktivitäten eine Risikoabschätzung für die Ausbildung dieses Merkmals ermöglichen soll. Durch eine möglichst frühzeitige Ermittlung von Risikoträgern würde die Chance eröffnet, schon im 3. Lebensjahr Maßnahmen gegen die Ausbildung der LRS zu ergreifen.⁴⁸ LRS umfasst nach Definition der Weltgesundheitsorganisation „Entwicklungsstörungen schulischer Fertigkeiten“.⁴⁹ Dieser Störungsbegriff ist nicht identisch mit dem Krankheitsbegriff der Medizin.

2.3 Neue Entwicklungen von Methoden der genetischen Diagnostik

2.3.1 Prinzipien der molekulargenetischen Analyse

Methoden der molekulargenetischen Analyse ermöglichen die direkte Untersuchung von DNA-Sequenzen nach Isolierung von Genmaterial aus einer Gewebeprobe. Seit den 1980er-Jahren dominieren in zahlreichen methodischen Varianten zwei Prinzipien der genetischen Analyse beim

47 Vgl. de Roos 2013.

48 Vgl. online im Internet: <http://www.legascreen.de/projektziel.html> [30.10.2012]; Grimm 2011.

49 Online im Internet: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2013/block-f80-f89.htm> [6.2.2013].

Menschen: Oligonukleotid-Hybridisierung und Polymerase-Kettenreaktion.

Oligonukleotid-Hybridisierung: Dieses Verfahren ermöglicht in einer Zell- oder Gewebeprobe den Nachweis eines in seiner Sequenz *bekannt*en kurzen DNA-Bruchstücks (sogenanntes Oligonukleotid, mit einer Länge von bis zu etwa 100 Basenpaaren). Die Hybridisierungstechnik bildet die Grundlage von DNA-Microarrays, bei denen geringste Mengen spezifischer DNA als Markierung (Reporter) auf Trägeroberflächen (Chips) aufgetragen werden, um spezifische komplementäre DNA-Sequenzen durch Bindung (Hybridisierung) und Markierung zu identifizieren.⁵⁰ So kann man eine große Anzahl von verschiedenen Genen oder Genvarianten aus einer individuellen Probe einer Feinanalyse unterziehen. Das Verfahren kann auch zum Nachweis von mRNA, nicht codierender RNA und anderen RNA-Proben eingesetzt werden, um die Expression von DNA zu erfassen. Hierzu wird die jeweils nachzuweisende RNA meist zunächst mittels des Enzyms Reverse Transkriptase in cDNA⁵¹ „umgeschrieben“ und als DNA nachgewiesen.

Die PCR-basierte Sequenzierung: Diese Methode ermöglicht die Aufklärung der *unbekannt*en Sequenz von DNA-Abschnitten bis hin zur Sequenzierung des gesamten Genoms eines Individuums. Mithilfe der Polymerase-Kettenreaktion (*polymerase chain reaction*, PCR) wird der zu sequenzierende DNA-Einzelstrang unter Einsatz von farblich oder radioaktiv

50 Zu jeder DNA-Sequenz gibt es genau eine **komplementäre** Sequenz, bei der in der Buchstabenfolge jeweils A gegen T sowie G gegen C und umgekehrt ausgetauscht sind. Sequenz und die zu ihr komplementäre Sequenz zeigen unter bestimmten Analysebedingungen eine starke Tendenz, sich hochspezifisch aneinander zu binden (sequenzspezifische Hybridisierung). Dies nutzt man zum buchstabenexakten Nachweis von Sequenzen. Bringt man ein Oligonukleotid als „Sonde“ auf einen Chip, dann „fischt“ es die komplementäre Sequenz, falls sie in der Probe vorhanden ist, aus einer Anzahl von Bruchstücken heraus. Diese Bindung kann man durch radioaktive, fluoreszenzoptische oder anderweitige Markierung nachweisen. Man kann die Hybridisierungsbedingungen so gestalten, dass entweder nur die exakt komplementäre Sequenz nachgewiesen wird oder dass auch Teilsequenzen mit einer oder einigen Punktabweichungen erfasst werden.

51 cDNA: komplementäre DNA (engl. *complementary DNA*); Form der DNA, die mithilfe eines Enzyms aus mRNA synthetisiert wird.

gekennzeichneten Nukleotiden kopiert und die Reihenfolge der Nukleotide anhand dieser Markierung sichtbar gemacht. Dies erlaubt die Diagnose von Punktmutationen und die Ermittlung von Teilsequenzen von bis zu ca. 1.000 Basenpaaren.

Die PCR-basierte Sequenzierung ist zwar schon länger ein äußerst wichtiges Forschungswerkzeug, hatte aber lange wegen des Aufwandes und der Kosten nur eine begrenzte Bedeutung für die klinische Anwendung. Dies ändert sich derzeit aufgrund sinkender Kosten und neuer Hochdurchsatz-Methoden (vgl. Abschnitt 2.3.2).

Nanoporesequenzierung: Ein neuer Ansatz wird bei der sogenannten Nanoporesequenzierung verfolgt. Hier identifiziert man die Sequenz von DNA- oder RNA-Strängen oder sogar von Proteinen beim Durchtritt durch molekülgroße Poren mittels nukleotid-spezifischer elektrischer Signale.⁵² Da die Sequenz hier von einem einzelnen Molekül abgelesen werden kann, könnten so künftig noch schnellere und präzisere Analysen mit noch geringerem Probenmaterial möglich werden.

Nachweisstrategie: Für die ethische und rechtliche Bewertung der Analyse umfangreicherer individueller Genomabschnitte ist es wichtig, den prinzipiellen Unterschied von Hybridisierungsmethode und PCR-Sequenzierung im Auge zu behalten. Bei Hybridisierungsverfahren werden vorgegebene *bekannte* Sequenzen gezielt und spezifisch in einer Probe gesucht und entweder nachgewiesen oder ausgeschlossen, während mit der PCR-Sequenzierung *nicht bekannte* Sequenzen durch Neusynthese eines komplementären DNA-Strangs analysiert werden. Das bedeutet für die medizinische Anwendung, dass man beim Hybridisierungsprinzip das Resultat auf die Beantwortung einer genau eingegrenzten Frage (etwa nach einer bestimmten Punktmutation unter einer medizinischen Verdachtsdiagnose) beschränken kann, während das Neusyntheseprinzip alle vorhandenen Sequenzinformationen vervielfältigt und neben der Antwort auf gezielte Fragen auch

52 Vgl. Bahrami et al. 2012; Luan/Stolovitzky/Martyna 2012.

zahlreiche Überschussinformationen und daraus resultierende nicht erwartete oder für die konkrete medizinische Fragestellung nicht benötigte Nebenbefunde liefern kann.

2.3.2 Neue Hochdurchsatz-Methoden zur Ermittlung genetischer Daten

Seit etwa zehn Jahren haben die Verfahren der genetischen Analyse eine rasante Steigerung ihrer Leistungsfähigkeit erfahren. Die aktuelle Weiterentwicklung der oben genannten Methoden erlaubt eine zunehmend schnellere und dabei hoch auflösende Sequenzierung des gesamten Genoms. Durch kombinierten Einsatz von Miniaturisierung, Automatisierung und massenhafte parallele Durchführung der Analyse einzelner Sequenzabschnitte, gefolgt von einem integrierten Einsatz bioinformatischer Auswertungsmethoden gelingt es zunehmend, immer mehr DNA-Information kostengünstig mithilfe immer kleinerer Probenmengen in immer kürzerer Zeit zu gewinnen. Außerdem gelingt es durch neuartige Nukleotidmarkierungen und Detektionsmethoden, die Reihenfolge der Nukleotide schneller und leichter zu erfassen.

Zur Ermittlung umfangreicherer Sequenzinformation – bis hin zum gesamten Genom – muss man die zu untersuchende DNA enzymatisch in zahlreiche Bruchstücke „zerschneiden“ und einzeln sequenzieren (*shotgun sequencing*). Die sich teilweise überlappenden Bruchstücke bringt danach ein Computerprogramm etwa vergleichbar dem Prinzip des Dominospiels in die richtige Reihenfolge (*sequence assembly*, Sequenz-Zusammensetzung).

Weitere Schritte einer umfangreichen Sequenzierung umfassen die Fehlerkorrektur, die Assemblierung sowie die Zuordnung von Teilsequenzen an die korrekte Lokalisation im zutreffenden Chromosom und damit im gesamten Genom. Erst in diesem Stadium der Erstellung einer Genomsequenz ist eine interpretierende Untersuchung von funktionell relevanten

genetischen Varianten des gesamten Chromosoms sinnvoll möglich.⁵³ Dabei ergeben sich besondere Herausforderungen für die Genauigkeit der Sequenzierung massenhaft erzeugter DNA-„Schnipsel“. Fehlerquellen bestehen bereits vor der eigentlichen Sequenzierung, weil das Probenmaterial vervielfältigt werden muss. Ferner ist die PCR nicht völlig fehlerfrei. Weiterhin können auch bei der Ablesung einer Sequenz durch die optischen Nachweismethoden Unsicherheiten oder Fehler auftreten. Auch die erwähnte Assemblierung kann zu Fehlern führen, weil im gesamten Genom zahlreiche sehr ähnliche oder gar identische Abschnitte mehrfach auftreten. Viele Fehler kann man entdecken und korrigieren, wenn die DNA vielfach sequenziert wird, was aber mit spürbaren Zusatzkosten verbunden ist.

Die Gesamtheit aller genannten, auf Hochleistung und Hochdurchsatz getrimmten methodischen Strategien bezeichnet man als *next generation sequencing*, mit dem es perspektivisch möglich wird, das gesamte individuelle Genom einzelner Personen mit moderatem Aufwand und zu moderaten Kosten zu bestimmen.

Nach aktueller Einschätzung sind in den nächsten Jahren weitere technische Fortschritte für die aktuell populären Hochdurchsatz-Sequenziermethoden, angeführt von Roche, Illumina und Life Technologies, zu erwarten, mit Potenzial für weiter sinkende Kosten. Derzeit kann ein komplettes Genom innerhalb weniger Tage mit einem Materialkostenaufwand von ca. 10.000 US-Dollar mit der erforderlichen Genauigkeit sequenziert werden. Gesamtgenomsequenzierung innerhalb weniger Tage für weniger als 1.000 US-Dollar gilt dabei als realistisches Ziel für die nächsten 5 bis 10 Jahre.⁵⁴ Nicht enthalten

53 Man muss berücksichtigen, dass die weitaus überwiegende Anzahl von Genvarianten (vor allem SNPs), die in einer ethnisch definierten Population gefunden werden, vollständig neutral sind. Es ist eine anspruchsvolle Aufgabe, die funktionell relevanten „Signale“ aus diesem „Rauschen“ herauszufiltern.

54 Vgl. Vorträge der Anhörung des Deutschen Ethikrates am 22. März 2012 in Berlin. Online im Internet: <http://www.ethikrat.org/veranstaltungen/anhoeerungen/multiplex-und-high-throughput-diagnostik> [11.9.2012].

sind in diesen Preisprojektionen allerdings die Kosten für die Interpretation der umfangreichen und komplexen Daten. Diese dürften trotz entsprechender Fortschritte in der Bioinformatik (vgl. Abschnitt 2.3.3) auch weiterhin hoch bleiben.⁵⁵

Fortschritte bei hochauflösenden DNA-Microarrays (DNA-Chips) führen bei vielen genetischen Fragestellungen ebenfalls zu erheblichen Zeit- und Kostenersparnissen. So ist es nunmehr möglich, mithilfe von Chips den individuellen Genotyp (Mutationen, SNPs, CNVs) von Millionen Orten im gesamten Genom gleichzeitig zu bestimmen.

Hochdurchsatz-Methoden können auch dafür verwendet werden, epigenetische Profile aus speziellen Gewebeproben (Markierungen der DNA; Epigenom) oder der RNA⁵⁶ (Genaktivitätsprofile; Transkriptom⁵⁷) zu ermitteln.

Der Einsatz von Hochdurchsatz-Methoden zielt zwar grundsätzlich auf die schnelle Ermittlung großer Datenmengen; die konkreten Strategien und der dabei ermittelte Datenumfang können sich aber je nach Erkenntnisinteresse unterscheiden:

- >> Panel-Diagnostik: Suche nach einer potenziell sehr großen Anzahl von verschiedenen Genvarianten an beliebig zahlreichen, aber stets vorgegebenen Genorten, zum Beispiel für die Aufklärung der infrage kommenden genauen

55 Vgl. Mardis 2010.

56 Das in der Zelle realisierte RNA-Spektrum wird üblicherweise indirekt festgestellt. Hierzu werden die Moleküle in sequenzanaloge sogenannte cDNA zurückverwandelt und diese mit den gängigen Verfahren sequenziert.

57 Die Gesamtheit aller umgeschriebenen RNA in einem konkreten Zelltyp wird als Transkriptom bezeichnet. Es bestimmt den Entwicklungs- und Funktionszustand der unterschiedlichen mehr als 200 Zell- und Gewebetypen im Körper. Entwicklungsstörungen, Funktionsverluste und selbst Tumorentstehung können wahrscheinlich auch durch quantitative Verschiebungen relevanter nicht codierender RNA-Moleküle ausgelöst werden, ohne dass dies im Genotyp ablesbar ist. Für eine breite diagnostische Nutzung dieses Potenzials sind allerdings mehr Informationen und umfangreiche Methodenentwicklungen erforderlich. Es wird gegenwärtig intensiv untersucht, welche epigenetischen Einflüsse auf die Expression von Genen durch DNA-Modifikationen, welche durch Veränderungen der Proteinhülle der DNA und welche schließlich durch nc-RNA-Wirkung bedingt sind.

genetischen Ursachen für einen unklaren Komplex von Symptomen (Syndrom). Hierfür wäre das Hybridisierungsverfahren mit entsprechend umfangreichen Mikroarrays besonders geeignet; die Sequenzierung beschränkt sich dann von vorneherein auf die zuvor ausgewählten Gene. Man kann heute bereits Hunderte und in naher Zukunft voraussichtlich Tausende von spezifischen Genvarianten mittels DNA-Chips nachweisen.

- » Genomweite Chipanalysen: Ähnlich wie bei der Panel-Diagnostik wird hier ebenfalls eine potenziell sehr große Anzahl von Genvarianten gleichzeitig untersucht. Der Unterschied liegt vor allem in der Fragestellung. Mit genomweiten Chipanalysen wird weniger der Anspruch verfolgt, die individuelle genetische Grundlage für ein bestimmtes Syndrom durch die Berücksichtigung aller potenziell relevanten bekannten Genvarianten zu untersuchen. Stattdessen werden sie breiter angelegt und sind in der Regel hinsichtlich der Vielfalt von Merkmalen, die für Gesundheit oder Lebensführung relevant sein können, auf jeweils wenige potenziell beteiligte Genvarianten beschränkt.
- » Exomsequenzierung: Hier werden alle Exons sequenziert, das heißt nur die Abschnitte des Genoms, die für Proteine codieren. Die Gesamtheit der Exone bildet das Exom, das nur 50 Millionen der insgesamt 4,6 Milliarden Buchstaben des Genoms umfasst. Somit ist eine Exomsequenzierung billiger und weniger fehlerhaftig als die Sequenzierung des gesamten Genoms. Man erreicht diese Beschränkung dadurch, dass man vor der Analyse die Exons mithilfe spezieller „molekularer Angelruten“ aus dem Gesamtgenom „herausfängt“, hybridisiert und dann erst sequenziert. Dabei findet man normalerweise bei einer Person 10.000 bis 50.000 Genvarianten, je nach verwendeter Technik.⁵⁸ Zur Identifizierung von krankheitsrelevanten, pathogenen Mutationen werden Strategien für eine Priorisierung

58 Vgl. Neveling/Hoischen 2012.

entwickelt, um die abschließende Analyse auf 150 bis 200 individuelle Varianten beschränken zu können.

Bisherige Erfahrungen aus klinischen Studien deuten darauf hin, dass die Diagnose-Möglichkeiten von seltenen monogenen Erkrankungen verbessert werden. Die Exomsequenzierung bietet ein erhebliches diagnostisches Potenzial zur Aufklärung monogener Erkrankungen mit weitgehend identischem Phänotyp, die aber auf Mutationen in unterschiedlichen Genen beruhen können (z. B. Fanconi-Anämie⁵⁹ oder Bardet-Biedl-Syndrom⁶⁰). Auch für einige Krankheiten, deren Ursachen bisher klinisch nicht eindeutig identifizierbar waren, konnte mithilfe von Exomsequenzierungen eine molekulare Diagnose erstellt werden, zum Beispiel bei Patienten mit ungeklärter geistiger Behinderung⁶¹. In Studien konnten schon für mehr als 50 Krankheiten neue relevante Gene identifiziert werden.⁶² Es gibt erste Beispiele, dass solche Diagnosen durchaus ein Potenzial für neue Therapieansätze aufweisen können.⁶³ Die Genvarianten im Exom sind bei Weitem nicht so komplex zu analysieren wie diejenigen im gesamten übrigen Genom. Sie können daher bessere Aussagen als eine Sequenzierung des Genoms liefern, vor allem zu monogenen Krankheitsdispositionen.

>> Gesamtgenomsequenzierung: Hier ist die Aufklärung der „Textfolge“ des gesamten Genoms das Ziel, also die haploide Nukleotidabfolge in allen 46 Chromosomen. Gesamtgenomsequenzierung findet derzeit vor allem in der

59 Autosomal rezessiv vererbte Form einer Anämie, die unter anderem zu Minderwuchs und Nierenfehlbildungen führt.

60 Autosomal rezessiv vererbtes Fehlbildungssyndrom, das unter anderem zu Nierenfunktionsstörungen, Adipositas und geistiger Behinderung führen kann.

61 Vgl. de Ligt et al. 2012; Rauch et al. 2012.

62 Vgl. Neveling/Hoischen 2012, 10.

63 So konnte beispielsweise die ACAD9-Mutation bei Patienten mit Komplex-1-Defizienz, einer durch Genmutation hervorgerufenen Schädigung der Mitochondrien, identifiziert werden und dadurch eine Riboflavin-Therapie (ein Vitamin aus dem B-Komplex) mit Erfolg durchgeführt werden (vgl. Haack et al. 2010).

Grundlagenforschung statt, wurde jedoch bereits in einzelnen klinischen Pilotprojekten eingesetzt, um für Patienten mit ungeklärtem klinischen Phänotyp eine genetische Ursachenabklärung zu ermöglichen. Die Gesamtgenomsequenzierung ermöglicht hier im Vergleich zur Exomsequenzierung zusätzlich die Identifizierung krankheitsrelevanter Genvarianten in den nicht codierenden Abschnitten des Genoms.⁶⁴

In den letzten beiden Jahren sind erste Schritte in Richtung größerer klinischer Forschungsprojekte getan worden. Ende 2011 startete das National Human Genome Research Institute in den USA sein multidisziplinäres Programm „Clinical Sequencing Exploratory Research“.⁶⁵ Im Dezember 2012 wurde in Großbritannien entschieden, dass bis zu 100.000 Patienten mit Krebs und seltenen Erkrankungen sequenziert werden sollen.⁶⁶ Im Oktober 2012 wurden auf der Konferenz der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie die Ergebnisse einer französischen Großstudie vorgestellt, in der von 402 Brustkrebspatientinnen das ganze Genom mit dem Ziel sequenziert wurde, die Grundlagen für eine personenbezogene Therapieentscheidung zu verbessern.⁶⁷

Bisher begrenzen die Sequenzierkosten und insbesondere die Schwierigkeiten und Kosten der Dateninterpretation die Anwendung einer Gesamtgenomsequenzierung noch erheblich. Wenn eines Tages die Sequenzierung des individuellen Genoms verhältnismäßig einfach für größere Bevölkerungskollektive zusammen mit einer Vielzahl von phänotypischen Merkmalen möglich sein wird, wäre

64 Vgl. Gonzaga-Jauregui/Lupski/Gibbs 2012.

65 Online im Internet: <http://www.genome.gov/27546194> [4.3.2013].

66 Vgl. Ankündigung des britischen Premierministers vom 10. Dezember 2012. Online im Internet: <http://www.number10.gov.uk/news/dna-tests-to-fight-cancer> [4.3.2013].

67 Vgl. Pressemitteilung der European Society for Medical Oncology vom 30. September 2012. Online im Internet: [http://www.esmo.org/about-esmo/press-office/esmo-2012-press-releases/view.html?tx_ttnews\[tt_news\]=1625](http://www.esmo.org/about-esmo/press-office/esmo-2012-press-releases/view.html?tx_ttnews[tt_news]=1625) [12.3.2013].

es allerdings vorstellbar, dass aus den wachsenden Datenbanken von Genom-Phänotyp-Profilen eine Fülle von bioinformatischen Algorithmen entwickelt werden könnte, deren Anwendung auf das Genom des individuellen Patienten (Kunden) zu Prognosen sehr unterschiedlichen Charakters führen wird: medizinisch relevante wie irrelevante Vorhersagen und solche aus der Grauzone dazwischen.

2.3.3 Neue bioinformatische Methoden zur Analyse genetischer Daten

Die neuen Verfahren liefern im Vergleich zu älteren Methoden so umfangreiche Datenmengen, dass sie mit traditionellen Methoden nicht mehr gehandhabt, aufgearbeitet, gespeichert, korrigiert und interpretiert werden können. Deshalb ist auf dem Gebiet der Genomforschung die **Bioinformatik** in den letzten beiden Jahrzehnten zu einer strategischen Disziplin der Molekulargenetik geworden, ohne die Erkenntnisfortschritte nicht mehr möglich wären.

Mithilfe bioinformatischer Methoden wird auf eine umfangreiche, im internationalen Wettbewerb herangereifte Softwarebibliothek zugegriffen. Mit ihr ist die Primärdatenerfassung aus der Sequenzierung und den Hybridisierungstechniken mittels Hochdurchsatz-Design überhaupt erst möglich. Auch die Assemblierung (Zusammenfügung) von größeren Genomabschnitten aus den „zerstückelten“ Primärdaten (DNA-Abschnitten) erfordert präzise arbeitende statistische und kombinatorische Algorithmen. Mit diesen Verfahren werden darüber hinaus wichtige diagnostische Analysen der Plausibilitätskontrolle und des Fehlernachweises bewerkstelligt. Schließlich leistet die bioinformatische Software auch einen Beitrag zum Personendatenschutz in den umfangreichen Datenbanken, einschließlich verlässlicher Algorithmen zur Pseudonymisierung und gegebenenfalls Decodierung zwecks dringend gewordener Kontaktaufnahme mit den Datenspendern.

Ein weiteres, äußerst wichtiges Anwendungsgebiet der Bioinformatik ist die **Annotation**, mit der relevante Informationen über die Muster der genomischen Daten vermerkt werden. Dazu gehört zum Beispiel die Auffindung von codierenden Abschnitten und den Steuerungssignalen am Anfang und am Ende von Genabschnitten, die Identifizierung von regulatorischen Abschnitten sowie von Exons und Introns, der Nachweis von Spleißsignalen oder die zellbiologische Charakterisierung der Funktion beziehungsweise des Funktionsausfalls von Mutationen.

Nach der primären Analyse der Daten folgt die eigentliche molekulargenetische Interpretation, die auf leistungsfähigen mathematisch-statistischen und kombinatorischen Methoden der mathematischen Linguistik und Textanalyse beruht. Ihr Ziel ist die Verknüpfung unterschiedlicher biologischer Informationen. So können Analysen der verschiedenen Abschnitte in einem Genom oder der Architektur verschiedener physiologischer und biochemischer Teilgebiete eines Organismus oder vergleichend zwischen verschiedenen Organismen bis hin zu artüberschreitenden Verknüpfungen durchgeführt werden. Dabei bemüht sich die Bioinformatik, das angestammte Gebiet der mathematischen Genanalyse zu überschreiten und auch verschiedene Ebenen des Phänotyps in die Betrachtung einzubeziehen.⁶⁸

Es muss allerdings einschränkend hinzugefügt werden, dass viele Aussagen der Bioinformatik den Charakter einer induktiv gewonnenen Hypothese haben und mit den traditionellen experimentellen Methoden konkret nachuntersucht und validiert werden müssen. Des Weiteren bleibt es generell eine Herausforderung, wenn auf der Grundlage allgemeiner epidemiologischer Erkenntnisse Schlussfolgerungen (auch im

68 Vgl. hierzu zum Beispiel den bioinformatischen Ansatz zur Genomanalyse unter Einbeziehung anderer klinischer relevanter Daten, der derzeit am Hasso-Plattner-Institut entwickelt und in der Krebsdiagnostik an der Berliner Charité getestet wird. Online im Internet: <http://epic.hpi.uni-potsdam.de/Home/HigProject> [19.2.2013].

Sinne einer Risikoprognose) für den konkreten medizinischen Einzelfall gezogen werden sollen.

Die Möglichkeiten, mithilfe der Bioinformatik sehr umfangreiche Datenmengen aus verschiedenen biologischen Ebenen zu verknüpfen und genetische Informationen somit kontextgebunden zu analysieren, stehen auch im Mittelpunkt der seit einem Jahrzehnt bestehenden neuen Disziplin der **Systembiologie**. Ein drängendes Problem der modernen Genomik ist angesichts des enormen Faktenvolumens (mit begleitendem, intensivem statistischen Rauschen) die Multidimensionalität der nicht linearen Verknüpfungen zwischen den verschiedenen biologischen Ebenen. Die Systembiologie strebt eine Integration dieser zersplitterten Teilaspekte in einer Computermodellierung biologischer Systeme an.

Im medizinisch relevanten Bereich dieser Entwicklungen werden dynamische Modelle der in Zellen und Geweben ablaufenden materiellen Prozesse⁶⁹ mit der Regulationsebene, die in Signalnetzwerken mit umfangreicher Vorwärts-, Rück- und Querverkopplung organisiert ist, mathematisch verknüpft. Bislang war dieses Konzept vor allem bei der Analyse weniger komplexer biologischer Systeme (Bakterien, [Hefe-] Pilze) erfolgreich. Vom systembiologischen Ansatz erhofft man sich künftig auch Fortschritte im Verständnis multifaktorieller Krankheiten.⁷⁰ Hier befindet sich das Forschungsgebiet allerdings noch in einem frühen Entwicklungsstadium.

69 In Zellen und Geweben des Organismus besteht ein ständiges Fließgleichgewicht mit ständiger Erneuerung sämtlicher molekularer Elemente mithilfe von Stofftrennung an Membranen, Stofftransport zwischen Organen und durch Zellmembranen, sowie katalytisch beschleunigten Stoffumwandlungen der Zellbestandteile statt. Die Steuerung erfolgt durch Signalkaskaden und Signalnetzwerke, die in diese Prozesse regulierend eingreifen.

70 Siehe hierzu zum Beispiel die Förderschwerpunkte des Bundesministeriums für Bildung und Forschung zur Systembiologie. Online im Internet: <http://www.bmbf.de/de/1140.php> [12.9.2012].

2.3.4 Konsequenzen der Hochdurchsatz-Analytik für die genetische Diagnostik

Keiner der sich rapid entwickelnden gendiagnostischen Testansätze geht über die in den 90er-Jahren entstandenen methodischen Grundprinzipien wesentlich hinaus. Die meisten Verfahren basieren weiterhin auf dem Nachweis von Sequenzen mittels Hybridisierung durch Oligonukleotid-Sonden oder mittels einer künstlich erfolgenden Vervielfältigung der Probensequenz (PCR). Alle Weiterentwicklungen beruhen auf ständiger Beschleunigung, auf extremer Miniaturisierung und auf massenhafter Parallelisierung der seit Langem bekannten Nachweisverfahren, ergänzt durch eine enorm leistungsfähig gewordene Bioinformatik.

Aus den neuen Methoden können sich Konsequenzen für Medizin und Gesellschaft ergeben, die die ethische Beurteilung vor neue Herausforderungen stellen werden. Das Ultra-Hochdurchsatz-Prinzip verändert den Erkenntnischarakter genetischer Analysen erheblich:

- » Massenanstieg von genetischen Elementardaten. Dies bringt insbesondere neue Herausforderungen für den Datenschutz mit sich.
- » Tendenz zu unspezifischen „Suchverfahren“ anstelle einer gezielten diagnostischen Untersuchung. Das auf eine bestimmte Mutation – etwa in einer Familie – gerichtete Verfahren wird durch eine breite Panel-Diagnostik oder gar genomweite Analysen bis hin zur Gesamtgenomsequenzierung ersetzt. Dieser breitere, weniger spezifische Blick führt zu komplexeren Anforderungen an die Aufklärung und Beratung von Patienten beziehungsweise Kunden.
- » Tendenz zu umfassenden Wahrscheinlichkeitsaussagen. Diese werden aus dem genetischen Datenprofil mittels Anwendung statistischer Populationsdaten (Datenbanken) aufgrund der Zugehörigkeit zu Risikogruppen abgeleitet; sie treten neben gezielte genetische Untersuchungen, die

den individuellen Phänotyp der untersuchten Person berücksichtigen.⁷¹ Auch dies erschwert eine umfassende, verständliche Aufklärung und entsprechend informierte Zustimmung vor und nach der Untersuchung – für Berater wie für die untersuchte Person.

2.3.5 Sammlungen genetischer Proben und Daten

Bei der Interpretation genetischer Analysen spielen Datenbanken eine immer größere Rolle. So bedarf es zu einer weiteren Validierung von Exomanalysen umfangreicher Genotyp- und Phänotyp-Datenbanken.

Um weitere Fortschritte in der Analyse und Interpretation von Sequenzdaten zu erzielen, bedarf es zunehmend komplex zusammengesetzter und international vernetzter Biodatenbanken, die Daten unterschiedlicher Herkunft, auch aus der breiten medizinischen Praxis, sammeln und der genetischen Forschung zur Verfügung stellen. Hier kann es zu einer bedenklichen Monopolisierung bei privaten Unternehmen kommen, für die hier ein Beispiel angeführt sei. Die Firma Myriad Genetics hat ein Patent auf die Brustkrebsdiagnostik entwickelt, welches sie in den USA konsequent durchgesetzt hat. Bei der Interpretation der Sequenzierungsergebnisse ist die Unterscheidung klar pathogener Varianten von Varianten mit unklarer klinischer Relevanz wichtig. Myriad Genetics hat mit den klinischen Informationen der eingesendeten Proben sowie den Ergebnissen vieler diagnostischer Untersuchungen über die Jahre eine große Datenbank aufbauen können, die eine bessere Klassifikation der Pathogenität von Varianten

71 Die Wahrscheinlichkeitsaussage entsteht aus dem Vergleich der individuellen genetischen Konstellation mit der Konstellation einer Vergleichsgruppe (Population). Die individuellen Besonderheiten definieren sich vor dem Hintergrund der Population und nicht primär aus der Person heraus. Tendenziell kann ein persönliches Profil nur aus der begrenzten Anzahl der bereits definierten Profile entnommen werden, die in der Datenbank vorhanden sind.

erlaubt. Diese Information stellt sie weder für die medizinische Forschung noch für die klinische Anwendung zur Verfügung. Das bedeutet, dass die Firma durch diese Datenbank eine Monopolstellung für die nahezu exklusive Durchführung der entsprechenden Diagnostik erhält.⁷²

Ein anderes Problem besteht darin, dass die genetische Diagnostik zunehmend in wenigen außeruniversitären Großlaboren durchgeführt wird, da die Investitionskosten der Analysegeräte und bioinformatischen Programme hoch sind und wegen der ständigen Weiterentwicklung der Technik kontinuierlich anfallen. Zumindest die Daten von ambulanten Patienten, bei denen eine genetische Diagnostik nicht mehr an Universitätskliniken durchgeführt wird, stehen daher der akademischen Medizin deshalb immer weniger zur Verfügung. Dadurch wird die klinische Forschung nachhaltig beeinträchtigt.

2.3.6 Methoden für die nichtinvasive pränatale Gendiagnostik

Für die Feststellung genetischer Eigenschaften ist biologisches Material notwendig, das entweder nichtinvasiv (z. B. Speichelprobe), geringfügig invasiv (z. B. Blutentnahme) oder invasiv (z. B. Tumorbiopsie) gewonnen wird. Speziell für vorgeburtliche genetische Untersuchungen standen bislang zur Gewinnung fetalen Gewebes nur invasive Methoden zur Verfügung (Chorionzotten-Biopsie, Amniozentese). Diese Probeentnahme ist mit einem Fehlgeburtsrisiko von 0,5 bis 1 Prozent belastet.⁷³ Nichtinvasive Methoden (z. B. die Ultraschalluntersuchung des Embryos oder Fetus) konnten hingegen bis vor Kurzem nur indirekte Hinweise auf die genetische

72 Vgl. dazu Cook-Deegan et al. 2012.

73 Vgl. Tabor/Alfirevic 2010.

Konstitution eines Embryos oder Fetus⁷⁴ geben, die oft am Anfang weiter gehender genetischer Diagnostik stehen. Allerdings liefert ein weiterführender, differenzierter Ultraschall⁷⁵ wichtige Informationen über die phänotypische Ausprägung bestimmter Merkmale wie zum Beispiel Fehlbildungen am Gehirn, Herzen und an inneren Organen.

Inzwischen sind auch genetische Untersuchungen embryonaler oder fetaler DNA aus mütterlichem Blut technisch möglich geworden. Solche nichtinvasiven Untersuchungen können bereits im ersten Schwangerschaftstrimenon eingesetzt werden.⁷⁶

Die nichtinvasive pränatale Gendiagnostik (NIPD) basiert auf dem Umstand, dass trotz des durch die Plazenta getrennten Blutkreislaufs von Mutter und Fetus eine geringe Menge zellfreier DNA und RNA und eine kleine Anzahl von Zellen des Fetus in das Blut der Frau gelangen. Nach Entnahme einer Blutprobe von einer schwangeren Frau (für sie gering invasiv, für den Fetus nichtinvasiv) erhält man somit aus dem Blutserum neben ihrer eigenen DNA auch immer Bruchstücke embryonaler beziehungsweise fetaler DNA. Diese Bruchstücke werden sequenziert und es wird ermittelt, welche Bestandteile von der Mutter und welche vom Fetus stammen.⁷⁷

74 Bis zum Abschluss der Organbildung wird die sich entwickelnde Leibesfrucht als **Embryo** bezeichnet, danach –ab der neunten Entwicklungswoche – als **Fetus**.

75 Vgl. Merz et al. 2004; Merz et al. 2012.

76 Das erste Schwangerschaftstrimester oder Trimenon wird medizinisch als der Zeitraum der ersten 12 Wochen ab dem ersten Tag der letzten Monatsblutung definiert. Da die eigentliche Befruchtung durchschnittlich zwei Wochen nach diesem Zeitpunkt stattfindet, ist der Fetus am Ende des ersten Trimenons tatsächlich erst 10 Wochen alt. Man bezeichnet dies in der gynäkologischen Zählung dennoch als Ende der 12. Schwangerschaftswoche. Eine andere Definition wird im deutschen Recht verwendet, das sich an den Entwicklungswochen nach der Befruchtung orientiert: § 218a StGB zählt die „Wochen seit der Empfängnis“ (*post conceptionem*, p. c.). Sofern nicht durch den Zusatz p. c. anders angegeben, wird im Text die gynäkologische Zählung verwendet.

77 Die DNA des Nachkommen stammt ursprünglich von der Mutter *und* vom Vater. Der väterliche Anteil kann vom mütterlichen unterschieden werden. Mütterliche und von der Mutter geerbte kindliche DNA sind schwieriger zu unterscheiden.

Kindliche DNA kann bereits ab der 4. bis 5. Schwangerschaftswoche im Blutserum der Frau in Form von kurzen Bruchstücken (ca. 140 Basenpaaren) gefunden werden. Je weiter die Schwangerschaft fortschreitet, desto höher steigt die Konzentration an kindlicher DNA im Blutserum der Frau, von 9 Prozent in der frühen Schwangerschaft auf 20 Prozent im zweiten Trimenon.⁷⁸

Eine technische Schwierigkeit des Verfahrens besteht darin, dass im Blut neben den fetalen DNA-Spuren stets auch ein bis zu 20-facher Überschuss an DNA-Bruchstücken der Frau vorhanden ist. Die Hälfte dieser mütterlichen Sequenzen ist wegen des Erbganges auch beim Fetus vertreten und muss je nach Untersuchungsinteresse (vgl. unten) von ihnen unterschieden werden. Um die genetische Ausstattung des Embryos/Fetus von derjenigen seiner Mutter zu unterscheiden, kommen epigenetische und genetische Markierungen zur Identifizierung und Auszählung von kindlichen und mütterlichen Sequenzen zum Einsatz.⁷⁹ Dabei wird zunehmend auch die oben beschriebene Hochdurchsatz-Sequenzierung eingesetzt, um mütterliche und embryonale/fetale DNA zu untersuchen und dabei selbst feinste quantitative Unterschiede zu ermitteln.⁸⁰

Ist die fetale DNA einmal identifiziert beziehungsweise quantifiziert worden, kann die An- oder Abwesenheit bestimmter Gensequenzen oder deren relative Häufigkeit untersucht werden. Mehrere Diagnoseszenarien kommen infrage:

Suche nach Aneuploidien: Eine numerische Chromosomenanomalie kann nachgewiesen werden, wenn die Blutprobe eine signifikant größere Anzahl an fetalen Sequenzbruchstücken des entsprechenden Chromosoms enthält als erwartet.

78 Vgl. Hill et al. 2012, 640.

79 Eine epigenetische Unterscheidung kann zum Beispiel darauf beruhen, dass das plazentare DNA-Methylierungsmuster anders ausfällt als das mütterliche. Gegenwärtig werden zahlreiche Varianten dieser Mess- und Auswertungsprinzipien erprobt (vgl. zum Beispiel Chim et al. 2008; Tong et al. 2010).

80 Studien ergaben, dass dieser Ansatz für die klinische Praxis geeignet ist (vgl. Chiu/Lo 2012, 405).

In Deutschland wird ein Test auf Trisomie 21, 18 und 13 (PraenaTest) aufgrund der Vorgaben seines Anbieters derzeit ab der 12. Schwangerschaftswoche angeboten⁸¹; vergleichbare Tests sind im Ausland teilweise schon ab der 10. Schwangerschaftswoche erhältlich⁸². Inzwischen wurde gezeigt, dass sich mit dieser Methode prinzipiell auch subchromosomale Anomalien wie duplizierte oder fehlende Chromosomenteile diagnostizieren lassen.⁸³

Diagnose von Merkmalen, die bei der Mutter nicht vorhanden sind: Sucht man in der fetalen DNA nach Merkmalen, die ausschließlich vom Vater geerbt wurden oder beim Fetus neu entstanden sind, stellt sich das Problem der Unterscheidung zwischen mütterlicher und fetaler DNA nicht. Erbkrankheiten und andere genetische Abweichungen, die bei der Mutter nicht vorliegen, lassen sich deshalb potenziell leichter mit einer nichtinvasiven pränatalen Gendiagnostik identifizieren.

Dies ist zum Beispiel beim Einsatz der Methode zur Geschlechtsbestimmung des Fetus der Fall. Hier sucht man nach Sequenzen, die spezifisch für das Y-Chromosom sind und demgemäß bei der Mutter nicht vorkommen. Da hier keine präzise Quantifizierung notwendig ist, braucht dieser Test weniger Untersuchungsmaterial und kann technisch gesehen ab der 7. Woche durchgeführt werden.⁸⁴ Nach dem Gendiagnostikgesetz darf der Schwangeren allerdings das Geschlecht des Ungeborenen erst nach Ablauf der 12. Schwangerschaftswoche mitgeteilt werden, es sei denn, die Pränataldiagnostik betrifft eine geschlechtsgebundene Erbkrankheit wie zum Beispiel die Muskeldystrophie Duchenne⁸⁵.

81 Tests auf weitere Trisomien werden bisher nicht in Deutschland aber zum Beispiel in den USA auch für Aneuploidien der Geschlechtschromosomen angeboten. Vgl. online im Internet: <http://www.verinata.com/providers/provider-overview> [5.3.2013].

82 Vgl. online im Internet: http://www.panoramatest.com/patients_faqs [8.3.2013].

83 Vgl. Srinivasan et al. 2013.

84 Vgl. Hill et al. 2012, 640.

85 Eine X-chromosomal rezessiv vererbte, meist tödlich verlaufende Erkrankung, die zu Muskelschwäche und Muskelschwund führt.

Nach dem gleichen Prinzip ist es möglich, mithilfe von nichtinvasiver pränataler Gendiagnostik den Fetus auf einzelne Gendefekte zu testen, die bei der Mutter nicht vorliegen. Dies ist beispielsweise bei autosomal-dominanten Krankheiten (wie z. B. Huntington-Krankheit oder Myotone Dystrophie⁸⁶) der Fall, wenn sie in der betroffenen Familie von väterlicher Seite vererbt werden oder auf **De-novo**-Mutationen⁸⁷ beruhen (wie z. B. bei Achondroplasie, einer Wachstumsstörung, die überwiegend durch Neumutationen entsteht).

Bei rezessiven Erbkrankheiten, wie beispielsweise Mukoviszidose, Beta-Thalassämie und Sichelzellanämie⁸⁸, kann man zudem eine Betroffenheit des Fetus ausschließen, wenn sich die väterliche Mutation von der mütterlichen Variante zum Beispiel durch einen nahegelegenen SNP klar unterscheiden lässt. Wird die väterliche Mutation dann bei der Analyse der fetalen DNA nicht gefunden, kann man davon ausgehen, dass der Fetus äußerstenfalls heterozygot und somit nicht betroffen ist.

Diagnose mütterlicherseits vererbter Merkmale: Neue Technologien machen es seit Kurzem möglich, auch von der Mutter vererbte Genvarianten nichtinvasiv zu diagnostizieren. Im Unterschied zu den oben genannten Szenarien, bei denen nur überprüft werden muss, ob das beim Ungeborenen mutierte Allel im mütterlichen Blut vorhanden ist oder nicht, muss für die positive Diagnose einer homozygot von beiden Eltern ererbten rezessiven oder einer von der Mutter ererbten dominanten Mutation die mütterliche DNA von der fetalen DNA eindeutig getrennt werden, damit ermittelt werden kann, ob das Ungeborene das mütterliche Genmerkmal geerbt

86 Autosomal dominant vererbte Muskelerkrankung, die zu fortschreitenden körperlichen und geistigen Behinderungen führen kann und im mittleren Lebensalter zum Tod führt.

87 Dabei handelt es sich um eine Mutation, die nicht von den Eltern vererbt wurde, sondern beim betroffenen Individuum neu aufgetreten ist.

88 Rezessive vererbte Blutkrankheit mit einer krankhaften Veränderung des roten Blutfarbstoffs (Hämoglobin), die zu sichelzelloförmigen roten Blutkörperchen (Erythrozyten) führt; tritt gehäuft in Afrika und bei der afrikanischstämmigen Bevölkerung der USA auf.

hat. Dazu ist ein Vergleich der fetalen DNA mit der DNA der Mutter oder sogar beider Eltern nötig.⁸⁹

Pränatale Gesamtgenomanalyse: Erste Pilotstudien haben inzwischen gezeigt, dass sich sogar die Sequenz des gesamten fetalen Genoms durch die vergleichende Analyse der DNA-Bruchstücke aus dem Blut der Frau mit dem separat sequenzierten Genom der Mutter⁹⁰ beziehungsweise beider Eltern⁹¹ ermitteln lässt. Dies eröffnet technisch für die Zukunft auch die Perspektive, dass pränatal eine breite nichtinvasive genetische Diagnostik durchgeführt werden kann, die gleichzeitig nach Aneuploidien und allen möglichen auf einzelnen Genorten befindlichen Krankheitsanlagen sucht und dabei zusätzlich zahlreiche, nicht unmittelbar medizinisch relevante Eigenschaften des zukünftigen Kindes auffindet.

Prädiktion von Schwangerschaftskomplikationen: Die nichtinvasiven pränatalen Diagnostik-Methoden ermöglichen außerdem Hinweise auf mögliche Komplikationen während der Schwangerschaft, wie beispielsweise Präeklampsie⁹², Frühwehen und eingeschränktes Wachstum des Fetus. Dies beruht darauf, dass bei Schwangerschaftskomplikationen die Anzahl der fetalen Zellen im mütterlichen Blut zunimmt, wenn die krankhaft veränderte Plazenta durchlässiger ist. Hier kommt es somit auf den Vergleich der Anzahl fetaler gegenüber mütterlicher DNA-Bruchstücke an.⁹³

Methoden, die eine präzise Identifizierung und Quantifizierung fetaler DNA erfordern, sind derzeit mit Ausnahme der Tests auf ausgewählte Trisomien noch nicht so weit fortgeschritten, dass sie in der klinischen Praxis eingesetzt werden könnten. Für die Zukunft zeichnet sich jedoch ab, dass mit dem Einsatz von Hochdurchsatz-Verfahren sowohl

89 Vgl. Lam et al. 2012.

90 Vgl. Fan et al. 2012.

91 Vgl. Kitzman et al. 2012.

92 Eine in der späten Schwangerschaft auftretende Erkrankung (auch als Schwangerschaftsvergiftung bezeichnet), die wirksam nur durch die Entbindung des Kindes behandelt werden kann.

93 Vgl. Kavanagh et al. 2010, 1906.

Chromosomenstörungen als auch monogene Defekte und die Risiken immunologischer Schwangerschaftskomplikationen (z. B. Rh-Unverträglichkeit⁹⁴) bereits im ersten Trimenon der Schwangerschaft nichtinvasiv aufgezeigt werden können. Für viele kindliche Merkmale bringt eine so frühe Diagnostik allerdings keinen therapeutischen Vorteil, allenfalls einen frühen Erkenntnisgewinn, oft aber auch nur schwer interpretierbare Wahrscheinlichkeiten für Normabweichungen, die gegebenenfalls zu weiteren Untersuchungen Anlass geben. Es gibt jedoch auch Merkmale, bei denen eine Therapie bereits früh in der Schwangerschaft einsetzen könnte (etwa bei genetischen Störungen des Hormonhaushaltes).

2.4 Aussagekraft genetischer Tests

Genetische Tests und ihre Aussagekraft sind sowohl in der Forschung als auch in der klinischen Anwendung von großer Bedeutung. Während es in der Forschung besonders darauf ankommt zu beurteilen, wie gut ein Test auf der technischen Ebene funktioniert, kommen bei der medizinischen Anwendung genetischer Tests weitere Herausforderungen hinzu. Denn es müssen hier drei Aspekte berücksichtigt werden: erstens die technische Zuverlässigkeit eines Tests, zweitens die Anwendung von epidemiologisch gesicherten Erkenntnissen über statistische Risiken auf Einzelpersonen und drittens die verlässliche Interpretation des Testergebnisses aufgrund komplexer Zusammenhänge zwischen Genotyp und Phänotyp.

94 Blutgruppenunverträglichkeit gegen den Rhesusfaktor zwischen Rh-negativer Mutter (Rh-) und Rh-positivem Kind (Rh+).

2.4.1 Technische Zuverlässigkeit

Die Aussagekraft eines Tests hängt davon ab, wie empfindlich und wie verlässlich der Test im konkreten Anwendungsfall eine richtige Aussage ergibt.⁹⁵ Ein Testergebnis kann auch bei sorgfältiger Durchführung mit kleinen und kleinsten Fehlern behaftet sein, sodass es gelegentlich zu einem objektiv falschen Ergebnis kommen kann.

Die technische Güte eines Tests wird durch seine **Spezifität** und seine **Sensitivität** angezeigt.

Ein genetischer Test ist zu 100 Prozent spezifisch, wenn er nur Merkmalsträger anzeigt, keine Nicht-Merkmalsträger. Mit sinkender Spezifität eines Tests steigt das Risiko, dass er Personen, die keine Merkmalsträger sind, fälschlich als solche erfasst; dies bezeichnet man dann als **falsch positive** Testergebnisse.

Ein genetischer Test ist zu 100 Prozent sensitiv, wenn er jeden Merkmalsträger erfasst. Mit sinkender Sensitivität eines Tests steigt das Risiko, dass er Merkmalsträger übersieht; diese bezeichnet man dann als **falsch negative** Testergebnisse.

Eine falsch positive Diagnose kann schädliche Konsequenzen haben, wenn sie zu eingreifenden präventiven oder therapeutischen Maßnahmen Anlass gibt, die gar nicht notwendig wären.

Eine falsch negative Diagnose kann schädliche Konsequenzen haben, wenn dadurch notwendige oder nützliche therapeutische oder präventive Maßnahmen unterbleiben.

Falsch positive und falsch negative Testergebnisse können durch technische Probleme verursacht sein, zum Beispiel durch Kopierfehler bei Klonierungsschritten, welche gerade bei der DNA-Analyse oft nötig sind, um überhaupt genügend Untersuchungsmaterial für den Test zu erhalten.

95 Hinzu kommen weitere Kriterien, mit denen die technische Belastbarkeit und Aussagekraft beschrieben werden, wie Präzision, Robustheit und zum Beispiel Linearität bei quantitativen Bestimmungen.

Die Spezifität und Sensitivität kann man quantitativ ausdrücken. Für die Beurteilung der Aussagekraft eines Tests benötigt man neben Sensitivität und Spezifität noch die Kenntnis der in der konkret zu untersuchenden Bevölkerungsstichprobe zu erwartenden Prävalenz, das heißt des Anteils an Merkmalsträgern (Positiven). Mit diesen Informationen kann man die zu erwartende Rate falsch positiver und falsch negativer Testergebnisse aus einer für die Häufigkeit eines Merkmals (z. B. einer Krankheit) repräsentativen Stichprobe berechnen.⁹⁶

Selbst bei sehr empfindlichen und hochspezifischen Tests bleibt in der Praxis immer ein Restrisiko für falsch positive oder falsch negative Ergebnisse, und zwar in der Regel im Bereich niedriger einstelliger Prozentsätze.

Ist die Krankheit sehr selten, wird die Aussagekraft des Tests dadurch entwertet, dass es aufgrund der großen Zahl nicht betroffener Testpersonen erheblich mehr falsche als richtige Positive geben kann. Ist die Krankheit häufig und der Test nicht hinreichend spezifisch, dann tendiert der Test dazu, sehr viele Risikoträger als nicht betroffen einzustufen.

Setzt man einen Test oder eine Gruppe von Tests zum Screening in der gesamten Bevölkerung ein, dann ist zu beachten, dass die meisten genetisch bedingten krankheitswertigen Merkmale, auf die gesamte Bevölkerung bezogen, sehr selten

96 Hierzu werden die folgenden Formeln eingesetzt:

- sens (%) = Häufigkeit (%) positiver Testergebnisse bei Merkmalsträgern
- spez (%) = Häufigkeit (%) negativer Testergebnisse bei Nicht-Merkmalsträgern
(Diese Definition mag wegen des schwankenden alltäglichen Sprachgebrauchs von „spezifisch“ nicht unmittelbar einleuchten. Man sieht jedoch leicht ein, dass ein 100-prozentig spezifischer Test nur richtige, das heißt keine falschen Positiven anzeigen darf und die Formel für spez (%) dann 100 Prozent ergibt.)
- präv = relativer Anteil der Merkmalsträger in der Stichprobe (Prävalenz; Wert zwischen 0 und 1)
- Rate an falsch positiven Testergebnissen (%) = $100 * (1 - \text{präv}) * (100 - \text{spez}) / \{(1 - \text{präv}) * (100 - \text{spez}) + \text{präv} * \text{sens}\}$
- Rate an falsch negativen Testergebnissen (%) = $100 * \text{präv} * (100 - \text{sens}) / \{\text{präv} * (100 - \text{sens}) + (1 - \text{präv}) * \text{spez}\}$
- Verhältnis falscher zu richtigen positiven Testergebnissen = $100 * (1 - \text{präv}) * (100 - \text{spez}) / (\text{präv} * \text{sens})$

sind. Ein solcher Screening-Test ergibt dann folglich tendenziell mehr falsch positive als zutreffend positive Diagnosen.⁹⁷ Sucht man mit einem komplexen Test nach einer großen Anzahl verschiedener seltener Mutationen an vielen Genorten (in Zukunft denkbar über den Weg der Gesamtgenomsequenzierung mit ungezielter Suche nach allen möglichen genetischen Abweichungen), dann werden falsch positive Ergebnisse in großer Zahl vorkommen. Hinzu kommt, dass bei monogenen Defekten (wegen zahlreicher nicht erfasster seltener Allele) deren allelische Heterogenität kaum erschöpfend zu testen ist. In diesem Fall ist zusätzlich eine hohe Anzahl an falsch negativen Diagnosen zu erwarten, da Merkmalsträger mit seltenen verursachenden Allelen vom Test nicht erkannt werden.

Bei einer möglichen breiten künftigen Anwendung der Gesamtgenomsequenzierung in der Bevölkerung wäre abzusehen, dass solche Häufungen zu erheblichen Problemen sowohl bei der epidemiologischen Auswertung als auch bei der Beurteilung des konkreten Einzelfalles führen würden. Wie dargestellt, können falsche Diagnosen beiderlei Typs das Screening zum Ratespiel machen, wenn die Tests nicht hochgradig spezifisch und sensitiv sind und bei genetisch heterogen verursachten Merkmalen dabei nicht zuverlässig das gesamte genetische Ursachenspektrum abdecken.

Die Wiederholung von Tests oder die Validierung ihrer Ergebnisse mithilfe anderer Methoden kann helfen, Fehlinterpretationen aufgrund technisch bedingter falscher Diagnosen vorzubeugen. Dies ist allerdings mit hohem Kostenaufwand verbunden.

97 Ein illustratives Beispiel wird in Abschnitt 2.5.3 für die nichtinvasive Pränataldiagnostik durchgerechnet.

2.4.2 Prädiktive Übertragung statistischer Risiken auf Einzelpersonen

Bei der Anwendung genetischer Tests zur Prognose und Prädiktion kommt zu der in 2.4.1 beschriebenen technischen Unsicherheit hinzu, dass aus den Befunden einer anonymisierten Stichprobe vieler Menschen für den **einzelnen** Patienten oder Kunden ein persönliches Risiko abgeleitet wird, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine bei einem Teil der Stichprobe beobachtete Verknüpfung zwischen einem bestimmten Genotyp und einem bestimmten Phänotyp auch bei ihm künftig zutreffen wird. Dafür leitet man aus den Häufigkeiten in der repräsentativen Stichprobe Schätzwerte für die Wahrscheinlichkeit dieser Verknüpfung in der Gesamtpopulation ab und wendet diese auf die untersuchte Person an. Für das Individuum wird somit keine **Diagnose** gestellt, sondern eine **Risikoabschätzung** vorgenommen. Hieraus ergibt sich eine zusätzliche Gefahr falscher *Voraussagen*.

Bei prädiktivem Einsatz von Tests geht es um Voraussagen aufgrund von Merkmalen, die auf die mögliche spätere Ausprägung einer Krankheit hindeuten können. Hier gibt es meist keine hundertprozentige Gewissheit über eine spätere tatsächliche Ausprägung einer Krankheit, weil weitere (noch unbekannte) Merkmale hinzukommen müssen, oder weil nicht vorhersehbare Einflüsse bis zum Krankheitsbeginn auftreten und diesen beeinflussen oder gar verhindern. Auch wenn der Test den **Genotyp** korrekt anzeigen mag, ist eine individuelle Vorhersage auch aus diesem Grund nur als Risiko-Angabe möglich.

Wenn ein für eine bestimmte Bevölkerungsgruppe ermitteltes Krankheits*risiko* in eine *Voraussage* für eine konkrete Person übersetzt wird, nämlich dass sie *voraussichtlich* erkrankt wird, und dies später jedoch nicht eintritt, dann lässt sich dies für diesen konkreten Fall im Nachhinein in Analogie zur oben beschriebenen technischen Testgüte als „falsch positive *Voraussage*“ bezeichnen. Eine in diesem Sinne „falsch positive“

Prädiktion kann ebenso wie ein aus technischen Gründen falsch positives Testergebnis schädliche Konsequenzen haben, wenn sich die betroffene Person auf dieser Grundlage belastenden therapeutischen oder präventiven Maßnahmen unterzieht (z. B. Brustamputation und Eierstockentfernung bei Vorhersage einer erblichen Wahrscheinlichkeit für Brustkrebs).

Analog dazu kann es zu „falsch negativen *Voraussagen*“ kommen, wenn eine Krankheit für eine konkrete Person *nicht* als wahrscheinlich vorhergesagt wird, dann aber später doch eintritt. Die „falsch negative“ Voraussage kann ernste Folgen haben, wenn man gegen die Krankheit hätte präventiv vorgehen können (z. B. mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen beim Arzt).

Die Problematik der prädiktiven Anwendung statistischer Risiken auf Einzelpersonen sei an einem einfachen fiktiven Beispiel erläutert:

Bei 600 weiblichen Personen werden die BRCA-Gene auf Brustkrebsmutationen untersucht. Anschließend wird registriert, welche Frauen jeweils bis an ihr Lebensende an Brustkrebs erkranken. Es ergeben sich die folgenden Zahlen⁹⁸ für die Verteilung von Genotyp (BRCA-Mutationen oder normaler Genotyp) und lebenslanger Brustkrebsinzidenz (das heißt Gesamtanzahl an Brustkrebserkrankungen):

	Brustkrebs	kein Brustkrebs	Summe
BRCA-Mutation	20	10	30
Normaler Genotyp	57	513	570
Summe	77	523	600

Tabelle 1: Brustkrebsinzidenz in Abhängigkeit vom Genotyp

⁹⁸ Der Anschaulichkeit halber bleibt die Darstellung bei absoluten Zahlen. Mit Division durch 600 lassen sich alle Eintragungen in Schätzungen von Wahrscheinlichkeit umrechnen.

Es handelt sich hier also um eine Krankheit, die sich im Laufe des Lebens bei 13 Prozent (77/600) der Gruppe herausbildet. Bei ihr kommt der mutierte Genotyp in 26 Prozent (20/77) der Fälle vor, bei Gesunden hingegen nur in 2 Prozent (10/523).

Aus der Tabelle lässt sich ersehen, dass die BRCA-Mutation mit dem Auftreten von Brustkrebs **statistisch assoziiert** ist, also anteilig häufiger bei an Brustkrebs erkrankten als bei gesunden Frauen vorkommt. Es gibt eine Reihe von Möglichkeiten, eine solche Assoziation quantitativ zu beschreiben. Ein Beispiel ist das **Quotenverhältnis** (*odds ratio*). Es ist als Kreuzproduktverhältnis⁹⁹ definiert – in der Tabelle:

$$\frac{20 \times 513}{57 \times 10} = 18$$

Der Ergebniswert drückt aus, wie viel größer das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, für Mutationsträgerinnen ist, verglichen mit Nicht-Mutationsträgerinnen – in diesem Fall 18-mal größer.

Aus den Tabellendaten lassen sich für ein **Individuum** aus der gleichen Bevölkerungsgruppe wie der in der Stichprobe untersuchten Frauen folgende Vorhersagen treffen:

Voraussage des Krankheitsrisikos: Trägerinnen der Mutation haben eine Wahrscheinlichkeit von 67 Prozent (20/30)¹⁰⁰, dass Brustkrebs bei ihnen ausbrechen wird. Für Trägerinnen des normalen Allels beträgt die Wahrscheinlichkeit hingegen nur 10 Prozent (57/570)¹⁰¹.

99 Um ein Kreuzproduktverhältnis zu errechnen, werden zunächst die in der Tabelle jeweils „über Kreuz“ stehenden Einträge multipliziert und die Ergebnisse dann dividiert. Hier also das Produkt von Brustkrebskranken *mit* Genmutation (20) und Gesunden *ohne* Genmutation (513) geteilt durch das Produkt von Brustkrebskranken *ohne* Genmutation (57) und Gesunden *mit* Genmutation (10).

100 Anteil der brustkrebsbetroffenen Trägerinnen der Genmutationen an der Gesamtzahl der Trägerinnen der Genmutation.

101 Anteil der brustkrebsbetroffenen Frauen *ohne* Genmutation an der Gesamtzahl der Frauen ohne Genmutation.

Angenommen, man würde aus diesen Zahlen für Trägerinnen der Mutation die Voraussage „wird vermutlich krank werden“ ableiten und für Trägerinnen des normalen Allels die Voraussage „wird vermutlich nicht krank werden“, dann wäre diese Voraussage in 88 Prozent (533/600) zutreffend.

Für immerhin 12 Prozent der getesteten Personen hingegen wird die durch das Gentestergebnis hervorgerufene Erwartung auf das Eintreffen oder Ausbleiben der Krankheit jedoch *nicht* erfüllt, weil die Voraussage sich später als falsch herausstellt:

Für Trägerinnen des normalen Allels, die somit als „frei vom Krankheitsrisiko“ eingestuft werden, ergibt sich eine falsch negative Voraussage in 10 Prozent (57/570) der Fälle; sie bekommen Brustkrebs, obwohl sie das mutierte Gen nicht tragen. Dies liegt daran, dass die überwiegende Mehrzahl der Brustkrebserkrankungen eine andere Ursache hat als eine BRCA-Mutation. Selbst wenn man ein Risiko aufgrund eines mutierten BRCA-Gens also ausschließen kann, bleibt das Erkrankungsrisiko mit 10 Prozent fast genauso hoch wie das Gesamtrisiko der weiblichen Bevölkerung (13 Prozent) – denn nur das spezifische Teilrisiko, genau aufgrund einer BRCA-Mutation zu erkranken, wurde durch den Test herausgerechnet.

Für Trägerinnen des mutierten Allels aus der gleichen Bevölkerung, bei denen ein Krankheitsausbruch aufgrund des Tests für wahrscheinlich gilt, ergibt sich hingegen eine falsch positive Voraussage in 33 Prozent (10/30) der Fälle. Bei diesen Personen wären einschneidende Verhütungsmaßnahmen (z. B. prophylaktische Brustamputation) fehl am Platze.

Das grundsätzliche Problem aller prädiktiven Tests besteht also darin, dass eine Wahrscheinlichkeitsaussage, die für die Bezugspopulation zutrifft, im Einzelfall unzutreffend sein kann.

Die Beurteilung eines prädiktiven Tests und seiner Fehlermöglichkeiten hängt somit entscheidend von der Höhe des

Krankheitsrisikos¹⁰² und der Testqualität ab sowie davon wie nachteilig falsche (falsch positive beziehungsweise falsch negative) Testergebnisse für den Betroffenen sind.

2.4.3 Interpretation komplexer Zusammenhänge

Der Umgang mit genetischen Risikoprognosen ist aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten schon bei vielen monogenen Merkmalen eine schwierige Aufgabe. Die Schwierigkeiten verschärfen sich, wenn komplexe Zusammenhänge zwischen Genotyp und Phänotyp vorliegen.

Im vergangenen Jahrzehnt wurden für zahlreiche komplexe genetisch mit verursachte Merkmale, vor allem für Krankheitsdispositionen, umfangreiche Studien mit sehr großer Probandenanzahl durchgeführt. Hierzu wurden die für die jeweils untersuchten Phänotypen (Krankheiten) charakteristischen Symptome und Befunde registriert und dazu das genomweite Spektrum an individuellen SNP-Varianten oder SNP-Haplotypen¹⁰³ ermittelt. Diese Studien sind unter der Sammelbezeichnung „genomweite Assoziationsstudien“ (GWAS) über die statistische Bindung zwischen Genotypen¹⁰⁴ und Phänotypen verschiedener Krankheitsfelder publiziert worden. Sie haben eine umfassende Datenbasis eingebracht, aus denen mit mathematischen Methoden zahlreiche Hypothesen über Genorte

¹⁰² Die Spannweite reicht hier vom niedrigen einstelligen Bereich, wenn zum Beispiel eine bestimmte Genvariante das Risiko, eine multifaktorielle Krankheit zu bekommen, nur um wenige Prozent erhöht, bis hin zum hohen zweistelligen Bereich bei monogenen Erbkrankheiten mit verminderter Penetranz, wenn eine Genvariante wie beim erblichen Brustkrebs ein erhebliches Erkrankungsrisiko mit sich bringt.

¹⁰³ Haplotypen sind charakteristische SNP-Muster auf einem gegebenen Chromosom, die in bestimmten Bevölkerungsgruppen auftreten und meist unverändert von Generation zu Generation vererbt werden. Das internationale Haplotyp-Kartierungsprojekt (*HapMap project*) ermittelt die weltweit in verschiedenen Bevölkerungsgruppen auftretenden SNP-Haplotypen als Grundlage für eine genauere Markierung und Kartierung konstant vererbter Sequenzabschnitte des Genoms.

¹⁰⁴ Genau: zwischen vermuteten Genvarianten an durch die Kartierung aufgefundenen assoziierten Genorten.

abgeleitet wurden, die an der Ausbildung komplexer Phänotypen beteiligt sind. Man hat auch versucht, die genotypisch-phänotypischen Assoziationen für die Vorhersage von Erkrankungsrisiken einzusetzen.¹⁰⁵ Dieser Ansatz liegt zum Beispiel einigen Direct-to-Consumer-Testangeboten (DTC) zugrunde, mit denen versucht wird, aus den individuellen genomischen Daten eines Kunden dessen Risiko für ausgewählte Krankheiten zu berechnen (vgl. Abschnitt 2.5.7).

Genomweite Assoziationsstudien sind Kartierungsverfahren. Mit ihnen wird nicht die gesamte DNA-Sequenz untersucht, sondern es werden DNA-Muster, die bei von einem phänotypischen Merkmal betroffenen Personen statistisch gehäuft auftreten, als „Marker“ kartiert. In der Regel ist es nicht der Marker (SNP oder Haplotyp) selbst, der die genetische Abweichung hervorruft, sondern eine dem Marker benachbarte Mutation, die durch genauere Sequenzierung zu identifizieren wäre. Die Grundannahme einer Assoziation von Markern und ursächlichen Varianten muss jedoch nicht in jedem Fall zutreffen. Wenn eine Mutation zum Beispiel sehr „alt“ ist, dann kann eine Kopplung von Marker und Mutation nach vielen Generationen verloren gehen. Die Hypothese einer strikten Assoziation von Marker und Krankheitsursache wird sich erst in einigen Jahren systematisch überprüfen lassen, wenn hinreichend umfangreiche direkte Genotyp-Phänotyp-Studien ohne Zwischenschaltung von Markern als Orientierungshilfen zum Vergleich vorliegen werden.

Nach einer Phase hochgesteckter Erwartungen ist die Beurteilung einer direkten klinischen Anwendung der Ergebnisse von genomweiten Assoziationsstudien vorerst einer deutlichen Ernüchterung gewichen.¹⁰⁶ Die unaufhebbare konzeptionelle Schwierigkeit besteht darin, dass bei multifaktoriell beeinflussten Merkmalen eine große Anzahl von Genorten und eine noch viel größere Zahl von Wechselwirkungen zwischen

105 Vgl. Manolio 2010; Pearson/Manolio 2008; Roberts et al. 2012.

106 Vgl. Buchanan/Weiss/Fullerton 2006.

diesen Genorten infrage kommen. Es entsteht unvermeidlich eine Tendenz zur statistischen Überanpassung (*overfitting*)¹⁰⁷ der Zusammenhänge, bei der eigentlich zufällige Zusammenhänge zwischen DNA-Sequenz und Phänotyp als vermeintlich ursächlich interpretiert werden. Ebenso kommt es zu Unteranpassungen (*underfitting*)¹⁰⁸, bei denen tatsächlich relevante Gene oder Wechselwirkungen zwischen mehreren Genen nicht oder nicht richtig erfasst werden und deshalb der Identifizierung entgehen.

Um den komplexen Zusammenhang zwischen bestimmten Genvarianten und einem multifaktoriell bedingten Phänotyp zu verstehen, sind große Bevölkerungsstudien notwendig. Bei diesen Studien werden neben genetischen Markern Tausende von Parametern zur Beschreibung von Lebensumständen, neurologischen und verhaltenspsychologischen Profilen, des Gesundheitszustandes (Blutwerte, Blutdruck, Hormone etc.) und des Körpers (Größe, Gewicht, Bildungsdaten) erhoben. Die Gesamtheit aller dieser Befunde ist sehr variabel und für jedes Individuum spezifisch. Um aus der Vielzahl aller möglichen Kombinationen Aussagen zu einzelnen Parametern und gegebenenfalls zu Ursache-Wirkungs-Beziehungen treffen zu können, sind sehr große Stichproben notwendig. Da sich zudem das Zusammenspiel all dieser Faktoren im Laufe des Lebens ändert, sind überdies Langzeituntersuchungen notwendig. Gegenwärtig wird in Deutschland deshalb eine prospektive nationale Kohortenstudie vorbereitet, die ab 2014 200.000 Personen über 20 bis 30 Jahre begleiten soll, um viele der noch offenen Fragen zur Genotyp-Phänotyp-Interaktion zu untersuchen.¹⁰⁹

107 Es werden zufällige Effekte als vermeintliche Ursachenfaktoren nachmodelliert, die sich bei anderen Probanden nicht verifizieren lassen.

108 Der Genotypeinfluss ist mathematisch falsch eingesetzt, sodass systematische Abweichungen zwischen Modell und Daten bleiben, die eine Prädiktion verfälschen.

109 Vgl. online im Internet: <http://www.nationale-kohorte.de/informationen.html> [14.2.2013].

Die bisher veröffentlichten größeren Bevölkerungsstudien haben eine Fülle von „Kandidatengenen“ und in ihnen auffällige Polymorphismen ergeben, die für die jeweilige Krankheit als Teilursache infrage kommen, aber fast immer nur in sehr geringem Maße. Es besteht meist keine befriedigende Übereinstimmung zwischen der aufgrund bekannter genetischer Faktoren statistisch modellierten und der in Familienstudien real gemessenen Erblichkeit der Krankheitsmerkmale. Man spricht von *missing heritability*¹¹⁰ und findet oft keine befriedigende prädiktive Aussagekraft der erarbeiteten mathematischen Modelle. Ungeklärt bleibt oft auch, ob dies an einer nicht berücksichtigten Heterogenität der betreffenden Krankheitsursachen liegt oder ob die Bevölkerungsstichprobe nicht hinreichend homogen war.

Es ist gegenwärtig nicht absehbar, bei welchen multifaktoriellen Krankheiten es künftig gelingen wird, eine zutreffende systembiologische Modellierung des Ursachengefüges zu erarbeiten, die für prädiktive Zwecke (Prävention, vorbeugende Therapie) hinreichend leistungsfähig ist. Das Potenzial für den prädiktiven Einsatz genetischer Diagnostik bei komplex verursachten Krankheiten wird derzeit noch aufgrund der genannten Unklarheiten eher skeptisch beurteilt.¹¹¹

110 Dieser Begriff beschreibt das Phänomen, dass es bei der Untersuchung des Einflusses von Genen dazu kommen kann, dass die gefundenen Genvarianten einzeln nur wenige Prozent und gemeinsam nur einen kleinen Anteil der nicht aus dem Genom, sondern zum Beispiel an Zwillings- und anderen Familienstudien ermittelten Erblichkeit des Phänotyps, erklären (vgl. Maher 2008).

111 Vgl. Vorträge der Anhörung des Deutschen Ethikrates am 3. Mai 2012 in Berlin. Online im Internet: <http://www.ethikrat.org/veranstaltungen/anhoerungen/praediktive-genetische-diagnostik-multifaktorieller-erkrankungen> [11.9.2012].

2.5 Anwendungsbereiche der Gendiagnostik

2.5.1 Präkonzeptionelle genetische Diagnostik

Die präkonzeptionelle genetische Diagnostik ist eine genetische Untersuchung vor der Zeugung. Ziel ist die Ermittlung der genetischen Veranlagung von Vater und/oder Mutter zwecks Ausschluss einer genetischen Belastung, entweder als ungerichtete Untersuchung oder weil sich eine genetische Anomalie bereits bei einer früheren Schwangerschaft herausgestellt hat beziehungsweise in der Verwandtschaft aufgetreten ist. Ein Verdacht kann auch weniger konkret wegen mehrfacher Fehlgeburten aufkommen.

Je nach Situation wird eine gezielte Suche nach Mutationen in einem bestimmten Gen, nach einer Chromosomentranslokation oder eine Suche nach Anlageträgerschaft für rezessive Defekte beziehungsweise X-chromosomale Defekte durchgeführt. Bei einem positiven Befund müssen die Eltern entscheiden, welche Konsequenzen zu ziehen sind, ob sie zum Beispiel auf ein Kind verzichten, eine künstliche Befruchtung (In-vitro-Fertilisation) mit anschließender Präimplantationsdiagnostik der Embryonen oder eine natürliche Schwangerschaft mit Pränataldiagnostik anstreben.

Bislang wurden präkonzeptionelle Anlageträgertests vorwiegend für eine oder wenige konkrete Erbkrankheiten angeboten und nur für Personen mit einem für diese Krankheiten erhöhten Risiko, das entweder in der Familiengeschichte (mit bereits betroffenen Verwandten) begründet liegt oder in der Zugehörigkeit zu einer Bevölkerungsgruppe, in der das Risiko insgesamt erhöht ist (z. B. Tay-Sachs-Syndrom¹¹² bei askenasischen Juden oder Beta-Thalassämie im Mittelmeerraum).

¹¹² Autosomal rezessiv vererbte Fettstoffwechselstörung, die innerhalb der ersten Lebensjahre zum Tod führt und neben Erblindung mit schweren körperlichen und geistigen Entwicklungsverzögerungen einhergeht; besonders stark verbreitet bei Menschen mit jüdisch-osteuropäischer Herkunft.

Durch die Entwicklung der neuen Hochdurchsatz-Techniken zur Genomanalyse und die hierfür erwartete Kostensenkung ergibt sich in der präkonzeptionellen Gendiagnostik allerdings zunehmend die Möglichkeit, vor der Zeugung nach vielen möglichen genetischen Risiken gleichzeitig zu suchen.

Die Ausweitung der Testmöglichkeiten ist abzusehen; ein Test für knapp 600 Anlageträgerschaften befindet sich derzeit in der klinischen Prüfung.¹¹³ Mehrere Firmen bieten derzeit schon Anlageträgertests für ca. 20 bis zu über 100 Erbkrankheiten gleichzeitig an und vermarkten diese teilweise auch direkt an interessierte Personen ohne Einschaltung eines Arztes.¹¹⁴

Mit der Zahl der untersuchten Genorte steigt die Wahrscheinlichkeit, dass genetische Veränderungen gefunden werden, die sich beim Kind als Erbkrankheiten oder genetische Risiken manifestieren könnten. Eine künftige zusätzliche Einbeziehung der Analyse von häufigeren Allelen mit gesundheitlich weniger einschneidenden Konsequenzen oder einem geringen bis moderaten Erkrankungsrisiko könnte neue Herausforderungen für den Umgang mit solchen Informationen und für die Beratung von Paaren mit sich bringen, die solche Diagnostik in Anspruch nehmen.

¹¹³ Vgl. Kingsmore 2012.

¹¹⁴ In Deutschland vermittelt die Firma bio.logis solche Tests bereits für über 20 Krankheiten direkt an Kunden, unter anderem für Mukoviszidose und Beta-Thalassämie (online im Internet: <https://www.bio.logis.de/pgs/produktnutzen/carrier-status> [20.2.2013]). Direkt über das Internet kann außerdem ein Anlageträgertest auf 40 Krankheiten bei 23andMe bestellt werden (online im Internet: <https://www.23andme.com/health/carrier> [12.9.2012]). In den USA bietet die Firma Pathway Genomics präkonzeptionelle Tests für über 70 rezessive Erbkrankheiten an (online im Internet: <https://www.pathway.com/dna-reports/carrier-status> [12.9.2012]); die Firma Counsyl fragt mit ihrem „Universal Genetic Test“ über 100 Erbkrankheiten ab (online im Internet: <https://www.counsyl.com/diseases> [20.2.2013]). Diese Tests können über den Arzt bestellt werden.

2.5.2 Präimplantationsdiagnostik

Bei der Präimplantationsdiagnostik (PID) findet die genetische Diagnostik nach In-vitro-Fertilisation am Embryo außerhalb der Gebärmutter statt. Nach geltender Rechtslage ist die PID nur zulässig zur Feststellung der Gefahr einer schwerwiegenden Erbkrankheit oder einer schwerwiegenden Schädigung des Embryos, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Tot- oder Fehlgeburt führt (§ 3a ESchG). Es werden mehrere Embryonen befruchtet, um für die Übertragung in den Uterus der Frau solche Embryonen auswählen zu können, die die befürchtete genetische Belastung nicht aufweisen. Technisch wird es zunehmend möglich sein, im Rahmen einer PID über diese eingeschränkte Indikation hinaus auch weitere umfangreiche genetische Daten zu dem *in vitro* vorhandenen Embryo zu generieren. Theoretisch könnte die Analyse in Zukunft auf die Sequenzierung des gesamten Genoms ausgedehnt werden.

2.5.3 Pränatale genetische Diagnostik

Bei der pränatalen genetischen Diagnostik wird die Untersuchung vor der Geburt mit genetischem Material des sich entwickelnden Kindes durchgeführt. Sowohl Chromosomenstörungen als auch Veränderungen in spezifischen Genen können dadurch diagnostiziert werden. Derzeit geschieht dies üblicherweise entweder nach Chorionzotten-Biopsie oder nach einer Amniozentese. Beide Methoden bergen ein Fehlgeburtsrisiko von 0,5 bis 1 Prozent¹¹⁵, weshalb ihre Anwendung in den Mutterschaftsrichtlinien¹¹⁶ des Gemeinsamen Bundesausschusses nur für Risikoschwangerschaften empfohlen wird. Zudem wird eine Chorionzotten-Biopsie in der Regel erst ab

¹¹⁵ Vgl. Tabor/Alfirevic 2010.

¹¹⁶ Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012).

der 11. Schwangerschaftswoche, eine Amniozentese erst ab der 16. Schwangerschaftswoche durchgeführt.^{117,118}

Die in Abschnitt 2.3.6 beschriebenen neu entwickelten nichtinvasiven Verfahren, bei denen Bruchstücke fetaler DNA aus dem mütterlichen Blut untersucht werden, bieten die Möglichkeit, die Risiken des invasiven Eingriffs der Chorionzotten-Biopsie und Fruchtwasseruntersuchung zu vermeiden, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, dass eine invasive Diagnostik bislang erforderlich bleibt, wenn über Trisomie 21, 18 und 13 hinaus weitere genetische Veränderungen abgeklärt werden sollen. Für die Zukunft werden allerdings auch umfassendere nichtinvasive chromosomale und molekulargenetische Analysemöglichkeiten in Aussicht gestellt. Hinzu kommt mit den zunehmenden Möglichkeiten der Genomanalyse die Perspektive, dass das fetale Genom künftig unabhängig von der DNA-Gewinnungsmethode breiter und unspezifischer als bisher auf alle genetischen Merkmale untersucht werden kann.

Aufgrund der Nichtinvasivität der neuen Testverfahren besteht die Möglichkeit, dass die Nachfrage nach pränatalen Gentests künftig steigen könnte. In diesem Zusammenhang sind zu erwartenden Fehldiagnosen zu berücksichtigen, insbesondere falsch positive Testergebnisse, die eine invasive Folgeuntersuchung oder einen Schwangerschaftsabbruch nach sich ziehen können. Bei einem nichtinvasiven Test auf Trisomie 21, 18 und 13, wie er gegenwärtig in Deutschland als PraenaTest von der Firma Lifecodexx GmbH angeboten wird, wird derzeit von einer Falsch-positiv-Rate von ca. 0,3 Prozent ausgegangen.¹¹⁹

117 Vgl. Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen (Bundesärztekammer 2003).

118 Zählung der Schwangerschaftswochen nach dem ersten Tag der letzten Monatsblutung.

119 0,2 Prozent nach neuesten Angaben des Herstellers für Fachkreise vom Februar 2013 aufgrund einer Studie von 468 Fällen, 0,3 Prozent als Mittelwert größerer internationaler Studien (vgl. Benn et al. 2012). Dabei ist außerdem zu berücksichtigen, dass die tatsächliche Rate aufgrund statistischer Schwankungen im Bereich zwischen 0,2 und 0,7 variieren könnte und mit größerer Sicherheit erst anhand wesentlich umfangreicherer Studien berechnet werden kann.

Die Bedeutung einer solchen Rate lässt sich in einer Beispielrechnung wie folgt veranschaulichen: Die Wahrscheinlichkeit, mit einem von Trisomie 21 betroffenen Kind schwanger zu werden, liegt bei der Gruppe von Frauen mit erhöhtem Risiko, für die der Test derzeit ausschließlich empfohlen wird, bei ungefähr einem Prozent.¹²⁰ Geht man von 30.000 schwangeren Frauen mit diesem Risiko aus¹²¹, die alle einen nichtinvasiven Test auf Trisomie 21 mit einer Falsch-positiv-Rate von 0,3 Prozent in Anspruch nehmen, erwartet man neben 300 tatsächlich von einer Trisomie 21 betroffenen Schwangerschaften (1 Prozent von 30.000), zusätzlich 89 falsch positiv gestestete Fälle unter den verbleibenden 29.700 nicht betroffenen Schwangerschaften (0,3 Prozent von 29.700). Von insgesamt 389 Testergebnissen, die auf eine Trisomie 21 hindeuten, wären in diesem Beispiel fast ein Viertel falsch positiv.

Ein noch höherer Anteil wäre zu erwarten, falls künftig sinkende Testkosten und der frühzeitig mögliche nichtinvasive Zugang zum Test dazu verleiten würden, den Test auch bei Schwangeren mit geringerem Trisomie-Risiko einzusetzen. Bei einem Risiko für Trisomie 21 von ca. 1:700¹²² wäre beispielsweise damit zu rechnen, dass ca. zwei Drittel der Trisomie-21-Diagnosen falsch positiv wären und nur ein Drittel korrekt.¹²³

Anbieter empfehlen deshalb, bei Verdacht auf Trisomie den PraenaTest lediglich als (weiteres) Screening einzusetzen

120 Durchschnittliche Wahrscheinlichkeit für Schwangere im Alter von 40 Jahren; Grenzwert, für den beim Ersttrimester-Screening häufig eine invasive Folgeuntersuchung empfohlen wird.

121 Angelehnt an die Zahl der Lebendgeborenen 2011, deren Mütter 40 Jahre oder älter waren: 28.470. Vgl. online im Internet: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/LebendgeboreneAlter.html> [7.3.2013].

122 Durchschnitt für alle Schwangeren.

123 Dies gilt, falls die Falsch-positiv-Rate des Tests bei diesem Kollektiv ebenso hoch ist wie für Fälle mit höherem Risiko; tatsächlich ist die nichtinvasive Pränataldiagnostik bislang noch unzureichend bei Schwangeren mit niedrigem Risiko getestet worden. Die Modellrechnung mit 30.000 Schwangeren ergibt für ein Risiko von 1:700 43 Ungeborene mit Down-Syndrom und 90 nicht betroffene Ungeborene, deren Mütter dennoch fälschlich ein Trisomie 21 Testergebnis erhalten.

und speziell im positiven Testausfall ein invasives Verfahren zur Sicherung der Diagnose anzuschließen.

Es ist dabei allerdings nicht auszuschließen, dass insbesondere bei einem – technisch möglichen¹²⁴ – frühen Einsatz einer nichtinvasiven pränatalen Gendiagnostik in der 10. Schwangerschaftswoche ein Teil der Schwangeren, die ein positives Testergebnis erhalten, die Diagnosesicherung durch einen invasiven Test ablehnt und einen Abbruch der Schwangerschaft unmittelbar (z. B. im Rahmen von § 218a Abs. 1 StGB) anstrebt. Sollte ein solches Entscheidungsverhalten der Schwangeren weitgehend üblich werden, wäre die Zahl der Schwangerschaftsabbrüche nach einem falsch positiven Testergebnis in etwa so hoch wie die Zahl der Fehlgeburten, die sich ereignen würden, wenn alle Schwangeren von vornherein eine invasive Pränataldiagnostik in Anspruch genommen hätten.¹²⁵

2.5.4 Postnatale genetische Diagnostik zu Zwecken der Prognose und Therapieplanung

Bei solchen Untersuchungen geht es darum, individuelle Merkmale beziehungsweise Eigenschaften zu ermitteln, die zum Beispiel bei Vorliegen einer bestimmten Krankheit Hinweise auf den künftigen Verlauf der Erkrankung geben. Testergebnisse können frühzeitig auf besonders schwere Verlaufsformen oder besondere Komplikationen hinweisen oder erlauben, durch Vorhersage milder Verlaufsformen Befürchtungen zu entkräften.¹²⁶

124 In Deutschland wird der PraenaTest der Firma Lifecodexx zwar erst ab der 12. Schwangerschaftswoche angeboten; vergleichbare Tests sind im Ausland jedoch schon ab der 10. Schwangerschaftswoche erhältlich. Vgl. online im Internet: http://www.panoramatest.com/patients_faqs [8.3.2013].

125 Das Fehlgeburtsrisiko nach einer invasiven Pränataldiagnostik liegt nach derzeitigen Schätzungen bei 0,5 bis einem Prozent, das Risiko eines falsch positiven Ergebnisses bei einer nichtinvasiven Pränataldiagnostik bei 0,2 bis 0,7 Prozent.

126 Dies kann zum Beispiel für gewisse Allele für Mukoviszidose der Fall sein.

Mehr und mehr gelingt es auch, auf der Grundlage einer besseren Kenntnis der genetischen und molekularen Mechanismen für die Entstehung einer Krankheit passende Therapien auszuwählen oder sogar zu entwickeln. In diesen Fällen kann eine genetische Diagnostik die Zuordnung des Patienten zu einer bestimmten Fallgruppe erlauben, die mit einem gezielten Medikament erfolgreich behandelt werden kann. Das Ziel kann auch sein, Patienten, bei denen ein Medikament wirkungslos ist, eine Behandlung mit diesem Medikament auch angesichts der Nebenwirkungen zu ersparen.

Solche pharmakogenetischen Tests setzt man zur Feindiagnostik und Therapieplanung derzeit vor allem in der Krebstherapie ein. Es gibt inzwischen aber auch spezifische Bluttests für die klinische Pharmakotherapie bei einer begrenzten Gruppe anderer Krankheiten, zum Beispiel für die Behandlung mit Statinen bei Störungen des Fettstoffwechsels.

Zur Standardbehandlung von Brustkrebs gehört die tägliche Medikamenteneinnahme des Anti-Östrogens¹²⁷ Tamoxifen. Dieses Medikament wird von Tausenden von Frauen leitliniengerecht eingenommen. Als Nebenwirkungen sind unter anderem Hitzewallungen, Leberenzym erhöhungen und Gelenkschmerzen bekannt. Bei knapp 10 Prozent der Frauen wirkt dies Medikament überhaupt nicht, bei ca. 20 Prozent nur abgeschwächt. Pharmakogenetische Untersuchungen könnten in solchen Fällen dazu beitragen, Fehlbehandlungen zu vermeiden.

2.5.5 Prädiktive genetische Diagnostik auf monogene Krankheiten

Das klassische Einsatzgebiet genetischer Untersuchungen bei monogen vererbten Krankheiten ist die Differenzialdiagnose

¹²⁷ Östrogen: Hormon, das besonders im weiblichen Organismus regulatorische Funktionen ausführt.

und Prognose möglicher Fehlbildungen, Stoffwechseldefekte und organischer Syndrome. Ein prädiktiver Einsatz kommt dann infrage, wenn der genetische Befund der Ausbildung des körperlichen Befundes zeitlich vorausgeht. Ein bekanntes Beispiel ist die Huntington-Krankheit. In dem verursachenden Gen, dessen Basenabfolge für die Entstehung der Krankheit verantwortlich ist, befindet sich an einer bestimmten Stelle die mehrfache Wiederholung der Nukleotid-Buchstabenfolge CAG. Bei jedem Träger von mehr als 40 Wiederholungen dieses Basentriplets manifestiert sich die Krankheit¹²⁸; alle Individuen, die klinisch an der Huntington-Krankheit erkranken, tragen diese Veränderungen, in einigen Fällen sogar mehrfache Mutationen, im Gen.

Monogene Krankheitsanlagen können zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht werden, unter anderem auch im Rahmen der bereits oben beschriebenen präkonzeptionellen und pränatalen Tests sowie beim Neugeborenen-Screening, aber auch erst später nach der Geburt oder im Erwachsenenalter. Dies kann aufgrund einer konkreten medizinischen Indikation erfolgen oder als ungerichtetes Suchverfahren. Letzteres wird mit dem Einsatz von Hochdurchsatz-Verfahren für große Bevölkerungsgruppen möglich werden.

Grundsätzlich gilt für prädiktive molekulargenetische Tests auf monogene Krankheiten, dass das Ergebnis in allen Fällen, in denen die Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen Genotyp und Krankheit wie oben beschrieben unvollständig ist (vgl. Abschnitt 2.2), nicht zu einer **Diagnose** der Krankheit oder Störung führt, sondern nur noch zu einem statistisch abgeleiteten **Risiko**, nämlich dass sich aufgrund eines „positiven“ genetischen Befundes eine Krankheit entwickeln *könnte*. Hieraus ergeben

128 Allerdings erst im vorgeschrittenen Lebensalter, weshalb dieser Fall ein elementares Modell für die Diskussion prädiktiver im Unterschied zu aktueller genetischer Diagnostik ist. Je mehr CAG-Triplets vorhanden sind, desto früher und schwerer tritt die Krankheit auf. Bei 36 bis 40 CAG-Wiederholungen im Huntington-Gen ist die Krankheit nicht sicher vorhersehbar, unter 36 Wiederholungen gelten als normal.

sich in solchen Fällen auch bei der genetischen Beratung zu monogenen Störungen ähnliche Probleme, wie sie nachfolgend für multifaktorielle Krankheiten beschrieben werden.

2.5.6 Prädiktive genetische Diagnostik bei multifaktoriellen Erkrankungen

Bei multifaktoriellen Erkrankungen kann die Ermittlung eines bestimmten Genotyps in den meisten Fällen nicht zur sicheren Diagnose einer Krankheit führen. Vielmehr wird die Diagnose erst klinisch durch Bewertung der Symptome und klassische Laboruntersuchungen oder mittels Bildgebung festgestellt. Dennoch besteht die Hoffnung, durch genetische Analytik ergänzende diagnostische und vor allem prädiktive Hinweise zu gewinnen. Durch die Kenntnis eines genetisch bedingten erhöhten Krankheitsrisikos soll die Motivation erhöht werden, frühzeitig präventive Maßnahmen zu ergreifen.

Bisher wurden mehrere hundert Studien mit genomweiter Assoziationsanalyse (GWAS) mittels DNA-Chips durchgeführt und dabei für eine größere Anzahl von multifaktoriellen Merkmalen mehrere tausend Kandidaten-Genorte für einen Einfluss des Genotyps auf den jeweiligen Phänotyp statistisch signifikant nachgewiesen (vgl. Abschnitt 2.4.3). Ein konsistentes Bild für die prädiktive Gendiagnostik ergibt sich bislang daraus meist noch nicht.

Der Einsatz der genetischen Diagnostik bei Volkskrankheiten führt dagegen bereits jetzt zu Erkenntnissen, wenn es um seltene familiäre Varianten einer Volkskrankheit geht, das heißt, wenn eine Genvariante mit einer deutlich ursächlichen Beteiligung an der Erkrankung, deren Einfluss beim Betroffenen aufgrund Erblichkeit in der Familie vermutet wird, ermittelt wird.¹²⁹

¹²⁹ Weniger als fünf Prozent der Alzheimer-Patienten leiden zum Beispiel an einer monogen verursachten früh ausbrechenden Variante der Krankheit.

2.5.7 Direct-to-Consumer-Tests

Die vorgenannten Anwendungsbereiche werden zum Teil seit einigen Jahren auch als sogenannte Direct-to-Consumer-Tests (DTC-Tests) angeboten. Genetische Tests werden frei verkäuflich von Unternehmen – meist über das Internet – im Prinzip der ganzen Bevölkerung angeboten¹³⁰, die vom Kunden ohne Veranlassung durch einen Arzt direkt beim Anbieter oder über Dritte (z. B. Fitnessstudios oder Ernährungsberater) mit Einsenden einer genetischen (Speichel-)Probe bestellt werden können. Die Testergebnisse können in der Regel vom Kunden selbst mittels eines persönlichen Codes bei dem Unternehmen abgerufen werden.

Einer der bekanntesten Anbieter von DTC-Tests ist die US-Firma 23andMe. In Europa bieten derzeit zum Beispiel die Firma easyDNA¹³¹ und in Deutschland die Firma bio.logis¹³² eine Auswahl von Testkombinationen mit Listen der zu diagnostizierenden genetischen Veranlagungen direkt über das Internet an.

Die meisten anderen Firmen setzen hingegen auf ein Angebot, das die Sequenzierung ausgewählter Genmerkmale und eine begleitende Analyse und Interpretation umfasst. Zum Angebotsspektrum gehören vor allem Tests von gesundheitlicher Relevanz für die Familienplanung (Anlageträgerschaft), Prävention (Ermittlung von Risikofaktoren für gesundheitliche Störungen) und für die Optimierung der medikamentösen Therapie (Pharmakogenetik).

Diesen Fällen liegen Mutationen in einem von drei Genen (Präsenilin-1-Gen, Präsenilin-2-Gen, Amyloid-Precursor-Protein-Gen) zugrunde (vgl. Bertram/Tanzi 2008).

130 Vgl. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik 2011.

131 Online im Internet: <http://www.easydna.ch> [4.3.2013].

132 Online im Internet: <https://www.bio.logis.de> [4.3.2012], zum Beispiel das Paket „carrier“, mit dem eine Liste genetischer Varianten mit Bedeutung für die Familienplanung und Nachkommen getestet wird, das Paket „pharma“ (Verstoffwechslung von bestimmten Medikamenten) oder das Paket „complete“, das alle anderen Pakete umfasst.

Auch Testergebnisse zu genetischen Merkmalen, die mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit monogen oder hoch penetrant zu einer schweren gesundheitlichen Beeinträchtigung führen, werden mitunter den Kunden ohne Hinzuziehung eines Arztes mitgeteilt, obwohl die Beeinträchtigung entweder gar nicht oder nur mithilfe invasiver Maßnahmen verhindert oder behandelt werden kann.

Außerdem bieten viele Firmen auch Tests zur Abstammungsanalyse sowie Tests auf Merkmale an, die keine direkte gesundheitliche Relevanz haben, aber Informationen für die Lebensführung liefern sollen. 23andMe beispielsweise testet 57 nicht unmittelbar medizinisch relevante Merkmale. Ihre Aussagen decken ein weites Spektrum von Vorhersagen ab; dieses reicht von spezifischen Geschmacks- und Geruchssensibilitäten, Ernährungsempfehlungen und Reaktionen auf gewisse Sportprogramme bis hin zur Vorhersage von Gedächtnisleistung, Intelligenz, Brustgröße oder Haardichte.¹³³

Inwieweit die enormen wirtschaftlichen Erwartungen der DTC-Test-Anbieter und die Befürchtungen der Politik, dass die Nachfrage nach diesen Tests drastisch zunehmen wird, realistisch sind, bleibt abzuwarten. Die ursprünglichen Erwartungen eines expandierenden DTC-Marktes haben sich bisher nicht erfüllt. In den USA haben die Interventionen der Food and Drug Administration dazu geführt, dass DTC-Anbieter solche Gentests, deren Aussagekraft fraglich ist oder mit denen Veranlagungen für schwerwiegende Erkrankungen diagnostiziert werden können, freiwillig zurückgezogen haben. Die DTC-Pioniere DeCODE Genetics und Navigenics stellten das Geschäft 2012 ein, nachdem sie von anderen Firmen aufgekauft worden waren.¹³⁴ Andere Anbieter wie Pathway

133 Vgl. online im Internet: <https://www.23andme.com/health/all> [4.3.2013].

134 Navigenics wurde von LifeTechnologies gekauft, deCODE Genetics von Amgen. Vgl. online im Internet: <http://www.genomicslawreport.com/index.php/2012/12/10/implications-of-amgendecode-deal-for-genetic-testing-consumers> [14.2.2013]; Allison 2012.

Genomics¹³⁵ oder Counsyl¹³⁶ (Schwerpunkt präkonzeptionelle Tests) bieten ihre Dienste nach einer ursprünglichen DTC-Phase inzwischen nur noch über Ärzte an. Die Konzentration auf die Wissenschaft und auf Einrichtungen der Krankenversorgung wird wirtschaftlich offenbar als erheblich günstiger eingeschätzt.

135 Online im Internet: <https://www.pathway.com> [4.2.2013].

136 Online im Internet: <https://www.counsyl.com> [4.3.2013].

3 DER RECHTLICHE ORDNUNGSRAHMEN

Eine wichtige Steuerungsfunktion für die Anwendung gendiagnostischer Verfahren kommt der Rechtsordnung zu.

3.1 Verfassungsrechtliche Grundlagen und Maßstäbe

Innerhalb der nationalen Rechtsordnung kommt dem Verfassungsrecht die zentrale Maßstabsfunktion zu. Namentlich in seinem Grundrechtsteil enthält das Grundgesetz zahlreiche Vorgaben (auch) für die gendiagnostische Praxis. Problemstrukturierend lassen sich dabei folgende Unterscheidungen treffen:

(1) Im Mittelpunkt stehen zunächst die grundrechtlichen Schutzgüter derjenigen, an deren Körpermaterial gendiagnostische Maßnahmen durchgeführt werden. Neben der in Art. 1 Abs. 1 GG als unantastbar gewährleisteten Menschenwürde, die aber nur bei schweren Beeinträchtigungen elementarer Persönlichkeitselemente ihre Schutzfunktion entfaltet, sind vor allem folgende Grundrechtsgarantien zu beachten:

- » das Grundrecht auf Leben und körperliche Unversehrtheit (Art. 2 Abs. 2 Satz 1 GG);
- » das in Art. 2 Abs. 1 in Verbindung mit Art. 1 Abs. 1 GG garantierte allgemeine Persönlichkeitsrecht mit seinen unterschiedlichen Teilgehalten. Dazu zählen
 - der Schutz der Intim- und Privatsphäre,
 - das Recht auf informationelle Selbstbestimmung als Befugnis des Einzelnen, grundsätzlich selbst über die Offenbarung persönlicher Lebenssachverhalte zu entscheiden,
 - das Recht auf Wissen ebenso wie das Recht auf Nichtwissen als Bedingungen selbstbestimmter Lebensgestaltung;

- » der allgemeine Gleichheitssatz (Art. 3 Abs. 1 GG) und die Diskriminierungsverbote des Art. 3 Abs. 3 GG einschließlich des Verbots der Benachteiligung behinderter Menschen;
- » für bestimmte Konstellationen ferner das Recht auf Fortpflanzung (Art. 6 Abs. 1 GG) und das Elternrecht (Art. 6 Abs. 2 GG).

(2) Darüber hinaus sind aufseiten derjenigen, die gendiagnostische Maßnahmen anbieten und durchführen, die Berufsfreiheit (etwa von Ärzten) gemäß Art. 12 Abs. 1 GG und im Forschungskontext die Wissenschaftsfreiheit (Art. 5 Abs. 2 Satz 1 GG) zu berücksichtigen.

Die genannten Grundrechte wirken dabei auf verschiedenen Funktionsebenen:

- » Sie sind Eingriffsabwehrrechte gegenüber staatlichem Handeln.
- » Sie begründen Schutzrechte und insoweit die Verpflichtung vor allem des Gesetzgebers, die grundrechtlichen Schutzgüter vor Übergriffen privater Dritter zu bewahren.
- » Sie können schließlich unter Umständen auch Leistungsrechte begründen und werden insoweit durch das Sozialstaatsprinzip ergänzt.

Für die gendiagnostische Praxis sind vielfach multipolare Rechtsbeziehungen charakteristisch: Mehrere Grundrechtsträger mit zum Teil gegenläufigen Interessen sind beteiligt, auf die der Staat aufgrund der unterschiedlichen Grundrechtsfunktionen zu reagieren hat. Das ist für die pränatale Gendiagnostik offenkundig, wenn die Informationsgewinnung der Entscheidungsfindung über einen etwaigen Schwangerschaftsabbruch dient. Dies gilt aber auch für etliche Fallgestaltungen in der postnatalen Gendiagnostik – etwa im Verhältnis von Kindern zu ihren Eltern oder im Zusammenhang mit dem (Nicht-)Wissen über den Heterozygoten-Status. Multipolare

Grundrechtsrelationen führen aber regelmäßig zu schwierigen Abwägungsfragen. Wenn der Staat, „Schutz durch Eingriff“ zu erreichen sucht, muss er gleichermaßen den Anforderungen des Übermaßverbotes¹³⁷ und des Untermaßverbotes¹³⁸ gerecht werden. Wegen der Komplexität dieser Herausforderung kommt insbesondere dem parlamentarischen Gesetzgeber, der die grundrechtswesentlichen Fragen gesetzlich regeln muss, ein beträchtlicher Einschätzungsspielraum zu.

3.2 Einfachrechtliche Regelungen

Die Lebens- und Sachbereiche, für die die Gendiagnostik Bedeutung hat, sind vielgestaltig. Das deutsche Recht verzichtet darauf, diese Materie umfassend in einem einzigen Regelwerk zu normieren. Vielmehr existiert ein wichtige Teilbereiche erfassendes „Hauptgesetz“, das Gendiagnostikgesetz, das jedoch durch weitere Regelwerke allgemeineren beziehungsweise besonderen Zuschnitts ergänzt wird. Dadurch entsteht insgesamt ein rechtlicher Ordnungsrahmen, der einzelne wichtige Lebensbereiche einer eingehenden und bereichsspezifischen Regulierung unterwirft, andere ebenfalls bedeutsame Sachgebiete wie etwa die Forschung (soweit diese nicht im Rahmen einer medizinischen Behandlung stattfindet) dagegen weitgehend ausblendet, auf wiederum andere Problemgestaltungen zum Teil mit punktuellen Sonderregelungen reagiert und schließlich allgemeine (das heißt nicht bereichsspezifische) Vorschriften zur Verfügung stellt. Der Inhalt der wichtigsten Regelwerke ist nachfolgend dargestellt. Diese Regelwerke werden durch weitere gesetzliche und untergesetzliche spezielle und allgemeine Vorschriften auf Bundes- und Landesebene ergänzt, auf die, soweit erforderlich, im jeweiligen Kontext

137 Dieses gebietet ihm, die abwehrrechtliche Position der betroffenen Grundrechtsträger nicht unverhältnismäßig einzuschränken.

138 Dieses verlangt von ihm einen hinreichend wirksamen Schutz der von privaten Übergriffen betroffenen Schutzgüter.

dieser Stellungnahme eingegangen wird. An dieser Stelle seien etwa das ärztliche Berufsrecht und die rechtlich relevanten fachlichen Standards der beteiligten Professionen erwähnt.¹³⁹ Das allgemeine, nicht kodifizierte Medizinrecht, wie es seine Konkretisierung und Ausprägung durch die Rechtsprechung erfahren hat, ist ebenfalls weiterhin gültig, soweit sich aus gesetzlichen Regelungen nicht etwas anderes ergibt.

3.2.1 Das Gendiagnostikgesetz

Seit dem 1. Februar 2010 ist das Gendiagnostikgesetz (GenDG) in Kraft.¹⁴⁰

Anwendungsbereich

Der Anwendungsbereich des Gesetzes wird durch § 2 in nicht leicht zu überschauender Weise wie folgt bestimmt:

- » Zum einen gilt das Gendiagnostikgesetz „für genetische Untersuchungen und im Rahmen genetischer Untersuchungen durchgeführte genetische Analysen bei geborenen Menschen sowie bei Embryonen und Feten während der Schwangerschaft und den Umgang mit dabei gewonnenen genetischen Proben und genetischen Daten bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken und zur Klärung der Abstammung“.
- » Zum anderen erfasst das Gesetz – unabhängig von einer medizinischen Zwecksetzung – genetische Untersuchungen „im Versicherungsbereich und im Arbeitsleben“.
- » Darüber hinaus knüpfen die Diskriminierungsverbote der §§ 4 und 21 GenDG unmittelbar an den Begriff der

¹³⁹ Vgl. dazu Taupitz 2009, 63 ff.

¹⁴⁰ Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen vom 31. Juli 2009 (BGBl. I, 2529, 3672); zum Inkrafttreten der einzelnen Regelungen des Gesetzes mit unterschiedlichen zeitlichen Anordnungen für einzelne Vorschriften siehe näher § 27 GenDG.

genetischen Eigenschaften an und erfassen damit nach der Definition in § 3 Nr. 4 auch genetische Merkmale, die nicht über genetische Untersuchungen im Sinne des § 3 Nr. 1 GenDG gewonnen wurden.¹⁴¹

§ 2 GenDG umschreibt seinen Anwendungsbereich aber nicht nur positiv. Absatz 2 der Norm grenzt vielmehr negativ bestimmte Lebens- und Sachbereiche von der Geltung des Gesetzes aus. Danach gilt das Gesetz nicht für genetische Untersuchungen und Analysen und den Umgang mit genetischen Proben und Daten zu Forschungszwecken (Nr. 1), aufgrund von strafverfahrensrechtlichen und polizeirechtlichen Vorschriften (Nr. 2a) sowie aufgrund von infektionsschutzrechtlichen Regelungen (Nr. 2b). Ursprünglich war die Regelung des Bereichs der Forschung noch vorgesehen, dies wurde aber im Laufe des Gesetzgebungsverfahrens fallengelassen.¹⁴² Das Gendiagnostikgesetz findet im Rahmen von Forschungsvorhaben daher nur Anwendung, wenn die genetische Diagnostik neben der Verwendung der Daten für die Forschung auch der medizinischen Behandlung oder einem Heilversuch einer einzelnen Person dient. Die Regelungen des Gendiagnostikgesetzes gelten für geborene Menschen sowie für Embryonen und Feten während der Schwangerschaft. Sie gelten nicht für genetische Untersuchungen eines Toten. Eine weitere Beschränkung des Anwendungsbereichs ergibt sich daraus, dass „genetische Eigenschaften“ im Sinne des Gendiagnostikgesetzes „ererbte oder während der Befruchtung oder bis zur Geburt erworbene, vom

141 Stockter, in: Prütting 2012, § 2 Rn. 3; Kern 2012, § 4 Rn. 26. Dafür spricht auch, dass § 1 als Zweck des Gesetzes die Benachteiligung aufgrund genetischer Eigenschaften hervorhebt, ohne dies an genetische Untersuchungen zu knüpfen. Es wäre auch widersinnig, beim Benachteiligungsverbot zu differenzieren nach genetischen Eigenschaften, die im Wege der genetischen Untersuchung nach § 3 Nr. 1 GenDG und solchen, die auf andere Weise gewonnen wurden.

142 In der Gesetzesbegründung wird dies damit begründet, dass es bei der genetischen Forschung um die allgemeine Erforschung von Ursachenfaktoren menschlicher Eigenschaften geht, die nicht auf konkrete Maßnahmen gegenüber einzelnen Personen zielt.

Menschen stammende Erbinformationen“ sind (§ 3 Nr. 4). Die genetische Untersuchung von nach der Geburt erworbenen genetischen Eigenschaften, wie die genetische Untersuchung von Tumorgewebe, etwa um die Therapieempfindlichkeit oder eine Prognose des weiteren Verlaufs der Erkrankung zu ermitteln, unterliegt nicht den Anforderungen des Gendiagnostikgesetzes. Allerdings wird in diesen Fällen häufig auch das ererbte Genom des nicht vom Tumor veränderten Gewebes des Patienten mit untersucht, sodass die Regelungen des Gendiagnostikgesetzes zur Aufklärung und Einwilligung in eine diagnostische genetische Untersuchung gelten. Genetische Untersuchungen und Analysen, die nicht medizinischen Zwecken oder der Klärung der Abstammung dienen oder im Versicherungsbereich oder Arbeitsleben vorgenommen werden, sind nicht vom Gesetz erfasst. Sie sind damit aber nicht verboten. Das gilt auch für Gentests, die dem Ziel der Verbesserung der Lebensführung dienen sollen („Lifestyle-Tests“, vgl. Abschnitt 2.2.5).

Definitionen

Abschnitt 1 (Allgemeine Vorschriften) regelt neben dem Anwendungsbereich in § 3 die wichtigen Definitionen der gesetzlichen Begriffe. Hervorzuheben sind hier die Definitionen der „genetischen Untersuchung“ und der „genetischen Analyse“, mit denen der Anwendungsbereich des Gesetzes weiter konkretisiert und zu anderen Maßnahmen abgegrenzt wird. Die „genetische Analyse“ ist eine auf die Feststellung genetischer Eigenschaften gerichtete Analyse a) der Zahl und der Struktur der Chromosomen (zytogenetische Analyse), b) der molekularen Struktur der DNA oder RNA oder c) der Produkte der Nukleinsäuren“ (§ 3 Nr. 2a bis c).¹⁴³ Die „genetische

¹⁴³ Oft wird behauptet, dass seit Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes alle medizinischen Untersuchungen, die nicht nur das Erbgut selbst, sondern auch die Genprodukte analysieren, zum Beispiel auch in der Praxis übliche Untersuchungen des Blutes auf Proteine, nun genetische Analysen mit den hohen Anforderungen des Gendiagnostikgesetzes seien. Dies ist

Untersuchung“ ist eine auf den Untersuchungszweck gerichtete genetische Analyse zur Feststellung genetischer Eigenschaften oder die vorgeburtliche Risikoabklärung (die Phänotypanalysen wie den Ultraschall umfasst), einschließlich der Beurteilung der jeweiligen Ergebnisse (§ 3 Nr. 1a und b).

Arztvorbehalt

Das Gendiagnostikgesetz verlangt zwingend bei einem Gentest zu medizinischen Zwecken¹⁴⁴ (das heißt bei diagnostischen und prädiktiven Gentests zur Abklärung von Krankheitsursachen, Krankheitsdispositionen, Arzneimittelwirkungen und Anlageträgerschaft für eine genetische Erkrankung) die Veranlassung der genetischen Untersuchung und der genetischen Analyse durch einen Arzt, die Durchführung nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik durch dafür qualifiziertes Personal und die Einhaltung der für die Aufbewahrung

nicht richtig. Der Gesundheitsausschuss des Bundestages erläuterte dies im Gesetzgebungsverfahren auch wie folgt: „Durch die Einfügung ‚auf die Feststellung genetischer Eigenschaften gerichtete‘ wird klargestellt, dass sämtliche in Nr. 2 genannten Analysen nur dann vom Gesetz erfasst sind, wenn sie der Feststellung genetischer Eigenschaften dienen. Die Cholesterinwertbestimmung bei einer Risikoperson, in deren Familie die familiäre Hypercholesterinämie vorkommt, ist eine Genproduktanalyse, die auf die Feststellung genetischer Eigenschaften abzielt, die für die Erkrankung ursächlich ist. Sie ist damit eine genetische Analyse. Demgegenüber ist die Cholesterinwertbestimmung beim Gesundheits-Check oder zur generellen Abklärung eines Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine Genproduktanalyse, die nicht auf die Feststellung genetischer Eigenschaften gerichtet ist, und somit keine genetische Analyse“ (BT-Drs. 16/12713).

- 144 Das Gesetz unterscheidet bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken diagnostische und prädiktive Untersuchungen (§ 3 Nr. 6). Eine diagnostische genetische Untersuchung ist eine genetische Untersuchung mit dem Ziel a) der Abklärung einer bereits bestehenden Erkrankung oder gesundheitlichen Störung, b) der Abklärung, ob genetische Eigenschaften vorliegen, die zusammen mit der Einwirkung bestimmter äußerer Faktoren oder Fremdstoffe eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung auslösen können, c) der Abklärung, ob genetische Eigenschaften vorliegen, die die Wirkung eines Arzneimittels beeinflussen können oder d) der Abklärung, ob genetische Eigenschaften vorliegen, die den Eintritt einer möglichen Erkrankung oder gesundheitlichen Störung ganz oder teilweise verhindern können (§ 3 Nr. 7). Eine prädiktive genetische Untersuchung ist eine genetische Untersuchung mit dem Ziel der Abklärung a) einer erst zukünftig auftretenden Erkrankung oder gesundheitlichen Störung oder b) einer Anlageträgerschaft für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen bei Nachkommen (§ 3 Nr. 8).

und Vernichtung der erhobenen genetischen Daten erforderlichen organisatorischen und technischen Maßnahmen (§ 5 Abs. 2 in Verbindung mit Abs. 1, § 12). Die Aufklärung und Beratung muss durch einen Arzt erfolgen. Mit dem Arztvorbehalt soll sichergestellt werden, dass diese Diagnostik, bei der in besonderem Maße Grundrechte berührt sind (Recht auf informationelle Selbstbestimmung, Recht auf Wissen und Nichtwissen der eigenen genetischen Konstitution), zum Schutz der Betroffenen nur im Rahmen der ärztlichen Fachkompetenz stattfindet.

Aufklärung und Einwilligung

Vor der Einholung der Einwilligung in eine genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken hat der verantwortliche Arzt die betroffene Person über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung aufzuklären. § 9 Abs. 2 legt den Inhalt der Aufklärung detailliert fest. Es ist vor allem über Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der mit der vorgesehenen genetischen Untersuchung erzielbaren Ergebnisse und deren Bedeutung für eine Erkrankung und über gesundheitliche Risiken, die mit der Kenntnis der Ergebnisse verbunden sind, aufzuklären.¹⁴⁵ Die Einwilligung nach Aufklärung muss sowohl die Entscheidung über den Umfang der genetischen Untersuchung als auch die Entscheidung, ob und inwieweit das Untersuchungsergebnis zur Kenntnis zu geben oder zu vernichten ist, umfassen. Der Arzt hat sich davon zu überzeugen, dass der Betroffene die Erklärungen auch verstanden hat und sich über Wesen, Bedeutung und Tragweite seiner Entscheidung im Klaren ist (§§ 8, 9 GenDG). Die (nur) auf diese Weise wirksame Einwilligung (*informed consent*) ist Voraussetzung für alle diagnostischen und präventiven genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken am Menschen.

¹⁴⁵ Siehe hierzu auch die Richtlinie für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken (Gendiagnostik-Kommission 2012a).

Aufgrund der Weiterentwicklung der genetischen Diagnostik wird es möglich, eine immer größere Zahl von genetischen Informationen eines Menschen gleichzeitig mittels DNA-Microarrays auf Chips zu analysieren und mittels Suchverfahren das individuelle Genom ohne konkrete medizinische Fragestellung zu durchsuchen bis hin zur Sequenzierung des gesamten Exoms und Genoms (vgl. Abschnitt 2.3). Auf der rechtlichen Ebene muss geklärt werden, wie angesichts dieser Entwicklung die Vorschriften des Gendiagnostikgesetzes anzuwenden beziehungsweise inwieweit sie abzuändern sind. Insbesondere ist zu regeln, wie mit den voraussichtlich immer zahlreicher anfallenden Überschussinformationen umzugehen ist, also solchen Informationen, die über die von der konkreten medizinischen Fragestellung umfasste genetische Untersuchung hinausgehen. Nach dem Gendiagnostikgesetz ist bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken über alle mit dem gewählten Untersuchungsmittel erzielbaren Informationen über genetische Eigenschaften aufzuklären, und der Betroffene hat sich mit der Einwilligung zu entscheiden, welche der erzielbaren Informationen in die Untersuchung einbezogen und ihm zur Kenntnis zu geben und welche zu vernichten sind.¹⁴⁶ In Anbetracht des Umfangs der mit den neuen

¹⁴⁶ In der Gesetzesbegründung heißt es zu § 8, Einwilligung: Entsprechend dem Recht auf informationelle Selbstbestimmung hat die betroffene Person selbst sowohl über die Vornahme als auch über den Umfang einer genetischen Untersuchung zu medizinischen Zwecken zu entscheiden. Die Entscheidung der betroffenen Person erstreckt sich auch darauf, welche mit dem vorgesehenen genetischen Untersuchungsmittel erzielbaren Informationen über genetische Eigenschaften sowie ob und gegebenenfalls welche bei der Aufklärung benannten möglichen unerwarteten Untersuchungsergebnisse in die genetische Untersuchung einbezogen werden sollen. Zur Aufklärung heißt es in der Begründung zu § 9: Die Aufklärung über die mit dem vorgesehenen Untersuchungsmittel erzielbaren Ergebnisse beschränkt sich auf den Untersuchungszweck, das heißt die mit der Untersuchung abzuklärenden genetischen Eigenschaften. Soweit das vorgesehene Untersuchungsmittel, zum Beispiel ein Multichip, bei der genetischen Analyse weitere als die mit der genetischen Untersuchung abzuklärenden genetischen Eigenschaften zur Verfügung stellt, ist die betroffene Person sowohl darüber vollständig aufzuklären als auch auf die Vernichtung der Überschussinformationen nach § 8 Abs. 1 Satz 2 hinzuweisen. Damit wird der betroffenen Person zugleich die Möglichkeit eröffnet, darüber zu

Methoden zu erzielenden genetischen Informationen wird eine Aufklärung über jede zu erzielende Information über genetische Eigenschaften, vor allem wenn die Methode der vollständigen Exom- oder Genomsequenzierung gewählt wird, oft nicht mehr möglich sein. Es stellt sich die Frage, wie in diesen Fällen die Aufklärung zu gestalten ist, welche Festlegungen konkret in der Einwilligung zu treffen sind oder ob und gegebenenfalls welche Begrenzungen der Informationsgewinnung zum Schutz der Betroffenen bereits auf der technischen Ebene erfolgen sollten. Regelungsbedürftig ist auch, wie bei genetischen Untersuchungen, die nicht den Anforderungen des Gendiagnostikgesetzes unterliegen, weil sie nicht zu medizinischen Zwecken erfolgen, die aber aufgrund der gewählten Methode (wie z. B. der Genomsequenzierung) auch Kenntnisse über genetische Krankheitsdispositionen liefern können, Aufklärung und Einwilligung zu gestalten sind. Eine weitere Frage ist, welche Mitteilungspflichten die ärztliche Person treffen, wenn sich Nebenbefunde ergeben, die nicht Gegenstand der Aufklärung und Einwilligung waren und die möglicherweise für die Gesundheit der betroffenen Person oder ihrer Nachkommen gravierende Auswirkungen haben können.

Genetische Beratung

§ 10 normiert die Anforderungen an die genetische Beratung, die seit dem 1. Februar 2012 nur noch von für genetische Beratungen qualifizierten Ärzten vorgenommen werden darf (§ 7 Abs. 3, § 27 Abs. 4).¹⁴⁷ Während nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses einer **diagnostischen** genetischen Untersuchung eine genetische Beratung lediglich angeboten werden

entscheiden, ob und gegebenenfalls in welchem Umfang die mit einem solchen genetischen Untersuchungsmittel erzielbaren Informationen über genetische Eigenschaften in die Untersuchung einbezogen werden sollen.

¹⁴⁷ Siehe hierzu auch die Richtlinie über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung (Gendiagnostik-Kommission 2011a). Nach Auffassung des Deutschen Ethikrates bestehen gegen die Regelungsbefugnis des Bundes (Art. 74 Abs. 1 Nr. 26 GG) keine durchgreifenden kompetenziellen Bedenken.

soll und eine ausnahmslos zwingende Pflicht zu einem derartigen Angebot nur bei Feststellung einer nicht behandelbaren Erkrankung oder gesundheitlichen Störung besteht, muss vor einer **prädiktiven** genetischen Untersuchung und nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses stets eine entsprechende genetische Beratung stattfinden, es sei denn, die betroffene Person hat nach vorheriger schriftlicher Information über die Beratungsinhalte „im Einzelfall“ auf die Beratung schriftlich verzichtet. Die genetische Beratung hat in allgemein verständlicher Form und ergebnisoffen zu erfolgen. Sie sollte in einem persönlichen Gespräch erfolgen.¹⁴⁸ Sie muss insbesondere die eingehende Erörterung der möglichen medizinischen, psychischen und sozialen Fragen im Zusammenhang mit einer Vornahme oder Nichtvornahme der genetischen Untersuchung und ihren vorliegenden oder möglichen Untersuchungsergebnissen sowie der Möglichkeiten zur Unterstützung bei physischen und psychischen Belastungen der betroffenen Person durch die Untersuchung und ihr Ergebnis umfassen. Ziel ist es, einen verantwortungsbewussten Umgang mit der Entscheidung über eine genetische Untersuchung und mit dem Ergebnis zu erreichen. Ist anzunehmen, dass genetisch Verwandte der betroffenen Person Träger der zu untersuchenden genetischen Eigenschaften mit Bedeutung für eine vermeidbare oder behandelbare Erkrankung oder gesundheitliche Störung sind, umfasst die genetische Beratung auch die Empfehlung, diesen Verwandten eine genetische Beratung zu empfehlen (§ 10 Abs. 3 Satz 4). Dies gilt auch im Falle der Untersuchung bei einem Embryo oder Fetus.

Das Ergebnis einer genetischen Untersuchung darf nur durch den Arzt, der die genetische Untersuchung verantwortet oder die Beratung durchgeführt hat, und nur direkt dem Betroffenen mitgeteilt werden (§ 11 Abs. 1 GenDG).¹⁴⁹ § 11 Abs. 3

¹⁴⁸ Vgl. Gendiagnostik-Kommission 2011a.

¹⁴⁹ Die Richtlinie für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken (Gendiagnostik-Kommission 2012a) regelt unter II.4 die näheren Einzelheiten wie Vertretungsbefugnisse in Ausnahmefällen bei Befundmitteilung.

erlaubt die Mitteilung an Dritte nur mit ausdrücklicher und schriftlicher Einwilligung der betroffenen Person. Zum Teil wird diese Regelung als zu restriktiv empfunden und gefordert, dem Arzt ein eigenständiges Recht zu geben, Verwandte des Betroffenen, die ebenfalls von der diagnostizierten genetischen Erkrankung betroffen sein könnten, auf ihr Risiko hinzuweisen und ihnen eine genetische Beratung zu empfehlen.

Aufbewahrung und Vernichtung genetischer Daten

Nach § 12 sind die zu medizinischen Zwecken ermittelten Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen in den Untersuchungsunterlagen aufzubewahren. Sie sind unverzüglich zu vernichten, wenn die Aufbewahrungszeit von zehn Jahren abgelaufen ist oder soweit der betroffene Patient sich dafür entschieden hat, das Untersuchungsergebnis nicht zur Kenntnis zu nehmen. Soweit Grund zu der Annahme besteht, dass durch die Vernichtung schutzwürdige Belange des betroffenen Patienten beeinträchtigt würden oder soweit der Betroffene einer längeren Aufbewahrung schriftlich zugestimmt hat, sind die Ergebnisse zu sperren. Diese Regelungen gelten nach § 12 Abs. 2 auch für die von ärztlicher Seite mit der Durchführung der genetischen Analyse beauftragten Einrichtungen (Labore, die die genetische Analyse vornehmen und in der Regel aufbewahren). Es bleibt jedoch unklar, inwieweit Überschussinformationen und Nebenbefunde¹⁵⁰ zu genetischen Eigenschaften, die nicht im Zusammenhang mit der konkreten medizinischen Behandlung stehen, die der Patient aber gemäß seiner Einwilligung in die genetische Untersuchung zur Kenntnis genommen hat und die daher nicht unverzüglich zu vernichten sind, in die Untersuchungsunterlagen aufzunehmen sind oder

¹⁵⁰ Unter Überschussinformationen versteht man durch eine genetischen Analyse generierte Informationen, die für die konkrete Fragestellung der Untersuchung nicht benötigt werden oder die unerwartet oder unerwünscht anfallen. Nebenbefunde sind aus Überschussinformationen generierte, über den medizinischen Zweck einer konkretem genetischen Untersuchung hinausgehende Befunde.

nicht. Solche zusätzlichen Informationen können im Zuge der technischen Entwicklung bei Wahl der entsprechenden Untersuchungsmethode in großem Umfang anfallen. Hier besteht Klarstellungsbedarf. Je unkomplizierter, schneller und kostengünstiger genetische Analysen in Zukunft durchgeführt werden können, desto mehr wird die Frage zu beantworten sein, ob unter dem datenschutzrechtlichen Gebot der Datenvermeidung und der Datensparsamkeit (§ 3a BDSG) von einer Speicherung der nicht für eine konkrete medizinische Fragestellung benötigten Daten in den Untersuchungsunterlagen abzusehen ist, da bei einer später notwendigen medizinischen Behandlung eine erneute genetische Untersuchung stattfinden kann.

Genetische Untersuchung bei nicht einwilligungsfähigen Personen

§ 14 regelt die genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken bei nicht einwilligungsfähigen Personen.¹⁵¹ Sie ist nur zum unmittelbaren Nutzen des Betroffenen oder ausnahmsweise zur Risikoabschätzung bei der Familienplanung zulässig. Bei ihnen dürfen genetische Untersuchungen nur vorgenommen werden, soweit dies erforderlich ist, um eine genetisch bedingte Erkrankung oder gesundheitliche Störung zu behandeln, zu vermeiden oder ihr vorzubeugen oder wenn sich anders bei einer genetisch verwandten Person im Hinblick auf eine geplante Schwangerschaft nicht klären lässt, ob eine bestimmte genetisch bedingte Erkrankung oder gesundheitliche Störung bei einem künftigen Abkömmling dieser verwandten Person auftreten kann. Die Einwilligung erteilt der gesetzliche Vertreter, der in gleicher Weise wie ein einwilligungsfähiger Betroffener aufzuklären und gegebenenfalls zu beraten ist. Nach § 14 Abs. 3 dürfen nur die für den jeweiligen Untersuchungszweck erforderlichen Untersuchungen der genetischen

¹⁵¹ Siehe hierzu auch die Richtlinie zu genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen (Gendiagnostik-Kommission 2011b).

Probe vorgenommen werden. Andere Feststellungen dürfen nicht getroffen werden. Eine entsprechende Vorgabe findet sich nicht bei den Regelungen zu anderen genetischen Untersuchungen.

Vorgeburtliche genetische Untersuchungen

§ 15 befasst sich mit vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen. Hier gilt als Besonderheit, dass auch nichtinvasive Suchtests zur Risikoabklärung, wie etwa die Messung der Nackentransparenz durch Ultraschall oder das Ersttrimester-Screening und der Triple-Test, als genetische Untersuchungen definiert werden. Nach § 15 Abs. 1 darf eine genetische Untersuchung vorgeburtlich nur zu medizinischen Zwecken und nur insoweit vorgenommen werden, als die Untersuchung auf bestimmte genetische Eigenschaften des Embryos oder Fetus abzielt, die nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik seine Gesundheit während der Schwangerschaft oder nach der Geburt beeinträchtigen, oder wenn eine Behandlung des Embryos oder Fetus mit einem Arzneimittel vorgesehen ist, dessen Wirkung durch bestimmte genetische Eigenschaften beeinflusst wird, und die Schwangere nach § 9 aufgeklärt wurde und nach § 8 eingewilligt hat. Allerdings liefert eine genetische Untersuchung auf eine Erbkrankheit auch die Information, ob eine bloße Anlageträgerschaft beim Fetus vorliegt, die seine Gesundheit nicht beeinträchtigt. Hier stellt sich die Frage, inwieweit diese, vom Untersuchungszweck nicht umfassten Informationen über Anlageträgerschaften vom Arzt mitgeteilt werden dürfen. Vor einer vorgeburtlichen genetischen Untersuchung und nach Vorliegen des Ergebnisses ist die Schwangere genetisch zu beraten; ergänzend ist auf den Beratungsanspruch nach § 2 Schwangerschaftskonfliktgesetz hinzuweisen (§ 15 Abs. 3).¹⁵² Demnach

¹⁵² Siehe hierzu auch VI.3 der Richtlinie über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung (Gendiagnostik-Kommission 2011a, 1250).

darf auch der sogenannte PraenaTest (vgl. Abschnitt 2.3.6) in der Pränataldiagnostik – unter der Voraussetzung umfassender Aufklärung, Beratung und Einwilligung der Schwangeren – angewendet werden. Er dient nach seiner derzeitigen Bestimmung medizinischen Zwecken und der Abklärung einer bestehenden oder zukünftig auftretenden Erkrankung oder gesundheitlichen Störung des Embryos oder Fetus.¹⁵³ Der Test ist inzwischen als Medizinprodukt in Verkehr gebracht worden.¹⁵⁴ Wird anlässlich einer vorgeburtlichen Untersuchung das Geschlecht eines Embryos oder Fetus festgestellt, kann dies der Schwangeren mit ihrer Einwilligung nach Ablauf der 12. Schwangerschaftswoche p. c. mitgeteilt werden. Nach § 15 Abs. 2 darf eine vorgeburtliche genetische Untersuchung, die darauf abzielt, genetische Eigenschaften festzustellen, die nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik erst nach Vollendung des 18. Lebensjahres ausbricht, nicht vorgenommen werden. Dies soll dem Schutz des Rechts auf Nichtwissen des Kindes dienen. Besondere Regeln gelten für genetische Untersuchungen bei einer nicht einwilligungsfähigen Schwangeren.

153 Zu einem anderen Ergebnis gelangt Gärditz in seiner gutachtlichen Stellungnahme zur Zulässigkeit des PraenaTests vom 28. Juni 2012 für den Beauftragten der Bundesregierung für die Belange behinderter Menschen. Nach Gärditz ist die Aufklärung über das Vorliegen einer Behinderung, die wie Trisomie 21 aufgrund ihrer genetischen Ursache nicht therapiert werden könne (und auch nicht solle) und deren Folgen erst nach der Geburt durch gezielte Maßnahmen vermindert werden könnten, nicht medizinisch indiziert. Er plädiert dafür, „Diagnosemethoden, die in aller Regel dazu dienen, im Falle einer festgestellten Behinderung die Schwangerschaft abzubrechen, im Hinblick auf Art. 3 Abs. 3 Satz 2 GG [der das Verbot der Benachteiligung Behinderter regelt] verfassungskonform als nicht medizinisch indiziert einzustufen“ (Gärditz 2012, 15 f.). Hierzu ist anzumerken: Auch wenn man davon ausgeht, dass sich der Anwendungsbereich des Art. 3 Abs. 3 Satz 2 GG auf den pränatalen Bereich erstreckt (was strittig ist), folgt daraus nicht ein – verfassungsrechtlich gebotenes – Verdikt der Unzulässigkeit einer einzelnen pränataldiagnostischen Intervention. Eine Gegenposition zu Gärditz findet sich in dem im Auftrag der LifeCodexx AG erstellten Rechtsgutachten von Hufen 2013.

154 Das für die Prüfung des PraenaTests zuständige Regierungspräsidium Freiburg hat den Test im Hinblick auf die medizinproduktrechtlichen Anforderungen nicht beanstandet, sodass er in Verkehr gebracht werden kann.

Reihenuntersuchungen

§ 16 enthält besondere Vorschriften für genetische Reihenuntersuchungen.¹⁵⁵ Sie dürfen nur vorgenommen werden, wenn mit der Untersuchung geklärt werden soll, ob die betroffenen Personen genetische Eigenschaften mit Bedeutung für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung haben, die nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik vermeidbar oder behandelbar ist oder der vorgebeugt werden kann. Die Reihenuntersuchung darf erst vorgenommen werden, nachdem die Gendiagnostik-Kommission die Untersuchung im Hinblick darauf, ob die gesetzlichen Voraussetzungen vorliegen und die Untersuchung in diesem Sinne ethisch vertretbar ist, schriftlich bewertet hat.

Beispiel für eine Reihenuntersuchung ist das Neugeborenen-Screening, mit dem eine Reihe von frühzeitig beeinflussbaren Erkrankungen oder Erkrankungsrisiken des Neugeborenen erkannt werden kann. Bis zum Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes wurde das Screening in der Regel von den Hebammen durchgeführt, die auch für die Aufklärung und Einholung der Einwilligung der Sorgeberechtigten des Neugeborenen verantwortlich waren. Seit Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes gilt, soweit die Untersuchung mittels genetischer Diagnostik erfolgt, jedoch auch hier der Arztvorbehalt. Da befürchtet wird, dass dies dazu führen könnte, dass weniger Neugeborene beziehungsweise deren entscheidungsbefugte Eltern für das Screening erreicht werden, behilft man sich in der Praxis derzeit mit einer das Gesetz uminterpretierenden Regelung in den Kinderrichtlinien¹⁵⁶, die es den Hebammen in bestimmten Fällen auch weiterhin erlaubt, das Screening durchzuführen.¹⁵⁷

155 Siehe hierzu auch die Richtlinie für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen (Gendiagnostik-Kommission 2012b).

156 Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Gemeinsamer Bundesausschuss 2010).

157 Siehe Bekanntmachung eines Beschlusses über eine Änderung der Kinderrichtlinien vom 16. Dezember 2010 (BAnz 2011 (40), 1013). Darin nimmt

Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission

Von besonderer Bedeutung ist schließlich der sechste Abschnitt (§ 23), der die Richtlinienkompetenz der Gendiagnostik-Kommission zum Gegenstand hat. Die Regelungen des Gendiagnostikgesetzes sollen nach dem Willen des Gesetzgebers durch Richtlinien der insbesondere für diesen Zweck gegründeten Kommission konkretisiert werden (§ 23). Nach § 23 Abs. 1 Satz 3 bedarf die Geschäftsordnung der Gendiagnostik-Kommission der Zustimmung des Bundesministeriums für Gesundheit. Die Richtlinien sollen nach der Begründung des Gesetzes¹⁵⁸ den Stand der Wissenschaft und Technik jeweils für die in § 23 Abs. 2 genannten Bereiche für Ärzte und nicht ärztliche Sachverständige „festlegen“. Damit geht die Gesetzesbegründung über eine nur deklaratorische Bedeutung der Richtlinien hinaus. Die Gendiagnostik-Kommission geht von der Verbindlichkeit ihrer Richtlinien aus; jedenfalls bestimmt sie jeweils einen Tag für das Inkrafttreten der erlassenen Richtlinien.

Die Regelungskompetenz des Bundes für die Ermächtigung zum Erlass von Richtlinien ergibt sich aus Art. 74 Abs. 1 Nr. 26, auch soweit Inhalte der ärztlichen Berufsausübung betroffen sind.¹⁵⁹ Auch andere Spezialgesetze des Bundes¹⁶⁰

der Gemeinsame Bundesausschuss zur Zulässigkeit eines Neugeborenen-Screenings durch Hebammen beziehungsweise Entbindungspfleger im Blick auf den Arztvorbehalt des Gendiagnostikgesetzes in § 7 wie folgt Stellung: „Wurde die Geburt durch eine Hebamme verantwortlich geleitet, so soll sie in gegenseitigem Einvernehmen einen verantwortlichen Arzt benennen. Ist eine Benennung ausnahmsweise nicht möglich, hat die Hebamme das Screening in eigener Verantwortung durchzuführen, wenn die Rückfragemöglichkeit an einen Arzt gewährleistet ist.“ Es handelt sich um eine „Lösung praeter legem“, so der stellvertretende Vorsitzende der Gendiagnostik-Kommission Henning Rosenau (2011, 80). Rechtlich ist dies jedoch problematisch, da für eine solche Regelung eine gesetzliche Änderung der missglückten Regelung des Gendiagnostikgesetzes erforderlich ist.

158 BT-Drs. 16/10532; BT-Drs. 16/12713, Begründung zu § 23 Abs. 2, zu Nr. 1, 2, 3, 4 und 5.

159 Nr. 26 gibt dem Bund die konkurrierende Gesetzgebungskompetenz unter anderem für die medizinisch unterstützte Erzeugung menschlichen Lebens und die Untersuchung und künstliche Veränderung von Erbinformationen.

160 Wie das Medizinproduktegesetz, das Arzneimittelgesetz und das Transplantationsgesetz.

enthalten weitreichende Vorschriften über die Qualifikation und Tätigkeiten von Ärzten sowie Inhalte von Aufklärungsgesprächen.¹⁶¹ Zudem hat das Bundesverfassungsgericht ausdrücklich hervorgehoben, dass der Kompetenztitel des Art. 74 Abs. 1 Nr. 26 GG zur Vermeidung von Rechtszersplitterung weit auszulegen ist.¹⁶²

§ 23 Abs. 2 GenDG enthält einen Katalog von Themen, zu denen Richtlinien erlassen werden sollen, macht dabei jedoch durch das Wort „insbesondere“ deutlich, dass dieser Katalog nicht abschließend ist. Die Gendiagnostik-Kommission hat bereits zahlreiche zum Teil sehr detaillierte Richtlinien erlassen, so zu den Anforderungen an die genetische Beratung, zur Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken, zur Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für Erkrankungen und gesundheitliche Störungen, zur genetischen Untersuchung Nichteinwilligungsfähiger und zur Abstammungsbegutachtung.

Zum Teil wird bestritten, dass die Gendiagnostik-Kommission für alle in § 23 Abs. 2 GenDG aufgeführten Materialien über eine hinreichende verfassungsrechtliche Legitimation zur Richtlinienggebung verfügt.¹⁶³ Dies betrifft wegen der Grundrechtswesentlichkeit vor allem eine Richtlinie gemäß Abs. 2 Nr. 1d über die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung nach § 15 Abs. 1 Satz 1 für eine Beeinträchtigung der Gesundheit des Embryos oder des Fetus während der Schwangerschaft oder nach der Geburt.¹⁶⁴ Insoweit bedürfe es zum Beispiel in Parallele zu den Vorschriften des § 4 Abs. 5 Gentechnikgesetz und § 8 Abs. 4

161 Vgl. Kern 2012, § 23, Rn. 11.

162 BVerfG, Urteil vom 24. November 2010, Az. 1 BvF 2/05 (BVerfGE 128, 1, 33 f.).

163 Vgl. Taupitz 2013; Winkler 2011.

164 Die Richtlinie zu § 15 Abs. 1 liegt derzeit erst als Entwurf vor (Gendiagnostik-Kommission 2012c). Die Gendiagnostik-Kommission beschränkt sich darin darauf, den gesetzlichen Wortlaut des § 15 GenDG strukturiert unter Einbeziehung der anderen damit in Zusammenhang stehenden Vorschriften des Gendiagnostikgesetzes wiederzugeben und begründet dies damit, dass alle wesentlichen Punkte bereits im Gendiagnostikgesetz hinreichend definiert seien und eine weitere Konkretisierung nicht sinnvoll sei.

Stammzellgesetz einer stärkeren gesetzlichen Strukturierung des Verfahrensrechts.

Daneben ergänzen die Mutterschaftsrichtlinien¹⁶⁵ des Gemeinsamen Bundesausschusses die Regelungen zur genetischen Diagnostik des Ungeborenen in Bezug auf die Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung (vgl. Abschnitt 3.2.5).

Direct-to-Consumer-Tests

Mit den sogenannten Direct-to-Consumer-Genests (vgl. Abschnitt 2.5.7), mit denen in erheblichem Umfang auch Krankheiten und Krankheitsdispositionen ermittelt werden, können die vorbeschriebenen Standards des Gendiagnostikgesetzes für genetische Tests zu medizinischen Zwecken nicht erfüllt werden. Die genetische Diagnostik wird vom Nutzer direkt beim Anbieter durch Einsendung einer (Speichel-)Probe bestellt, der Anbieter teilt dem Kunden das Ergebnis direkt mit, und meist kann der Kunde das Ergebnis mit einem persönlichen Code digital abrufen. Die Aufklärung, Entnahme der genetischen Probe, Beratung und Befundmitteilung durch einen Arzt findet nicht statt. Aufklärung erfolgt bestenfalls mittels allgemein gehaltener schriftlicher Kundeninformationen oder durch Verweis auf bestimmte Internetportale. Die Einwilligungsfähigkeit des Betroffenen wird nicht geprüft; ebenso wenig kann geprüft werden, ob die genetische Probe von demjenigen stammt, der die genetische Diagnostik in Auftrag gibt. Weitere rechtliche Fragen ergeben sich daraus, dass bei den Angeboten der DTC-Tests nationale Grenzen überschritten werden und innerstaatliche Normen von Internet-Anbietern aus dem Ausland nicht beachtet werden müssen.

¹⁶⁵ Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012).

3.2.2 Medizinprodukterecht und Gendiagnostik

Genetische Untersuchungsmittel sind In-vitro-Diagnostika im Sinne der In-vitro-Diagnostika-Richtlinie¹⁶⁶ der Europäischen Union und Medizinprodukte im Sinne des Medizinproduktegesetzes (MPG)¹⁶⁷. Die Richtlinie mit ihren Anhängen legt die Produkthanforderungen von In-vitro-Diagnostika fest, die für das Inverkehrbringen eines In-vitro-Diagnostikums erfüllt sein müssen. Das Medizinproduktegesetz setzt die Richtlinie in deutsches Recht um. Es regelt die Herstellung und das Inverkehrbringen¹⁶⁸ von Medizinprodukten, die Vermeidung von Risiken bei ihrer Anwendung und die Anforderungen an die Leistungsfähigkeit, Sicherheit und Qualität von Medizinprodukten, das heißt den Schutz vor Risiken und Gefahren, die sich unmittelbar aus dem Produkt selbst oder seiner Anwendung ergeben. Das Medizinproduktegesetz regelt nicht die medizinischen Voraussetzungen für die Anwendung und die Interpretation der Messergebnisse der In-vitro-Diagnostika; es regelt daher insbesondere nicht, unter welchen Bedingungen eine genetische Untersuchung durchgeführt werden darf. Bei den rechtlichen Regelungen zur Verwendung von In-vitro-Diagnostika zur genetischen Untersuchung ist deshalb

166 Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über In-vitro-Diagnostika (ABl. L 331/1 vom 7.12.1998). Sie dient der Harmonisierung der mitgliedstaatlichen Rechtsvorschriften über Produkthanforderungen für In-vitro-Diagnostika.

167 § 3 Nr. 4 MPG: In-vitro-Diagnostikum ist ein Medizinprodukt, das als Reagenz, Reagenzprodukt, Kalibriermaterial, Kontrollmaterial, Kit, Instrument, Apparat, Gerät oder System einzeln oder in Verbindung miteinander nach der vom Hersteller festgelegten Zweckbestimmung zur In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben einschließlich Blut- und Gewebespenden bestimmt ist und ausschließlich oder hauptsächlich dazu dient, Informationen zu liefern a) über physiologische oder pathologische Zustände oder b) über angeborene Anomalien oder c) zur Prüfung auf Unbedenklichkeit oder Verträglichkeit bei den potenziellen Empfängern oder d) zur Überwachung therapeutischer Maßnahmen.

168 § 3 Nr. 11 MPG: Inverkehrbringen ist jede entgeltliche oder unentgeltliche Abgabe von Medizinprodukten an andere. [...] Als Inverkehrbringen nach diesem Gesetz gilt nicht a) die Abgabe von Medizinprodukten zum Zwecke der klinischen Prüfung, b) die Abgabe von In-vitro-Diagnostika für Leistungsbewertungsprüfungen, [...].

zu unterscheiden zwischen der technischen Leistungsfähigkeit des In-vitro-Diagnostikums – dies regelt das Medizinproduktegesetz – und dessen Verwendung am Menschen, das heißt den Voraussetzungen für die Veranlassung und Durchführung einer genetischen Untersuchung am Menschen einschließlich der Auswertung der genetischen Analyse und Beurteilung der Ergebnisse im Hinblick auf das Ziel der genetischen Untersuchung – dies regelt das Gendiagnostikgesetz.

In-vitro-Diagnostika bedürfen vor dem Inverkehrbringen keiner Zulassung. Sie dürfen in Verkehr gebracht werden, wenn sie eine CE-Kennzeichnung versehen sind. Mit dieser Kennzeichnung dürfen sie versehen werden, wenn sie die grundlegenden Anforderungen nach § 7 MPG in Verbindung mit Anhang I der In-vitro-Diagnostika-Richtlinie und der Verordnung über Medizinprodukte¹⁶⁹ erfüllen und ein Konformitätsbewertungsverfahren durchlaufen haben, das dem Hersteller selbst obliegt. In der Konformitätsbewertung wird die Übereinstimmung des In-vitro-Diagnostikums mit den rechtlichen Anforderungen der Richtlinie geprüft und bewertet.¹⁷⁰ Insbesondere müssen In-vitro-Diagnostika nach dem allgemein anerkannten Stand der Technik für die vom Hersteller festgelegte Zweckbestimmung¹⁷¹ geeignet sein.¹⁷² Nach § 19 Abs. 2 MPG ist die Prüfung der Eignung von In-vitro-Diagnostika für den vorgesehenen Verwendungszweck durch eine Leistungsbewertung anhand geeigneter Daten, zum Beispiel

169 Medizinprodukte-Verordnung (MPV) vom 20. Dezember 2001 (BGBl. I, 3854), zuletzt geändert am 10. Mai 2010 (BGBl. I, 542).

170 §§ 7, 37 MPG in Verbindung mit Anhang I der IVD-Richtlinie und § 1 MPV.

171 § 3 Nr. 10 MPG: Zweckbestimmung ist die Verwendung, für die das Medizinprodukt in der Kennzeichnung, der Gebrauchsanweisung oder den Werbematerialien nach den Angaben des [Herstellers] bestimmt ist.

172 § 7 MPG in Verbindung mit Anhang I A.3. der IVD-Richtlinie: Sie müssen – soweit zutreffend – die Leistungsparameter insbesondere im Hinblick auf die vom Hersteller angegebene analytische Sensitivität, diagnostische Sensitivität, analytische Spezifität, diagnostische Spezifität, Richtigkeit, Wiederholbarkeit, Reproduzierbarkeit, einschließlich der Beherrschung der bekannten Interferenzen und Nachweisgrenzen erreichen. Zum anerkannten Stand von Wissenschaft und Technik für genetische Analysen siehe III.1 der Richtlinie für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken (Gendiagnostik-Kommission 2012d).

Daten aus der wissenschaftlichen Literatur, zu belegen.¹⁷³ Soweit der Hersteller Aussagen zur „klinischen Validität“ macht, müssen diese richtig sein.¹⁷⁴ Die klinische Validität ist jedoch nicht Gegenstand der Regelungen der In-vitro-Diagnostika-Richtlinie und des Medizinproduktegesetzes. Die klinische Validität ist vom anwendenden Arzt im Rahmen der konkreten diagnostischen Fragestellung zu bewerten und zu verantworten. Von Bedeutung ist dies vor allem für die Interpretation von Ergebnissen im Hinblick auf multifaktoriell bedingte Erkrankungen, mögliche falsch positive und falsch negative Ergebnisse und überhaupt für die Frage, inwieweit das Ergebnis einer genetischen Analyse Bedeutung für die Prognose der physischen und psychischen Konstitution eines Patienten hat.

Die Mitgliedstaaten der Europäischen Union dürfen das Inverkehrbringen von In-vitro-Diagnostika, die ein Konformitätsbewertungsverfahren durchlaufen haben und eine CE-Kennzeichnung tragen, nicht verhindern. Die Vermarktung kann von einem Mitgliedstaat jedoch eingeschränkt oder untersagt werden, wenn dies zur Vermeidung einer Gefährdung der Gesundheit oder Sicherheit von Patienten oder Anwendern erforderlich ist (Art. 8 IVD-Richtlinie). Die Mitgliedstaaten können hierzu vorläufige Maßnahmen treffen (Art. 13

173 Bei der Leistungsbewertungsprüfung handelt es sich um die Untersuchung eines In-vitro-Diagnostikums zur Ermittlung der Eignung und Zuverlässigkeit beziehungsweise Leistungsfähigkeit des In-vitro-Diagnostikums im Hinblick auf die Leistungsangaben des Herstellers unter den zu erwartenden Anwendungsbedingungen. Findet im Rahmen der Leistungsbewertungsprüfung eine invasive Probeentnahme an Probanden statt, sind die Vorschriften zu klinischen Prüfungen von Medizinprodukten einzuhalten (§ 24 Abs. 1 in Verbindung mit § 20 ff. MPG sowie Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten [MPKPV] vom 10. Mai 2010 [BGBl. I, 555]). Bei Probeentnahme von Speichel aus der Mundhöhle finden die Regelungen jedoch keine Anwendung (§ 1 Abs. 2 MPKPV).

174 Die klinische Validität einer genetischen Untersuchung bemisst, wie geeignet die Untersuchung ist, in einer Zielpopulation das Vorliegen einer Erkrankung oder gesundheitlichen Störung zu diagnostizieren („diagnostischer Test“) beziehungsweise deren späteres Auftreten vorherzusagen („prädiktiver Test“); siehe III.1 der Richtlinie für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen sowie für die Möglichkeiten, sie zu vermeiden, ihnen vorzubeugen oder sie zu behandeln (Gendiagnostik-Kommission 2012e).

IVD-Richtlinie). Das Inverkehrbringen eines In-vitro-Diagnostikums ist in Deutschland verboten, wenn der begründete Verdacht besteht, dass es die Sicherheit und die Gesundheit der Patienten, der Anwender oder Dritter bei sachgemäßer Anwendung und zweckentsprechender Verwendung über ein vertretbares Maß hinausgehend unmittelbar oder mittelbar gefährdet (§ 4 Abs. 1 Nr. 1 MPG). Die zuständigen Landesbehörden sind ermächtigt, Maßnahmen zur Beseitigung von Verstößen zu treffen (§ 26 Abs. 2 MPG).¹⁷⁵ Zudem sind nach Art. 1 Abs. 6 IVD-Richtlinie nationale Rechtsvorschriften, nach denen Medizinprodukte nur auf ärztliches Rezept angewendet werden dürfen, zulässig. § 37 MPG ermächtigt das Bundesministerium für Gesundheit, durch Rechtsverordnung eine Verschreibungspflicht für Medizinprodukte festzulegen, die die Gesundheit des Menschen auch bei bestimmungsgemäßer Anwendung unmittelbar oder mittelbar gefährden können oder häufig in erheblichem Umfang nicht bestimmungsgemäß angewendet werden, wenn dadurch die Gesundheit von Menschen unmittelbar oder mittelbar gefährdet wird (§ 37 Abs. 2 Nr. 2, Abs. 3 MPG). Es können auch Vertriebswege vorgeschrieben werden, soweit es geboten ist, die erforderliche Qualität des Medizinproduktes zu erhalten oder die bei der Abgabe oder Anwendung notwendigen Erfordernisse für die Sicherheit des Patienten zu erfüllen.

Die Regelungen des Medizinproduktegesetzes werden ergänzt durch die Medizinproduktebetreiber-Verordnung, die Regelungen zur Qualitätssicherung in § 5 und § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG in Verbindung mit der Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission, das ärztliche Berufsrecht und durch internationale DIN-Normen.¹⁷⁶

175 Nach Gärditz 2012 stellt der PraenaTest eine Gefährdung Dritter – nämlich behinderter Ungeborener – im Sinne des § 4 Abs. 1 Nr. 1 MPG dar, sein Inverkehrbringen ist nach § 26 Abs. 2 MPG zu verbieten. Anderer Ansicht ist Hufen 2013.

176 Siehe Tabelle 1 in der Richtlinie für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken (Gendiagnostik-Kommission 2012d).

Die EU-Kommission hat am 26. September 2012 den Vorschlag für eine Verordnung über In-vitro-Diagnostika vorgelegt.¹⁷⁷ Die Verordnung soll die Richtlinie zugunsten eines einheitlichen Rechtsrahmens für In-vitro-Diagnostika in der Europäischen Union ablösen. In der Verordnung wird klarer definiert, welche Produkte zu den In-vitro-Diagnostika im Sinne der Verordnung gehören. Explizit werden Gentests genannt, die Informationen für die Prädisposition für einen bestimmten gesundheitlichen Zustand oder für eine bestimmte Krankheit oder über die Wirkung einer Behandlung oder die Reaktion darauf (therapiebegleitende Diagnostika) liefern. Medizinische Software wird ausdrücklich in den Begriffsbestimmungen von In-vitro-Diagnostika genannt. Die rechtlichen Verpflichtungen der Hersteller sind nach vier Risikoklassen (A bis D) gestaffelt. Alle Hersteller müssen ein Qualitätsmanagementsystem unterhalten, um sicherzustellen, dass ihre Produkte den Anforderungen der Verordnung genügen. Neu sind Regelungen zu klinischen Nachweisen, zur Identifizierung, Registrierung und Rückverfolgbarkeit von Produkten. Eine zentrale Datenbank soll eingerichtet werden, in der Informationen zu den auf dem Markt befindlichen In-vitro-Diagnostika, beteiligten Wirtschaftsakteuren, Prüfbescheinigungen sowie zur Vigilanz und Marktüberwachung gesammelt werden. Ziel ist es unter anderem, der Öffentlichkeit Zugang zu allen erforderlichen Informationen über die auf dem Markt befindlichen In-vitro-Diagnostika zu verschaffen.

Gentests beim Menschen und die Untersuchung von Feten auf genetisch bedingte Störungen unterliegen der Klasse C mit der Folge, dass die Konformitätsbewertung, die die Übereinstimmung mit den Anforderungen der Verordnung bewertet, zukünftig von einer unabhängigen benannten Stelle vorgenommen werden muss.

177 Vorschlag der Europäischen Kommission für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über In-vitro-Diagnostika (COM/2012/0541 final).

Das Inverkehrbringen von Gentests am Menschen soll künftig folgendem Verfahren unterliegen:

1. Die wichtigsten Dokumente für den Hersteller zum Nachweis der Einhaltung der rechtlichen Anforderungen sind die technische Dokumentation und die EU-Konformitätserklärung. Die Konformitätsbewertung ist unter Mitwirkung einer von den nationalen Behörden jeweils benannten Stelle durchzuführen (Art. 40).
2. Der Hersteller hat einen Kurzbericht über die Sicherheit und Leistung des Produkts zu erstellen. Der Nachweis der Einhaltung der allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen muss auf klinischen Nachweisen beruhen (Art. 47). Die klinischen Nachweise umfassen alle Informationen zur Untermauerung der wissenschaftlichen Validität, zur Analyseleistung (Anhang 1 II: unter anderem Genauigkeit, Wiederholbarkeit, analytische Sensitivität und Spezifität und, soweit die klinische Leistung des Produkts vom Hersteller in der Zweckbestimmung angegeben wird, die diagnostische Sensitivität und Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert, Wahrscheinlichkeit, erwartete Werte bei nicht betroffenen oder betroffenen Bevölkerungsgruppen). Diese Daten müssen während des gesamten Lebenszyklus des Tests regelmäßig aktualisiert werden. Die Verordnung enthält auch Vorgaben für die Durchführung klinischer Leistungsstudien, um die klinischen Nachweise und belastbare Daten für die Erbringung der vom Hersteller angegebenen bezweckten Leistungen zu gewinnen.
3. Die gesamte Dokumentation wird an die an der Konformitätsbewertung beteiligte benannte Stelle übermittelt und von dieser validiert (Art. 24)
4. Bei therapiebegleitenden Diagnostika, mit denen die Eignetheit eines Arzneimittels bei einem Patienten geprüft wird, ist im Rahmen der Konformitätsprüfung die für Arzneimittelzulassung zuständige nationale Behörde oder die Europäische Arzneimittelagentur zu konsultieren.

5. Die benannte Stelle stellt nach erfolgter Prüfung und Bewertung eine Prüfbescheinigung über die Konzeption aus, wenn die Anforderungen der Verordnung erfüllt sind. Diese Bescheinigung enthält die Ergebnisse der Prüfung und die Bedingungen für ihre Gültigkeit sowie die zur Identifizierung der geprüften Konzeption erforderlichen Angaben, gegebenenfalls eine Beschreibung der Zweckbestimmung des Produkts.

Die EU-Kommission kann zur Unterstützung der Umsetzung dieser Verordnung „EU-Referenzlaboratorien“ benennen, die unter anderem wissenschaftliche Beratung zum Stand der Technik leisten und an der Entwicklung geeigneter Test- und Analyseverfahren zur Verwendung bei Konformitätsbewertungen und Marktüberwachung mitwirken. Dazu werden auch Vorgaben für die vom Hersteller für die Nutzer zu erbringenden Produktinformationen gemacht.

Die Verordnung soll in den Mitgliedstaaten fünf Jahre nach ihrer Verabschiedung unmittelbar gelten.

3.2.3 Genetische Diagnostik im Embryonenschutzgesetz

Ein ethisch besonders umstrittener Bereich der Gendiagnostik, die Präimplantationsdiagnostik (PID), ist vom Gesetzgeber im Jahr 2011 nach Anstoß durch eine Entscheidung des Bundesgerichtshofs¹⁷⁸ im Wege der Ergänzung des Embryonenschutzgesetzes (ESchG) geregelt worden.¹⁷⁹ Der Deutsche Ethikrat hatte zuvor eine umfassende Stellungnahme zu diesem Thema abgegeben.¹⁸⁰ Das Gesetz erlaubt im Rahmen der Herbeiführung einer Schwangerschaft in § 3a ESchG die genetische

178 BGH, Urteil vom 6. Juli 2012, Az. 5 StR 386/09 (BGH, NJW 2010, 2672).

179 Gesetz zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik vom 21. November 2011 (BGBl. I, 2228).

180 Deutscher Ethikrat 2011.

Untersuchung von Zellen eines Embryo *in vitro* unter bestimmten Voraussetzungen: Wenn aufgrund einer genetischen Disposition der Frau und/oder des Mannes für deren Nachkommen ein hohes Risiko für eine schwerwiegende Erbkrankheit besteht, darf der Embryo *in vitro* auf die Gefahr dieser Krankheit genetisch untersucht werden. Des Weiteren ist die Präimplantationsdiagnostik zulässig zur Feststellung einer schwerwiegenden Schädigung des Embryos, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Tot- oder Fehlgeburt führen würde.

Die PID darf erst durchgeführt werden, nachdem eine Ethikkommission die Einhaltung dieser Voraussetzungen geprüft und eine zustimmende Bewertung abgegeben hat. Das Gesetz regelt daneben die Aufklärung der Frau und die Qualitätsanforderungen für die Zulassung der Zentren, die die PID durchführen. Das Gesetz regelt jedoch weder die Methode der bei der PID einzusetzenden genetischen Analyse noch die Art der einzusetzenden technischen Untersuchungsmittel. Die Frage, inwieweit Überschussinformationen und Nebenbefunde schon auf der technischen Ebene bei der Generierung der genetischen Daten durch die genetische Analyse vermieden werden müssen und wie mit Überschussinformationen, wenn sie bei der genetischen Analyse angefallen sind, umzugehen ist, insbesondere, ob sie der Frau mitgeteilt werden dürfen, bleibt unklar. Keinerlei Regelungen existieren auch zur Auswahlentscheidung und zum Umgang mit den Embryonen nach Vorliegen des Ergebnisses der PID. Es steht vielmehr in der Entscheidungsbefugnis der Frau, ob und welche Embryonen sie sich nach der PID übertragen lässt. Die das Gesetz konkretisierende PID-Verordnung tritt am 1. Februar 2014 in Kraft.

3.2.4 Genetische Diagnostik im Schwangerschaftskonfliktgesetz

Das Schwangerschaftskonfliktgesetz wurde im Jahr 2009 – nach einer intensiven Debatte über die Problematik der

Spätabbrüche von Schwangerschaften – um eine spezielle Regelung zur Aufklärung und Beratung nach Pränataldiagnostik ergänzt.¹⁸¹ In § 2a wird eine ärztliche Pflicht zur Beratung der Schwangeren eingeführt, wenn sich aufgrund der Pränataldiagnostik dringende Gründe für die Annahme ergeben haben, dass die körperliche oder geistige Gesundheit des Kindes geschädigt ist. Dies betrifft sowohl Schädigungen aufgrund genetischer Eigenschaften als auch andere Schädigungen. Diese Beratungspflicht gilt unabhängig vom Stadium der Schwangerschaft und unabhängig von der Frage eines Schwangerschaftsabbruchs. Sie betrifft den Arzt, der die Diagnose der Schwangeren mitteilt, und umfasst die Beratung über die medizinischen und psychosozialen Aspekte, die sich aus dem Befund ergeben, die Hinzuziehung von Ärzten, die mit dieser Gesundheitsschädigung bei geborenen Kindern Erfahrung haben, die Erörterung der möglichen medizinischen, psychischen und sozialen Fragen sowie der Möglichkeiten zur Unterstützung bei physischen und psychischen Belastungen, die Information über den Anspruch auf weitere und vertiefende psychosoziale Beratung durch eine Schwangerschaftskonfliktberatungsstelle und die Herstellung von Kontakten zu Selbsthilfegruppen, Behindertenverbänden und Beratungsstellen, die mit der zu erwartenden Behinderung des Kindes vertraut sind.

3.2.5 Regelungen zur Kostenübernahme für genetische Untersuchungen durch die gesetzliche Krankenversicherung

Bei der Prüfung, ob die Kosten einer genetischen Untersuchung von der gesetzlichen Krankenversicherung zu tragen sind, ist zwischen genetischen Untersuchungen zur Therapieplanung

¹⁸¹ Gesetz zur Vermeidung und Bewältigung von Schwangerschaftskonflikten vom 27. Juli 1992 (BGBl. I, 1398), geändert durch Gesetz vom 26. August 2009 (BGBl. I, 2990).

und sonstigen genetischen Untersuchungen zu unterscheiden. Außerdem ist zu beachten, dass in der vertragsärztlichen Versorgung (ambulante Behandlung) andere Finanzierungsregelungen gelten als im Rahmen einer stationären Krankenhausbehandlung.¹⁸²

Genetische Untersuchungen zur Therapieplanung in der vertragsärztlichen Versorgung

Bei genetischen Untersuchungen zur Therapieplanung (*companion diagnostics*) handelt es sich um eine Leistung zur Krankenbehandlung gemäß § 27 Abs. 1 SGB V. Hat die angewandte Methode zum Zeitpunkt der Leistungserbringung eine eigene Gebührenposition im „Einheitlichen Bewertungsmaßstab“ (EBM), ist davon auszugehen, dass sie zur vertragsärztlichen Versorgung gehört und zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden kann.¹⁸³

Bei einer genetischen Untersuchung, für die noch keine Gebührenposition im EBM ausgewiesen ist, bedarf es einer Klärung, ob es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode im Sinne des § 135 Abs. 1 SGB V handelt. Neu im Sinne der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts ist eine Methode, wenn es sich um ein neues medizinisches Vorgehen handelt, dem ein eigenes theoretisch-wissenschaftliches Konzept zugrunde liegt, das sich von anderen Therapien unterscheidet und dessen systematische Anwendung in der Behandlung bestimmter Krankheiten rechtfertigen soll.¹⁸⁴

¹⁸² Siehe zur Kostenerstattung genetischer Diagnostik in der gesetzliche Krankenversicherung und zum Folgenden im Einzelnen und umfassend Huster 2012.

¹⁸³ Siehe § 87 Abs. 1 und 2 Satz 1 Halbsatz 1 SGB V; der einheitliche Bewertungsmaßstab wird zwischen Kassenärztlicher Bundesvereinigung und Spitzenverband Bund der Krankenkassen durch Bewertungsausschüsse vereinbart. Er bestimmt Inhalt und Höhe der abrechnungsfähigen Leistungen in einem Punktsystem. Für die Abrechenbarkeit einer ärztlichen Leistung in der vertragsärztlichen Versorgung ist ihre Aufnahme in den EBM erforderlich.

¹⁸⁴ Handelt es sich Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die schon vor dem 1. Januar 1989 zu den vertragsärztlichen Leistungen gehörte, unterliegen sie nicht der Anwendung des § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V, da sie dann keine neue Therapie im Sinne dieser Vorschrift sind.

Stellt die genetische Untersuchung im Rahmen der *companion diagnostics* einen Teil einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode dar, muss vor der Aufnahme als Gebührenposition in den EBM der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) durch Richtlinien eine Empfehlung über die Zulässigkeit der Anwendung der Methode im Rahmen des GKV-Systems getroffen haben. Denn anders als in der stationären Krankenversorgung dürfen neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertragsärztlichen Versorgung zulasten der Krankenkassen nur erbracht werden, wenn der G-BA die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der neuen Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit – auch im Vergleich zu bereits zulasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis in der jeweiligen Therapierichtung erklärt hat (§ 135 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGB V).

Im Rahmen einer stationären Behandlung im Krankenhaus ist die Erstattung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden grundsätzlich nicht von einer Zustimmung des G-BA abhängig; die Leistungen sind hier aus den Fallpauschalen zu finanzieren und gegebenenfalls bei einer Neufestsetzung der Fallpauschalen zu berücksichtigen. Im Rahmen der stationären Behandlung kann der G-BA eine Methode von der Erstattung ausnehmen, wenn eine Prüfung ergibt, dass sie unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Krankenhausversorgung als nicht erforderlich anzusehen ist (§ 137c SGB V).

Betrachtet man eine neue genetische Untersuchungsmethode isoliert, wird sie im Regelfall keine neue Methode im Sinne des § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V sein, weil sie allein keine Leistung zur Krankenbehandlung darstellt. Im Zusammenwirken mit einem anzuwendenden Medikament kann es sich aber um einen unverzichtbaren Teil einer neuen Therapie handeln. Wird die vorherige genetische Diagnostik vor der Anwendung

des Medikaments bei der Zulassung des Fertigarzneimittels vorgeschrieben, führt die Zulassung für das Arzneimittel unmittelbar auch zur Zulassung der vorgeschriebenen Diagnostik.¹⁸⁵ Eine Entscheidung des G-BA erübrigt sich. Zu Konflikten kann es aber kommen, wenn zwar das Arzneimittel zugelassen ist, die genetische Untersuchung aber (noch) keine eigene Gebührenposition im EBM hat. Das Arzneimittel kann dann zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden, die Übernahme der Kosten für die zur Anwendung des Arzneimittels erforderliche vorherige genetische Untersuchung scheitert aber am Fehlen einer Gebührenposition im EBM. Zwar hat der Bewertungsausschuss die Leistungsbeschreibungen im EBM in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Daraus folgt aber nach überwiegender Ansicht in der Rechtslehre nicht die Pflicht, unmittelbar nach Zulassung des Arzneimittels tätig zu werden, sodass einige Zeit bis zur Aufnahme in den EBM vergehen kann. In dieser Zeit wird die neue Methode dann im Regelfall nicht zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbracht. Der Versicherte kann sie in dieser Zeit nur im Wege der Kostenerstattung beziehungsweise der Kostenübernahme unter den engen Voraussetzungen eines Systemversagens oder des Vorliegens einer lebensbedrohenden Krankheit zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung beanspruchen.¹⁸⁶

Konflikte sind ebenfalls möglich bei Rezepturarzneimitteln, die bisher in der vertragsärztlichen Versorgung zugelassen waren. Wenn aufgrund neuer Untersuchungsmethoden genauer bestimmt werden kann, bei welchen Patienten das Rezepturarzneimittel wirkt und bei welchen nicht oder nur mit besonders schwerwiegenden Nebenwirkungen und deshalb der Anwendungsbereich auf die Patienten beschränkt werden soll, deren genetische Disposition eine positive Wirkung erwarten lassen, bedarf es ebenfalls einer Entscheidung

¹⁸⁵ Vgl. Huster 2012, 19.

¹⁸⁶ Siehe ausführlich Huster 2012, 22 ff.

des G-BA. Versicherten, die bisher die Versorgung mit diesem Arzneimittel erhielten, darf diese Behandlungsmöglichkeit jedoch nicht ohne eine hinreichende evidenzbasierte Überprüfung durch den G-BA entzogen werden.

Sonstige genetische Untersuchungen

Haben die sonstigen genetischen Untersuchungen diagnostische Zwecke, sind sie als Krankenbehandlung im Sinne des § 27 Abs. 1 SGB V zu qualifizieren und können, soweit im EBM eine Gebührenordnungsposition vorhanden ist, abgerechnet werden.

Prädiktive genetische Untersuchungen können daneben auch als Vorsorgeleistungen oder als Leistungen der Früherkennung von Krankheiten bei entsprechender Validierung in klinischen Studien infrage kommen. Eine Einordnung in diese Leistungsarten dürfte in der Versorgungspraxis zu keinen Problemen führen, soweit entsprechende Gebührenordnungspositionen vorhanden sind.

3.2.6 Datenschutzrecht

Für den Bereich der genetischen Diagnostik zu medizinischen Zwecken regelt das Gendiagnostikgesetz den Datenschutz im Hinblick auf die Aufbewahrung und Vernichtung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen und genetischer Proben (§§ 12, 13). Soweit das Gendiagnostikgesetz keine Regelungen enthält, gilt neben strafrechtlichen Regelungen zur ärztlichen Schweigepflicht das Datenschutzrecht des Bundes und der Länder. Das Datenschutzrecht ist daher von unmittelbarer Bedeutung für den Bereich der genetischen Forschung, da diese nicht vom Gendiagnostikgesetz erfasst wird.

Dem Anwendungsbereich des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) unterliegen der gesamte Bereich der öffentlich-rechtlichen Tätigkeit des Bundes sowie die nicht-öffentlichen Stellen, soweit sie Daten unter Einsatz von Datenverarbeitungsanlagen

verarbeiten (§ 1 Abs. 2 Nr. 3, § 2 Abs. 4). Für die öffentlichen Stellen der Länder gelten die dortigen Landesdatenschutzgesetze.

Dem Anwendungsbereich der Datenschutzgesetze unterliegen nur personenbezogene Daten. Personenbezogene Daten sind Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse, die sich auf eine natürliche Person beziehen. Anonymisierte Daten fallen also nicht unter die datenschutzrechtlichen Bestimmungen. Für besondere Arten personenbezogener Daten (§ 3 Nr. 9 BDSG) – darunter fallen Gesundheitsdaten und mithin auch genetische Daten – sehen die Datenschutzgesetze besondere Regelungen vor.

Von den Datenschutzgesetzen werden zudem nur Daten lebender Personen erfasst. Soweit es um vererbare Merkmale geht, können Daten Verstorbener allerdings zugleich Daten von lebenden Personen darstellen. Sie unterliegen dann insofern den Datenschutzgesetzen.

Grundprinzipien des Datenschutzrechts

Datenvermeidung und Datensparsamkeit, § 3a BDSG: § 3a Satz 1 BDSG normiert, dass die Erhebung, Verarbeitung und Nutzung personenbezogener Daten sowie die Auswahl und Gestaltung von Datenverarbeitungssystemen an dem Ziel auszurichten sind, so wenig personenbezogene Daten wie möglich zu erheben, zu verarbeiten oder zu nutzen. Wie sich aus § 3a Satz 2 BDSG ergibt, sind personenbezogene Daten zu anonymisieren oder zu pseudonymisieren, soweit dies nach dem Verwendungszweck möglich ist und im Verhältnis zum angestrebten Schutzzweck keinen unverhältnismäßigen Aufwand erfordert. Was unter „anonymisieren“ und „pseudonymisieren“ zu verstehen ist, ergibt sich aus den Legaldefinitionen in § 3 Abs. 6 und 6a BDSG. Danach ist Anonymisieren das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmaren

natürlichen Person zugeordnet werden können. Pseudonymisieren ist demgegenüber das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Bestimmung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.

Grundsatz des Verbots mit Erlaubnisvorbehalt, § 4 Abs. 1 BDSG: Gemäß § 4 Abs. 1 BDSG ist die Erhebung, Verarbeitung und Nutzung personenbezogener Daten verboten, soweit dies nicht speziell durch eine Rechtsnorm erlaubt wurde oder der Betroffene eingewilligt hat.

Grundsatz der Zweckbindung, § 14 Abs. 1 BDSG: Gemäß § 14 Abs. 1 BDSG ist eine Speicherung, Veränderung oder Nutzung nur zu dem Zweck zulässig, zu dem die Daten erhoben worden sind. § 14 BDSG enthält jedoch zahlreiche Ausnahmen von diesem Grundsatz, auf die in Bezug auf die Forschung unten noch näher eingegangen wird.

Grundsatz der Transparenz: Ein weiteres Grundprinzip des Datenschutzes ist der in vielen Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes zu findende Grundsatz der Transparenz der Datenerhebung. Erst hierdurch wird der Betroffene in die Lage versetzt, die ihm gesetzlich eingeräumten Ansprüche geltend zu machen.¹⁸⁷

Privilegierungen der Forschung

Gemäß § 13 Abs. 2 Nr. 8 und § 14 Abs. 1 BDSG ist, auch ohne Einwilligung des Betroffenen, das Erheben, Speichern, Verändern und Nutzen besonderer Arten personenbezogener Daten – also auch genetischer (Gesundheits-)Daten – zulässig, soweit dies zur Durchführung wissenschaftlicher Forschung erforderlich ist, das wissenschaftliche Interesse an der Durchführung des Forschungsvorhabens das Interesse des Betroffenen an dem Ausschluss von Erhebung und Nutzung erheblich überwiegt und der Zweck der Forschung auf andere Weise nicht oder nur mit unverhältnismäßigem Aufwand erreicht werden

¹⁸⁷ Vgl. Gola/Schomerus, in Gola et al. 2012, § 33 Rn. 1.

kann. Gemäß § 14 Abs. 5 Nr. 2 BDSG ist zudem unter den gleichen Voraussetzungen die Nutzung der besonderen Daten auch für andere Zwecke beziehungsweise eine Zweckänderung bei der Nutzung der gespeicherten Daten zulässig. In diesen Fällen ist bei der Abwägung zwischen den Belangen der Forschung und dem Interesse der Betroffenen an einem Ausschluss der Nutzung zu anderen Zwecken im Rahmen des öffentlichen Interesses das wissenschaftliche Interesse an dem Forschungsvorhaben besonders zu berücksichtigen.

Ähnliche Vorschriften gelten für die Datenverarbeitung nicht öffentlicher Stellen und öffentlich-rechtlicher Wettbewerbsunternehmen gemäß § 28 Abs. 2 Nr. 3 und Abs. 6 Nr. 4 BDSG.

Die Datenschutzgesetze der Länder sowie die zum Teil auf Länderebene bestehenden Krankenhaus- beziehungsweise Gesundheitsdatenschutzgesetze und -verordnungen regeln demgegenüber in sehr unterschiedlicher Weise, inwieweit von dem Grundsatz abgewichen werden kann, dass personenbezogene Daten nur für einen im Voraus bestimmten Zweck erhoben und verwendet werden dürfen. In manchen Bundesländern ist die Einwilligung des Betroffenen nur bei der Eigenforschung innerhalb des jeweiligen Krankenhauses entbehrlich, in anderen dagegen auch bei Forschung außerhalb der jeweiligen Einrichtung. Zum Teil wird darauf abgestellt, dass schutzwürdige Belange des Betroffenen nicht beeinträchtigt werden. Andere Bestimmungen erlauben die Verwendung der Daten für Forschungszwecke dagegen schon dann, wenn das öffentliche Interesse an der Durchführung des Forschungsvorhabens die schutzwürdigen Belange des Betroffenen überwiegt beziehungsweise erheblich überwiegt; zum Teil wird dabei zusätzlich verlangt, dass der Forschungszweck auf andere Weise nicht oder nur mit unverhältnismäßigem Aufwand erreicht werden kann. Manche Datenschutzgesetze sprechen pauschal von „Forschung“, während andere die Datenverarbeitung nur „für ein bestimmtes Forschungsvorhaben“ erlauben. Teilweise wird ergänzend eine Einbeziehung

von Datenschutzbeauftragten oder Genehmigungsbehörden verlangt.

Mit dem Zweckbindungsgrundsatz verknüpft ist die Frage, wie konkret sich die vom Spender erteilte Einwilligung auf die spätere Verwendung des Proben- und Datenmaterials beziehen muss. Die Auffassungen darüber differieren erheblich. Zum Teil wird verlangt, dass der Spender das konkrete Forschungsprojekt kennen müsse, für das sein Proben- und Datenmaterial verwendet werden soll. Andere lassen die Kenntnis der Forschungsrichtung (z. B. Krebsforschung, Demenzforschung) genügen. Für wieder andere ist eine noch weiter reichende Einwilligung („medizinische Forschung“) ausreichend. Auf der einen Seite wird darauf hingewiesen, dass der Spender keine *informierte* Einwilligung erteilen könne, wenn er nicht wisse, worin genau er einwillinge. Der Zweck „medizinische Forschung“ sei darüber hinaus nicht präzise genug, um dem Spender die Reichweite seiner Einwilligung vor Augen zu führen. Dem wird auf der anderen Seite entgegengehalten, dass es zum Selbstbestimmungsrecht eines Menschen gehöre, sich im Bewusstsein von Unsicherheit auf eben diese Unsicherheit einlassen zu können. Deshalb müsse der Spender nur über die Unsicherheit der konkreten zukünftigen Verwendung aufgeklärt werden und sich damit einverstanden erklären.

Bei internationalen Forschungskooperationen entsteht ein zusätzliches Problem durch unterschiedliche Datenschutzbestimmungen. In manchen Staaten ist die Veröffentlichung von Daten aus Forschungsprojekten eine Bedingung für deren öffentliche Förderung. Bei der Verfügbarkeit von personenbezogenem Vergleichsmaterial¹⁸⁸ besteht allerdings auch bei vollständiger Anonymisierung das Problem der Reidentifizierbarkeit.

¹⁸⁸ Vgl. Gymrek et al. 2013.

3.3 Der internationale Rechtsrahmen

Die deutsche Rechtsordnung wird in vielfältiger Weise ergänzt und überlagert durch unions- und völkerrechtliche Vorgaben. Nach Unionsrecht sind die Organe der Europäischen Union und die Bundesrepublik, soweit sie Unionsrecht umsetzt, durch die grundrechtlichen Garantien der Europäischen Grundrechte-Charta und die sonstigen EU-Grundrechte gebunden. Art. 21 Abs. 1 der Europäischen Grundrechte-Charta statuiert ein ausdrückliches Verbot der Diskriminierung wegen genetischer Merkmale.

Auf völkerrechtlicher Ebene ist zwischen Völkerrecht im engeren Sinne (*hard law*) und „weichem“ Völkerrecht (*soft law*) zu unterscheiden. Für die gendiagnostische Praxis bedeutsame völkerrechtliche Normen im engeren Sinne sind die relevanten Menschenrechtsverbürgungen der Europäischen Menschenrechtskonvention und der universellen Menschenrechtspakte. Die einschlägigen Gewährleistungen (vor allem Würde-, Integritäts- und Privatsphärenschutz) decken sich in ihrer normativen Wirkkraft zum Teil mit den Grundrechten des Grundgesetzes, auch wenn der völkerrechtliche Menschenwürdeschutz und der Schutz der Wissenschaftsfreiheit deutlich hinter dem des Grundgesetzes zurückbleiben.

Der Schutz des genetischen Codes wird jedoch beispielsweise durch Art. 17 des Internationalen Paktes für bürgerliche und politische Rechte (UN-Zivilpakt) gewährleistet, wie auch durch die Europäische Menschenrechtskonvention. Art. 17 des UN-Zivilpakts schützt die – auch durch den genetischen Code bestimmte – Identität, darüber hinaus *integrity, intimacy and autonomy* der Betroffenen gegen nicht konsentierete Eingriffe. Übergriffe von privater Seite lösen hier eine staatliche Schutzverpflichtung aus. Die völkerrechtlich ebenfalls relevante, bereichsspezifische Biomedizin-Konvention des Europarates und deren Zusatzprotokolle sind dagegen von der Bundesrepublik Deutschland nicht unterzeichnet worden.

Die *Soft-Law*-Normen und Prinzipien der UNESCO-Deklarationen von 1997 (Deklaration über das menschliche Genom), 2003 (Deklaration zum Schutz genetischer Daten) und 2005 (Deklaration über Bioethik und Menschenrechte) entfalten zudem eine faktische Bindungswirkung für die Bundesrepublik. Die jeweiligen Vertragsparteien der UNESCO stimmen dabei grundsätzlich überein, die Inhalte einer Deklaration zum Handlungsmaßstab für nationale Maßnahmen und Regelungen zu machen. Wenn und soweit die Deklaration dies vorsieht, können die Staaten aber in ihrer Gesetzgebung über die Standards einer Deklaration hinausgehen und gegebenenfalls auch bei Vorliegen legitimer Gründe von den Bestimmungen einer UNESCO-Deklaration abweichen. Das Gendiagnostikgesetz entspricht weitgehend den Vorgaben der relevanten UNESCO-Deklarationen. Die UNESCO-Deklarationen enthalten jedoch gerade auch Vorgaben für die Bereiche der Gendiagnostik, die bisher durch das Gendiagnostikgesetz und andere Gesetze in der Bundesrepublik nicht geregelt werden. Dies gilt beispielsweise für den gesamten Bereich der Forschungstätigkeit im Bereich der Gendiagnostik, insbesondere auch im Bereich der Gesamtgenomsequenzierung. Hier sind detaillierte Regelungen zu den Voraussetzungen einer Einwilligung von Patienten und Probanden in den UNESCO-Deklarationen enthalten. Verankert ist in den UNESCO-Deklarationen zudem das wichtige Verbot der Kommerzialisierung des menschlichen Genoms. Als wichtige Vorgaben für den Umgang mit genetischen Daten des Menschen in der Forschung sind folgende Bestimmungen der UNESCO-Deklaration von 2003 hervorzuheben:

Betroffene müssen über das Recht auf Wissen beziehungsweise Nichtwissen über Forschungsergebnisse aufgeklärt werden. Dieses Recht gilt nicht für Daten, die unwiederbringlich anonymisiert wurden oder zu keinen individuellen Ergebnissen führen (Art. 10). Die Aufklärung muss nach einer möglichen Auslegung auch die Möglichkeit von Überschussinformationen und Nebenbefunden einschließen. In Bezug auf

verwandte Personen gilt: Nur sofern es angemessen ist, soll ein Recht auf Nichtwissen (und die Aufklärung darüber) auf Verwandte ausgedehnt werden (Art. 10 Satz 3). Eine Rücknahme der Einwilligung ist ohne Nachteile oder Strafe möglich, außer wenn die Daten unwiederbringlich nicht mehr einer Person zugeordnet werden können (Art. 9). Bei einer Rücknahme besteht grundsätzlich keine Nutzungsbefugnis mehr für diese Daten (Art. 9b). Der Einzelne bleibt also gerade im Bereich der Forschungsaktivitäten Herr seiner Daten. Er hat auch das Recht (Art. 13), auf eigene genetische Daten zuzugreifen, sofern dies technisch möglich ist. Ausnahmen aus Gründen des innerstaatlichen Rechts, im Interesse der Gesundheit der Bevölkerung oder der öffentlichen Ordnung beziehungsweise der nationalen Sicherheit sind jedoch möglich. Im Grundsatz sollen Daten zudem anonymisiert werden; Ausnahmen können nur gemacht werden, wenn und solange dies für die Forschung erforderlich ist (Art. 14c). In der Deklaration von 2005 gibt es spezielle Regelungen für die Forschung an Nicht-einwilligungsfähigen. Hierzu hat Deutschland jedoch eine einschränkende Erklärung abgegeben, die eine Umsetzung dieser Bestimmungen nicht erlaubt, sofern dies mit Art. 1 Abs. 1 GG nicht vereinbar ist.

4 ETHISCHE HERAUSFORDERUNGEN

4.1 Ausgangspunkte und Unterscheidungen

Die Wiederkehr alter Fragen im Lichte neuer Techniken sowie spezifische Ängste und Hoffnungen angesichts neuer Möglichkeiten der Gendiagnostik bilden zentrale Herausforderungen für die Ethik.

Es sind insbesondere zwei Aspekte, die bei den neueren Entwicklungen der Gendiagnostik zu berücksichtigen sind: erstens die rapide wachsende Menge an erhebaren genetischen Informationen über einzelne Menschen und Personengruppen durch Exom- und Gesamtgenomsequenzierung und zweitens der zunehmend niedrigrschwellige Zugang zu diesen Informationen, zum Beispiel durch DTC-Angebote oder nichtinvasive Pränataldiagnostik.

Sie berühren drei zentrale ethische Problemfelder: erstens Fragen des Krankheits- und Gesundheitsverständnisses (vgl. Abschnitt 4.2.1), zweitens den Themenkomplex Autonomie, Selbstbestimmung und Verantwortung (vgl. Abschnitt 4.2.2), und drittens gesellschaftliche Aspekte, insbesondere Gerechtigkeit und Solidarität (vgl. Abschnitt 4.2.3). Bei der Erörterung dieser Fragen spielen nicht nur moralische Prinzipien, sondern auch Vorstellungen vom guten Leben sowie grundlegende Überzeugungen zum Menschenbild eine Rolle. Diese Elemente zu benennen und öffentlich diskutierbar zu machen, ist im Rahmen der ethischen Betrachtung ebenso wichtig wie das Bemühen darum, gerechtfertigte und nicht gerechtfertigte Erwartungen und Befürchtungen voneinander zu unterscheiden.

Die ethischen Herausforderungen, die sich aus der Anwendung gendiagnostischer Verfahren ergeben, stellen sich im Fall der pränatalen Diagnostik in anderer Weise dar als beim geborenen Menschen. Die pränatale Erhebung genetischer Merkmale des Ungeborenen kann zu einem Schwangerschaftskonflikt

und zu einer Entscheidung gegen das Leben des Ungeborenen führen. Die ethischen Fragen hinsichtlich der Nutzung postnataler genetischer Tests, also der Information über den geborenen Menschen, betreffen hingegen immer eigene Belange oder die näherer Verwandter. Sie können zwar auch existenzielle Bedeutung haben, führen jedoch nicht zu einer Entscheidung über ein ungeborenes Leben. Die ethischen Probleme prä- und postnataler gendiagnostischer Verfahren werden daher im Folgenden separat behandelt, zudem ist im postnatalen Bereich zwischen einwilligungsfähigen und nicht einwilligungsfähigen Personen zu unterscheiden

Über alle Anwendungsbereiche der genetischen Diagnostik hinweg ergibt sich Differenzierungsbedarf betreffend die folgenden Aspekte:

- » **die Art der Informationen:** Genetische Informationen können krankheitsrelevant oder gesundheitsbezogen sein. Sie können darüber hinaus jenseits gesundheitlicher Aspekte Auswirkungen auf die Lebensführung haben (z. B. im Fall von genetischen Informationen zu sportlichen oder kognitiven Talenten, vgl. Abschnitt 2.2.5). Sie können schließlich ohne Relevanz für die Lebensführung sein (z. B. Test zur „Ohrenschmalzbeschaffenheit“¹⁸⁹).
- » **die Wahrscheinlichkeit des Auftretens** eines Phänotyps, wenn ein bestimmter Genotyp vorliegt
- » **der voraussichtliche Zeitpunkt** des Auftretens eines bestimmten Phänotyps
- » **der Schweregrad der gesundheitlichen Störung** bei krankheitsrelevanten Informationen
- » **die Beeinflussbarkeit** der gesundheitlichen Störung im Sinne einer **Prävention** oder **Therapie**
- » **der Zeitpunkt der genetischen Untersuchung**
- » **die individuelle Bedeutung** der Prognose für die betroffene Person

¹⁸⁹ Vgl. online im Internet: <https://www.23andme.com/health/all> [21.11.2012].

- » die technische Zuverlässigkeit und Aussagekraft des genetischen Tests

Die folgenden Überlegungen greifen die genannten Differenzierungen auf und beziehen sie auf unterschiedliche Problembereiche. Dabei erweist sich vor allen Dingen der Zweck der Untersuchung (medizinisch oder nicht medizinisch) als ethisch bedeutsam. Ethisch relevant ist zudem die Unterscheidung zwischen gendiagnostischen Maßnahmen, die Forschungszwecken dienen sollen, und solchen, die allein dem Patienten/Verbraucher nutzen sollen.

4.2 Postnatale Gentests

4.2.1 Krankheits- und Gesundheitsverständnis

Die neueren Entwicklungen der genetischen Diagnostik können das Krankheits- und Gesundheitsverständnis tiefgreifend beeinflussen. Dies betrifft insbesondere die Einstellung dazu, welche Rolle die genetische Ausstattung bei der Entstehung und Entwicklung von Krankheiten spielt und wie sich davon ausgehend Forschung und medizinische Versorgung gestalten. Darüber hinaus wird angesichts der Zunahme genetisch basierter Ermittlungen von Erkrankungsrisiken ein neuer Zwischenzustand zwischen Gesundheit und Krankheit diskutiert, der als neuer Typus des „kranken Gesunden“ bezeichnet werden kann.

Gene als Krankheitsdeterminanten?

Die zunehmende Kenntnis genetischer Faktoren bei der Entstehung und Entwicklung von Krankheiten und Behinderungen kann zu unterschiedlichen Effekten führen. Zum einen kann es zu einer emotionalen Entlastung kommen, weil eine Krankheit besser verstanden wird und zum Beispiel statt eines eigenen Verschuldens Gene in den Vordergrund der Erklärung rücken,

für die niemand die Verantwortung zu übernehmen hat. So erlaubt die Exomsequenzierung beispielsweise die Aufdeckung genetischer Grundlagen von Syndromen, deren Entstehung bislang ungeklärt war. Betroffene Familien fühlen sich, wenn eine genetische Mutation gefunden wurde, zum Teil erleichtert, zumindest eine Ursache für die Auffälligkeiten und Einschränkungen zu kennen, nachdem sie oftmals schon über lange Zeit viele Ärzte konsultiert haben, um Klarheit zu gewinnen. Gerade wenn es sich bei den Betroffenen um Kinder mit ungeklärten Symptomen handelt, kann das Wissen, dass ein Gendefekt ursächlich ist, Sorgen und Schuldgefühle, dass zum Beispiel Fehlverhalten während der Schwangerschaft die Beeinträchtigungen verursacht haben könnte, verringern. Auch können Eltern besser informierte Entscheidungen über die weitere Familienplanung treffen, wenn klar ist, ob ein von ihnen vererbter oder beim Kind erst neu entstandener Gendefekt vorliegt.

Man erhofft sich darüber hinaus, dass die Kenntnis einer Mutation und eine sich daran anschließende Aufklärung der pathophysiologischen Wege der Symptomentstehung Ansatzpunkte für eine zielgerichtete Therapie erbringen. Im Bereich der sogenannten Pharmakogenetik kann schon jetzt die Kenntnis genetischer Besonderheiten eine effektivere Therapie ermöglichen, da in manchen Fällen die Wirksamkeit eines Medikaments entscheidend von der genetischen Konstitution abhängt. Dies ist zum Beispiel beim Malignen Melanom (Schwarzer Hautkrebs) oder bestimmten Formen von Lungenkrebs der Fall; hier ist die genetische Beschaffenheit des Tumors für die Therapiewahl relevant.¹⁹⁰ Andere genetische Anlagen können die Wirkung und Verstoffwechslung von Medikamenten beeinflussen, weshalb auf der Basis solchen Wissens die Therapie optimiert und Nebenwirkungen vermieden werden können.

Auf der anderen Seite kann eine ausschließliche Konzentration auf genetische Faktoren bei der Entstehung insbesondere

¹⁹⁰ Vgl. Chapman et al. 2011.

von multifaktoriellen Krankheiten zur Vernachlässigung anderer biologischer sowie psychosozialer Einflussgrößen führen. Das Ergebnis wäre ein zu enges Krankheitsverständnis, bei dem der komplexe Zusammenhang zwischen Genotyp, Phänotyp und Umwelt- sowie Lebensstilfaktoren ausgeblendet würde. Eine genetisch-biologische Deutungshoheit über Erkrankungsprozesse ist mit der Gefahr verbunden, dass sich Bemühungen um therapeutische Strategien einseitig auf die genetische Dimension beziehen. Häufig wird eine solche eindimensionale Betrachtungsweise als genetischer Determinismus bezeichnet.

Mit den oben geschilderten Risiken einhergehen kann eine einseitige Förderung genetisch-biologischer Forschung unter Vernachlässigung der wissenschaftlichen Untersuchung komplexer Prozesse und Zusammenhänge. Auch könnte die Medizin angesichts eines solch eng geführten Krankheitsverständnisses den Patienten in seinen vielen Dimensionen aus dem Blick verlieren. Dies ist problematisch, weil sich das grundsätzliche Verständnis des Auftrags und des Gegenstands medizinischer Versorgung in den Strukturen des Gesundheitssystems und auch in der Aus-, Fort- und Weiterbildung in den Gesundheitsberufen niederschlägt. Letztlich könnte es zu einer Vernachlässigung wichtiger Behandlungselemente kommen, die sich nicht primär an biologisch-genetischen Befunden, sondern an psychologischen und sozialen Maßstäben orientieren.

Zwischenzustand zwischen Gesundheit und Krankheit?

Ein gewichtiges Argument gegen den breiten Einsatz prädiktiver genetischer Diagnostik lautet, dass durch die Fortschritte in der genetischen Diagnostik ein neuer Zwischenzustand zwischen Gesundheit und Krankheit geschaffen wird, der sich nicht nur destruktiv auf die Selbstwahrnehmung, sondern auch auf soziale Beziehungen auswirkt: Ein nicht indikationsbezogenes Untersuchungskonzept, das an molekularen Veränderungen ansetzt, um die betreffende Person über ihre

genetischen Krankheitsrisiken aufzuklären, schaffe demnach einen künstlichen Zwischenstatus zwischen Gesunden und Kranken. Der „kranke Gesunde“ sei *noch nicht* Patient, weil bei ihm keine Erkrankung festgestellt werden kann, aber auch *nicht mehr* völlig gesund, da ein erhöhtes Risiko für bestimmte Erkrankungen diagnostiziert wird. Durch diese Entwicklung werde eine Art von Vorläufer-Status zum Kranksein eingeführt, bei dem niemand wisse, ob er sich jemals zu einer symptomatischen, mit den bisher gängigen medizinischen Verfahren erfassbaren Krankheit entwickeln werde. Krank sei man dann nicht mehr aufgrund des subjektiven Befindens oder aktuell messbarer Krankheitswerte, sondern weil man durch die Erfassung des genetischen Risikoprofils – bildlich gesprochen – auf einer Art Warteliste verzeichnet werde.

Drei Probleme stehen in einem solchen Szenario im Vordergrund: Erstens kann es gerade bei Voraussagen, die auf ein hohes Erkrankungsrisiko hindeuten, zu einer erheblichen Verunsicherung und Verängstigung des Betroffenen kommen. Möglicherweise nimmt er ganz normale und vorübergehende Erscheinungen schon als erste Krankheitszeichen wahr, richtet sein Leben danach aus und gibt Zukunftspläne auf, die er ansonsten unvoreingenommen zu verwirklichen versucht hätte. So könnte zum Beispiel bei der Vorhersage eines erhöhten Risikos für eine Demenzerkrankung der Betreffende übliche Vergesslichkeiten als erste Anzeichen des Ausbruchs der Krankheit deuten und davon absehen, beispielsweise eine aufwändige Zusatzausbildung zu beginnen.

Zweitens kann es zu Irrtümern und Überinterpretationen kommen, die eine Krankheitserwartung ohne Not im Bewusstsein des Betroffenen verankern, weil der Test eben keine gesicherte Auskunft über die hohe Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung geben kann. Wie in Kapitel 2 erläutert, ist das Zusammenwirken unterschiedlicher Faktoren bei der Krankheitsentstehung sehr komplex und Wahrscheinlichkeitsaussagen sind mit großer Vorsicht aufzunehmen. Hier bestehen vielfältige Möglichkeiten für Missverständnisse und

Fehlinterpretationen, auch im Hinblick auf Empfehlungen, wie mit Risiken am besten umzugehen sei. Bereits jetzt gibt es Geschäftsmodelle, bei denen auf der Grundlage von Gentests Präventionsstrategien zum Beispiel in Form von Ernährungsprogrammen oder Sportempfehlungen entwickelt werden. Ohne den Nachweis eines tatsächlichen Nutzens und ohne eine fachkundige Beratung, die angemessen mit der Komplexität und den vielen Unsicherheiten bei der Übersetzung von Gendaten in individuelle Gesundheitsrisiken umzugehen vermag, kann es für den Einzelnen unmöglich sein, sich angemessen zu informieren und zu orientieren.

Drittens kann es zu Belastungen der Angehörigen kommen, die von genetisch ermittelten Krankheitsrisiken gegebenenfalls auch betroffen sind. Blutsverwandte können je nach Konstellation das Risiko ebenfalls tragen. Nicht blutsverwandte Familienangehörige und Freunde sind zumindest in die Lebensentscheidungen einbezogen, die der Betroffene aufgrund des Befundes trifft.

Es gibt aber auch Argumente gegen die Annahme, dass der postulierte Zwischenzustand zwischen Gesundheit und Krankheit zu Problemen führt oder überhaupt ein besonderes Kennzeichen der neuen genetischen Diagnostik ist. Demnach breche sich mit den neueren gendiagnostischen Möglichkeiten keineswegs eine Veränderung Bahn, die unter dem Stichwort „kranke Gesunde“ zu einem tiefgreifenden Wandel im Verständnis von Krankheit und Gesundheit und im persönlichen wie gesellschaftlichen Umgang mit diesen Phänomenen führe. Stattdessen zeige ein Blick über die Gendiagnostik hinaus, dass sich Menschen schon lange mit einem Auseinanderfallen von Diagnostik und subjektivem Krankheitsgefühl und aufgrund dieser Diskrepanz veränderter Selbstwahrnehmung auseinandersetzen müssen. Hoher Blutdruck, der Nachweis eines nicht genetischen Krebsmarkers, ein Ultraschallbefund für eine Zystenniere oder ein positiver HIV-Test zum Beispiel können bei aktuell subjektivem Wohlbefinden sehr klare Indikatoren dafür sein, dass der Betroffene in absehbarer

Zukunft gravierend krank sein und sich auch krank fühlen wird.

Eine mögliche Verunsicherung durch mitunter sehr unsichere prädiktive Gesundheitsinformationen wird von vielen vor diesem Hintergrund in einen größeren Zusammenhang gestellt. Nach dieser Auffassung reiht sich der Umgang mit solchen Informationen in die persönlichen und kulturellen Chancen und Risiken ein, mit der möglichen Diskrepanz zwischen Diagnose und subjektivem Gesundheitsempfinden und dem Einsetzen einer nötigen Therapie oder empfohlenen Verhaltensänderungen umzugehen. Es gehöre zu den Selbstverständlichkeiten des Menschseins in einer modernen Gesellschaft, den Umgang mit technologischen Veränderungen in das eigene Selbstverhältnis und die eigene Lebenspraxis zu integrieren.

Unabhängig davon, welchem dieser Interpretationsansätze man den Vorzug gibt, lässt sich eine ethische Folgerung aus dieser Diskussion mit relativ großer Eindeutigkeit ableiten: Die Anwendung postnataler gendiagnostischer Verfahren verlangt eine Aufklärung über die bleibende Unsicherheit der aus ihnen abgeleiteten Voraussagen. Das mit diesen Verfahren verbundene Ziel besteht nicht darin, die Lebensperspektive von Menschen unsicherer zu machen, sondern ihnen dabei zu helfen, mit Ungewissheiten und Risiken in einem möglichst hohen Maß innerer Klarheit umzugehen.

4.2.2 Selbstbestimmung und Verantwortung

Die vorstehend skizzierten möglichen Auswirkungen prädiktiver genetischer Diagnostik auf das Verständnis von Krankheit und Gesundheit sind eng verknüpft mit unterschiedlichen Konzepten und Erwartungen zur Autonomie, Selbstbestimmung und Verantwortung von Gentestnutzern. Autonomie, Selbstbestimmung und Verantwortung sind in der Ethik im Allgemeinen wie in der Medizinethik im Besonderen zentrale

Begriffe. Angesichts ihrer großen Bedeutung, insbesondere für die Ethik der Neuzeit, verwundert es nicht, dass diese Begriffe in unterschiedlichen Bedeutungen verwendet werden. Dabei werden die Worte „Autonomie“ und „Selbstbestimmung“ bisweilen auch synonym verwendet, was angesichts ihrer differenzierten Bedeutung und Verwendungsweisen nicht überzeugt. Im Weiteren werden diese Begriffe deshalb in einer Weise unterschieden, die im Folgenden knapp skizziert werden soll.

Der Begriff der Autonomie bezeichnet die grundsätzliche Fähigkeit des Menschen, aus eigenen Stücken vernünftige Erwägungen anzustellen, mit anderen Individuen Gründe für Handlungen auszutauschen und Entscheidungen verantwortlich zu treffen. Diese Fähigkeit zeichnet den Menschen als moralfähiges Lebewesen aus. Hieraus wird ethisch und rechtlich das Recht auf Selbstbestimmung und auf die Entfaltung der Persönlichkeit ebenso abgeleitet wie die Verantwortung des Einzelnen für sein Handeln, für die ihn dabei leitenden Überzeugungen wie für dessen voraussehbare Folgen.

Selbstbestimmung bezeichnet vor dem Hintergrund dieser dem Menschen grundsätzlich zukommenden Autonomie die Möglichkeit der Realisierung von je eigenen Handlungsentwürfen und Handlungsentscheidungen. Die Realisierung dieser Möglichkeit hängt von konkreten Bedingungen ab. Sie beziehen sich auf Ort und Zeit des individuellen Lebens ebenso wie auf dessen Entwicklungsstadium. Körperliche und seelische Gesundheit sind dafür ebenso von Bedeutung wie Krankheiten oder Behinderungen. Selbstbestimmung ist eine grundlegende anthropologische Idee, deren Realisierung von empirischen Gegebenheiten abhängt. Selbstbestimmung ist zugleich ein rechtlicher Anspruch, der in verschiedenen Rechtssystemen unterschiedlich ausgestaltet ist.

Deshalb ist Selbstbestimmung, bei voller Anerkennung ihres normativen Gehalts, empirisch angewiesen und bezogen auf soziale, kulturelle und individuelle Bedingungen, unter denen der Einzelne lebt. So kann die kognitive und emotionale

Fähigkeit eines Menschen zur Selbstbestimmung zwar gegeben und im Moment der Entscheidung auch nicht durch psychische oder körperliche Beeinträchtigungen eingeschränkt sein, aber die Umstände erlauben ihre Ausübung nicht oder jedenfalls nur unter großer Anstrengung. Im Extremfall kann es sich hier um Zwang handeln. Subtilere Bedrohungen von Selbstbestimmungsmöglichkeiten können durch den Druck einer Gruppe oder durch gesellschaftlich verbreitete Normativitätsvorstellungen entstehen, zum Beispiel wenn der Einzelne meint, sich nicht dagegen wehren zu können oder wenn er diese erst gar nicht kritisch reflektiert.

Wenn Selbstbestimmung im oben skizzierten Sinne verstanden wird als konkrete Entfaltung einer menschlichen Persönlichkeit, dann umfasst sie in rechtlicher und ethischer Hinsicht den Schutz und die Achtung dafür, eigene Entscheidungen und Lebenspläne zu verfolgen.

Auch der Begriff der Verantwortung ist komplex und erfordert die Unterscheidung einer Reihe von Bedeutungen, Formen und Funktionen. Verbreitet ist die Unterscheidung zwischen einer kausalen Verantwortung, die nach der Zurechnung von in der Vergangenheit liegenden Handlungen fragt, einer Rollenverantwortung, die sich in der mit einer bestimmten Funktion verbundenen Zuständigkeit zeigt, sowie einer Folgenverantwortung, die sich auf die Konsequenzen aus gegenwärtigen Handlungen in der Zukunft richtet. Alle drei Bedeutungen haben für den Umgang mit der Gendiagnostik eine erhebliche Bedeutung. Eine kausale Verantwortung betrifft alle, die an zurückliegenden Vorgängen beteiligt waren und für sie rechenschaftspflichtig sind. Die Rollenverantwortung betrifft vor allem diejenigen, die im Rahmen ihrer jeweiligen Profession für die rechtliche Regelung, wissenschaftliche Weiterentwicklung und praktische Anwendung der Gendiagnostik zuständig sind. An der Folgenverantwortung sind alle beteiligt, die sich im demokratischen Prozess daran beteiligen, Regelungen und Vorgehensweisen zu finden, durch die lebensfördernde Chancen der genetischen Diagnostik genutzt

und die mit ihnen verbundenen Gefahren nach Möglichkeit gebannt werden.

Verantwortung enthält ein retrospektives und ein prospektives Element. Zurückschauend stellt sich die Frage nach Ursachen in der Vergangenheit, mit deren Konsequenzen sich der Einzelne und die Gesellschaft heute und morgen auseinandersetzen müssen. Prospektiv geht es darum, rechtzeitig über die künftigen Konsequenzen gegenwärtigen Handelns nachzudenken und unter den verfügbaren Handlungsmöglichkeiten diejenigen zu wählen, die mit der Autonomie und der Selbstbestimmung des Menschen am ehesten vereinbar sind.

Im Zusammenhang mit der prädiktiven genetischen Diagnostik zeigt sich retrospektive Verantwortung besonders deutlich darin, dass die Empfehlung zu einer gendiagnostischen Maßnahme und die Interpretation ihrer Ergebnisse lebensprägende Bedeutung haben kann, und zwar für den unmittelbar Betroffenen, seine Angehörigen und einen Kreis weiterer Familienmitglieder, für die eine vergleichbare Diagnose infrage kommt. Das Nachdenken über diese retrospektive Verantwortung verpflichtet dazu, mit diesen Möglichkeiten so sorgfältig wie möglich umzugehen und auf Aufklärung, Interpretation und Beratung das notwendige Gewicht zu legen. Prospektive Verantwortung zeigt sich gerade dann, wenn ein Entscheidungsspielraum besteht, innerhalb dessen Abwägungen anzustellen sind, über die keine letzte Gewissheit besteht. In diesen Fällen kommt dem Gespräch zwischen den Betroffenen und Ärzten, auf dessen Grundlage die notwendigen Entscheidungen getroffen werden, eine herausragende Bedeutung zu.

Genetische Selbstbestimmung

Das zentrale (nicht nur rechtliche, sondern auch) ethische Konzept im Kontext der Gendiagnostik ist die Selbstbestimmung als Kernelement menschlicher Persönlichkeit. Sie umfasst nicht nur die Befugnis, selbst darüber zu bestimmen, wem gegenüber genetische Daten offenbart, zu welchen Zwecken sie verarbeitet und verwendet sowie an wen sie übermittelt

werden (informationelle Selbstbestimmung), sondern auch das *Recht auf Wissen* über den eigenen genetischen Status. Besondere Bedeutung erlangt die genetische Selbstbestimmung in der Ausprägung als **Recht auf Nichtwissen**; dieses gewährleistet Schutz vor aufgenötigten genetischen Informationen.

Das Recht auf Wissen wie auf Nichtwissen wird durch das Argument gestützt, dass Wissen um die eigene genetische Ausstattung Einfluss auf die persönliche Entwicklung und die Vorstellungen von einem guten Leben haben kann.¹⁹¹ Es könnte die Freiheit der persönlichen Entfaltung einschränken, wenn wir wesentliche Elemente unserer Zukunft durch ihre genetische Offenlegung vorwegzunehmen gezwungen wären. Es würde andererseits die Gestaltung unseres Lebens einschränken können, wenn uns der Zugang zu genetischen Informationen über uns selbst verboten wäre (s. u., Abschnitt „Lebensführung und Psychologie“).

Die Möglichkeit, auf eine erweiterte genetische Wissensbasis – die jedoch in der Regel nicht durch die Betroffenen interpretiert werden kann und zum Teil nur eine ungeklärte oder unsichere Aussagekraft hat – zurückgreifen zu können, und die Notwendigkeit, Wahrscheinlichkeitsaussagen in ihrer Bedeutung für die eigene Lebensführung zu interpretieren, können es gleichwohl schwieriger machen, eine verantwortliche und verantwortbare Entscheidung zu treffen. Aus den erweiterten Möglichkeiten des (scheinbaren) Wissens ergibt sich auch ein größerer Bereich möglicher Verantwortung; was früher als Schicksal hingenommen werden musste, kann jetzt in den Bereich bewusster Gestaltung fallen, wenn die Tatsachenbasis verständlich ist und auf die eigene Lebensführung bezogen werden kann. Vererbte genetische Merkmale stellen dabei zusätzlich die besondere Herausforderung dar, dass Entscheidungen über genetisches Wissen neben der entscheidenden Person auch ihre Verwandten betreffen können, wenn diese die gleichen genetischen Anlagen tragen. Vor

191 Vgl. Woopen 2000.

diesem Hintergrund gibt es Befürchtungen, dass genetische Diagnosemöglichkeiten, die dem Individuum erhöhte Verantwortungslasten für sich und für andere auferlegen, es immer schwieriger machen könnten, das Nicht-wissen-Wollen im Blick auf molekulare Gesundheitsrisiken gegenüber dem Druck medizinischer Diagnosemöglichkeiten und der Erwartungshaltung von Familienangehörigen und der Gesellschaft tatsächlich durchzuhalten. Wegen der hoch komplexen Fragen im Zusammenhang mit den Verfahren der genetischen Diagnostik ergeben sich höchste Anforderungen an die Aufklärung und Beratung der Person, die eine genetische Untersuchung in Betracht zieht. Eine solche Aufklärung und Beratung ist notwendige Bedingung für eine selbst-bestimmte Entscheidung des Betroffenen.

Unter dem Gesichtspunkt der Selbstbestimmung ist schließlich auch zu berücksichtigen, dass es in einer freiheitlichen Gesellschaft jedem so lange unbenommen ist, auch aus von anderen schwer nachvollziehbaren Gründen Dinge – sogar selbstschädigende – zu tun, solange andere dadurch nicht beeinträchtigt werden. Um unbeabsichtigte Selbstschädigungen zum Beispiel aufgrund fehlender Informationen oder fehlender Produktqualität möglichst gering zu halten, kommt der Qualität und der Vermittlung von Informationen eine besondere ethische Bedeutung zu.

Im aktuellen ethischen Diskurs stellen sich zahlreiche Fragen. Wie weit reichen das Recht auf Wissen und das Recht auf Nichtwissen? Gilt das Recht auf Nichtwissen ohne Ausnahme, oder gibt es unter bestimmten Bedingungen eine Pflicht zur Mitteilung an Familienangehörige? Selbst wenn man dem Recht auf Nichtwissen als einem individuellen Abwehrrecht einen hohen Rang einräumt, kommt es möglicherweise dort an seine Grenzen, wo schwere gesundheitliche Schäden bei anderen zu befürchten sind. Dann mag ausnahmsweise sogar eine moralische „Pflicht zum Wissen“ entstehen, nämlich sich testen zu lassen und die Weitergabe von Information an Dritte zu ermöglichen.

Das Recht auf Wissen und Nichtwissen kann im Bereich genetischer Diagnostik nur dann angemessen ausgeübt werden, wenn die Person, die untersucht werden möchte, hinreichend informiert ist. Im Gendiagnostikgesetz soll diese ethisch relevante Befähigung zur Selbstbestimmung dadurch gewährleistet werden, dass die betroffene Person vor der Probengewinnung und Testung aufgeklärt worden ist, schriftlich eingewilligt hat und bei der Befundmitteilung durch einen Arzt beziehungsweise (bei einer prädiktiven genetischen Untersuchung) durch einen Facharzt beraten worden ist. Bei zunehmend breiter angelegter genetischer Diagnostik und der daraus resultierenden Mengen von genetischen Informationen, auch solchen, deren Interpretation und Auswirkungen noch unbekannt oder fraglich sind, wird es allerdings kaum noch möglich sein, dass die Betroffenen über alle einzelnen denkbaren Befunde und die möglichen Folgen im Vorhinein vor der Inanspruchnahme jeder genetischen Diagnostik aufgeklärt werden können.

Das Gendiagnostikgesetz hatte sich bereits dieser Frage gestellt. Es regelt für die genetische Diagnostik zu medizinischen Zwecken, dass die ärztliche Person den Betroffenen vor dem Gentest über das vorgesehene Untersuchungsmittel und die damit erzielbaren Ergebnisse aufzuklären und vor der Einwilligung eine Entscheidung des Betroffenen über den Umfang der genetischen Untersuchung und darüber herbeizuführen hat, ob und inwieweit das Untersuchungsergebnis zur Kenntnis zu geben ist oder vernichtet werden soll. Damit ist allerdings noch keine Klarheit darüber hergestellt, in welchem Umfang und mit welcher Differenziertheit aufzuklären und zu beraten ist, wenn eine Analyseverfahren gewählt wird, mit der viele genetische Eigenschaften oder sogar das ganze Genom analysiert werden können und der Betroffene sich vor der Einwilligung nicht auf die Kenntnis nur ganz bestimmter möglicher Untersuchungsergebnisse festgelegt hat und anderes Wissen ablehnt.

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob für alle Gentests die gleichen hohen Anforderungen gelten müssen, wie sie derzeit für die Durchführung der genetischen Diagnostik zu medizinischen Zwecken festgelegt sind. Des Weiteren ist zu klären, inwieweit für alle Gentests am Arztvorbehalt, wie ihn das Gendiagnostikgesetz für Gentests zu medizinischen Zwecken zwingend vorschreibt, festgehalten werden soll und ob dieser auch auf sogenannte Lifestyle-Tests erweitert werden muss. Außerdem ist zu fragen, was für den Fall des individuellen Wunsches des Betroffenen nach einer vollständigen Genomanalyse gelten soll, ohne dass eine medizinische Indikation gegeben ist.

Ethisch wäre denkbar, die Aufklärung über einen Gentest, mit dem eine große Zahl genetischer Eigenschaften diagnostiziert wird, so auszurichten, dass das Potenzial dieser Eigenschaften zur Verursachung gesundheitlicher Störungen nur an Typen von gesundheitlichen Störungen dargelegt wird, ohne dabei in die jeweiligen Details zu gehen. Eine solche Typisierung könnte zum Beispiel anhand eines Sets von Kriterien erfolgen, das die oben (vgl. Abschnitt 4.1) aufgezählten Unterscheidungsmerkmale bezüglich der Art der Information, der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Phänotyps, des Auftretszeitpunktes, des Schweregrades und der Beeinflussbarkeit berücksichtigt.

Schließlich stellt sich – vor allem angesichts der zu erwartenden Flut an Informationen aus sehr unterschiedlichen medizinischen Bereichen – die Frage, inwieweit Aufklärung und Beratung einer speziell ausgebildeten Profession („genetische Berater“) übertragen werden könnte, wie sie in anderen Staaten bereits etabliert ist. Das Ziel einer genetischen Aufklärung und Beratung muss sein, den Nutzer qualitativ hochwertig, auf der Basis umfassender Kenntnisse auf dem neuesten Stand des Wissens möglichst neutral, nondirektiv zu beraten und zu einer kritischen eigenen Einschätzung zu befähigen. Dies kann von Hausärzten oder Fachärzten gegebenenfalls nicht mehr ohne Weiteres erwartet werden. Ein anderes Problem

besteht bei Personen, die ein starkes, insbesondere finanzielles, Eigeninteresse an der Durchführung einer bestimmten genetischen Diagnostik haben, wie insbesondere Angestellten von Gendiagnose-Unternehmen oder Berater, die von solchen Unternehmen finanziell abhängig sind. Erklärt man die jetzige Form der ärztlichen Beratung für allein maßgeblich, lässt man die offensichtlich zunehmende Zahl von Menschen, die Gentests nachfragen, mit oftmals unseriösen Internetangeboten allein. Hier könnten öffentliche Angebote der Aufklärung über die Möglichkeiten genetischer Diagnostik einschließlich ihrer begrenzten Aussagekraft und über den jeweiligen Stand der Wissenschaft geschaffen werden.

Kultursensible Aufklärung und Beratung

Neben der grundsätzlichen Schwierigkeit der angemessenen Vermittlung komplexer Informationen für unterschiedliche Zielgruppen kommt in Deutschland als zusätzliche Herausforderung eine interkulturelle Dimension hinzu. Berücksichtigt man, dass ca. 20 Prozent der Menschen in Deutschland einen Migrationshintergrund haben, so sind Arzt-Patienten-Beziehungen oft mit sprachlichen und kulturellen Barrieren behaftet, die auch die Qualität einer genetischen Beratung beeinträchtigen können. Eine Verständigung mit ‚Zufallsdolmetschern‘ aus dem Bekanntenkreis der zu beratenden Person leidet oft unter geringen Übersetzungskompetenzen und kann in der Regel eine wünschenswerte Kommunikation nicht gewährleisten. Dabei können nicht nur Fehlübersetzungen erfolgen, sondern auch Informationen verschwiegen werden, was der Arzt nicht feststellen und/oder überprüfen kann. Auch ein vorhandenes Autoritätsverhältnis zwischen dem Dolmetscher und dem Patienten beziehungsweise Klienten erhöht die Wahrscheinlichkeit eines zensierten Gesprächs, wodurch eine erforderliche authentische Kommunikation ausgeschlossen ist. Diese Schwierigkeiten durch sprachliche Barrieren verhindern nicht nur das Gelingen einer genetischen Beratung, sondern sind zudem mit ethischen und juristischen Problemen

behaftet. Denn dadurch sind die Voraussetzungen für eine selbstbestimmte Entscheidung nicht gewährleistet.

Ebenso sollten die kulturellen Barrieren für eine non-direktive und ergebnisoffene genetische Beratung berücksichtigt werden. Die Verwandtschaftsehe, die mit einem erhöhten Risiko der Entstehung von autosomalen rezessiven Erkrankungen verbunden ist, gilt in manchen Kulturkreisen als eine akzeptierte Praxis. Deswegen sind die Eltern aus diesen Kulturkreisen häufiger Klienten genetischer Beratung. Ein Gespräch über diese Praxis erfordert einen kultursensiblen Zugang zur Thematik und eine kultursensitive Gestaltung eines solchen Gespräches. Aufgrund der kulturellen Barrieren fühlen sich die Ärzte in der genetischen Beratungspraxis oft überfordert.

Lebensführung und Psychologie

Zu den Argumenten *für* ein umfassendes genetisches Wissen gehören zu erwartende Vorteile für die persönliche Lebensführung, für das familiäre Zusammenleben und für berufliche Entscheidungen. Bezogen auf die Lebensführung wird erwartet, mithilfe genetischer Informationen Entscheidungen treffen zu können, die eine spätere Krankheit verhindern oder mildern können oder die Lebensqualität auf anderer Ebene durch optimale Reaktionen auf das persönliche genetische Potenzial verbessern.

Empirische Studien zeigen jedoch, dass der Anspruch, die eigene voraussichtliche Gesundheitsentwicklung durch Änderungen der Lebensgewohnheiten positiv beeinflussen zu können, durch das tatsächliche Verhalten der meisten Testpersonen zumindest bisher nicht bestätigt wird.¹⁹² Nach einer Auswertung der Reaktionsweisen der Studienteilnehmer mehrerer Studien auf die Mitteilung negativer Testergebnisse

¹⁹² Vgl. noch immer umfassend Schröder 2004 und das jüngst erschienene Review von Mand et al. 2012, das zwar die ethische Problematik von genetischen Tests bei Minderjährigen für spätmanifestierende Erkrankungen thematisiert, die identifizierten ethischen Herausforderungen gelten aber insgesamt für prädiktive genetische Diagnostik.

scheint eher das Gegenteil der Fall zu sein.¹⁹³ Obwohl sich die positiv getesteten Personen ihres Risikos bewusst waren, vertrauten sie offenbar doch eher der Effektivität einer medikamentösen Behandlung als der Umstellung des Lebensstils.¹⁹⁴ Sie setzten ihre Hoffnung darauf, dass die Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe bei ihnen persönlich keine Folgen habe; immerhin bekommt ja auch nicht jeder Raucher Lungenkrebs. Zwar begünstigen prädiktive medizinische Gentests nicht generell eine fatalistische Einstellung gegenüber einer möglichen Krankheitsentwicklung, doch führen sie nur in geringem Umfang dazu, die Eigenverantwortlichkeit der Menschen im Sinne eines vorausschauenden Gesundheitsmanagements zu wecken.

Genetisches Wissen kann jedoch auch jenseits messbarer Präventionserfolge einen emotionalen Wert haben. Selbst bei genetischen Merkmalen, bei denen die Einfluss- oder Präventionsmöglichkeiten gering sind, kann ein prädiktiver genetischer Test dazu beitragen, die persönlich empfundene Bedrohung durch ein gesundheitliches Risiko zu reduzieren, sogar bei schwerwiegenden Erkrankungen. Die Motivation kann darin bestehen, die gegenwärtig als quälend oder deprimierend empfundene Unsicherheit zu beenden.¹⁹⁵ Man hofft zwar in erster Linie auf einen entlastenden negativen Befund, um Depression oder Angst zu überwinden und ein neues Selbstverständnis zu entwickeln jenseits der erlebten Unsicherheit, mit einem schweren gesundheitlichen Risiko zu leben. Doch selbst ein schwer erträglicher positiver Befund kann dabei helfen, die eigenen Lebenspläne auf dieses Wissen besser einzustellen. Gentests, die eine solche Klarheit bringen, werden auch als eine Chance für die betroffenen Menschen und ihre Familien gesehen, sich intensiver mit dem eigenen Schicksal oder gesundheitlichen Wahrscheinlichkeiten auseinanderzusetzen

193 Vgl. Marteau 2010.

194 Vgl. Kollek/Lemke 2008; Marteau 2010.

195 Vgl. Kollek/Lemke 2008, 99; Marteau 2010.

und dies zum Beispiel auch bei der Familienplanung zu berücksichtigen. Mehrere Studien weisen zudem darauf hin, dass der Einsatz von zurzeit bestehenden Gentests weniger negative Konsequenzen hat als allgemein vermutet.¹⁹⁶ Die zunehmende Personalisierung, erweiterte Verantwortungsmöglichkeiten im Bereich medizinischer Gesundheitsangebote und auch die leichtere Verfügbarkeit von Gentests werden mitunter auch als Freiheitsgewinn verstanden.¹⁹⁷

4.2.3 Gerechtigkeit und Solidarität

Die ethische Analyse der neuen Entwicklungen der Gendiagnostik muss auch Bezug auf den breiteren gesellschaftlichen Kontext nehmen, in dem sich diese vollziehen. Dabei sind die Prinzipien der Gerechtigkeit und der Solidarität zu berücksichtigen. Gerechtigkeit meint dabei die gleichmäßige und gerechtfertigte Berücksichtigung des jeweils Angemessenen und begründet im sozialen, politischen und rechtlichen Kontext eine Verbindlichkeit, um einen Anspruch als universell und besonders stark zu kennzeichnen. Forderungen aus Solidarität artikulieren dagegen Hilfsforderungen, die sich daraus ergeben, dass diejenigen, die sich wechselseitig zur Solidarität verpflichtet sehen, in einer besonderen Hinsicht gemeinsame Eigenschaften oder Anliegen teilen. Aus dieser gefühlten oder – wie in der gesetzlichen Krankenversicherung – rechtlich verankerten „Schicksalsgemeinschaft“ ergibt sich ein Hilfsgebot für den Stärkeren.

Im Zusammenhang mit der Gendiagnostik stellt sich die elementare Gerechtigkeitsfrage, ob es aufgrund der neueren Entwicklungen der Gendiagnostik zu einer Diskriminierung und Stigmatisierung von Menschen mit bestimmten genetischen Eigenschaften kommt. Auch die Frage des Zugangs zu

¹⁹⁶ Vgl. Heyen 2011.

¹⁹⁷ Vgl. zu dieser Zusammenstellung Mand et al. 2012, 3.

Gentests ist eine Frage der Gerechtigkeit. Solidarität kann zum Beispiel als bedroht angesehen werden, wenn dem Einzelnen über Gebühr Eigenverantwortung für den Einsatz individueller Tests auf genetische Eigenschaften abgefordert wird. Es kann auch umgekehrt einen Beitrag zur Solidarität darstellen, in Kenntnis einer familiären Vorbelastung einen Test durchführen zu lassen, um bei einem negativen Befund Kosten für die Solidargemeinschaft zu vermeiden. Diese könnten sonst aufgrund engmaschiger Früherkennungsuntersuchungen anfallen, wenn die betroffene Person die genetische Diagnostik unter Berufung auf ihr Recht auf Nichtwissen ablehnt.

Sorge vor Stigmatisierung und Diskriminierung

Insbesondere, wenn man genetischen Informationen eine stark deterministische Aussagekraft zutraut, entstehen Befürchtungen vor Stigmatisierung und Diskriminierung nach genetischen Befunden. Dabei verweist Stigmatisierung auf eine soziale Praxis, in der einem Menschen ein Makel zugesprochen wird, wenn er eine bestimmte Eigenschaft hat. Diskriminierung bezeichnet die sich daraus ergebende ungerechtfertigte Ungleichbehandlung, die die Entfaltungsmöglichkeiten des Betroffenen verschlechtert.

Wie der naturwissenschaftliche Teil der vorliegenden Stellungnahme gezeigt hat, gibt es bei genetischen Tests jedoch eine große Bandbreite diagnostischer Aussagen. Entsprechend ist mit unterschiedlicher Eingriffstiefe in das Selbstverständnis der Betroffenen, ihre Lebenswelt und die Gesellschaft zu rechnen. Demgemäß muss die Ethik Bedenken, aber auch Erwartungen differenzieren: Wo genetische Tests auf monogene Erkrankungen wie im Falle der Huntington-Krankheit geradezu deterministische Ergebnisse liefern und im Wesentlichen nur der Zeitpunkt des Eintritts unbestimmt bleibt, dort müssen die geschilderten Bedenken hinsichtlich der Gefahr von Diskriminierung und Stigmatisierung sehr ernst genommen werden.

Unangemessen wäre es aber, solche Stigmatisierungs- und Diskriminierungsängste auf alle anderen Bereiche genetischer

Tests auszudehnen und so Ängste in der Bevölkerung zu schüren und daraus den Bedarf an Regulierungsmaßnahmen abzuleiten. Dies gilt insbesondere für solche Tests, die nur schwache Risiken ermitteln können, bei denen aufgrund des Zusammenspiels von Genom, Umwelt, Verhalten, Ernährung und Expositionen der jeweilige Ausprägungsgrad der Erkrankung ungewiss bleibt, von deren Eintrittszeitpunkt ganz zu schweigen.

Zwar verhindern gegenwärtig die Regeln des Gendiagnostikgesetzes Diskriminierung aufgrund genetischer Eigenschaften im Berufsleben und im Versicherungswesen, aber mit dem Verweis auf rechtliche Regelungen sind noch nicht die Risiken sozialer Praxis bewältigt. Es ist daher sorgfältig zu beobachten, ob sich unterschwellig aus diesem „neuen Wissen“ nicht doch ablehnende Werturteile über Menschen ergeben.

Zugang zu Gentests

Der Zugang zu Gesundheitsleistungen kann Gerechtigkeitsprobleme aufwerfen. Jedenfalls in Deutschland würde es verbreitet als eine Verletzung eines elementaren Gerechtigkeitsanspruchs angesehen, wenn ein Einzelner medizinische Leistungen, die zur notwendigen Gesundheitsversorgung gehören, nicht erhielt. Was im sozialrechtlichen Abschnitt dargestellt wurde, entspricht auch einem sozialetischen Ansatz: Gentests, die Bestandteil einer notwendigen Behandlung sind, müssen aus gerechtigkeitstheoretischen Erwägungen von der Gesellschaft getragen werden. Das gilt jedenfalls dann, wenn als Maß der Gerechtigkeit die Möglichkeit zur Teilnahme am gesellschaftlichen Leben verstanden wird.

Komplizierter verhält es sich, wenn Gerechtigkeit als Ausgleich von sozialer Ungleichheit verstanden wird und nicht allein als Ermöglichung gesellschaftlicher Inklusion. Dann stellt sich die Frage, ob durch die Verwendung bestimmter Gentests gesundheitliche Ungleichheiten, die nicht nur, aber oftmals (und statistisch gesehen regelmäßig) auch mit gesellschaftlichen Ungleichheiten korrelieren, verstärkt werden. Diese

Tendenz trifft jedenfalls in dem Maße zu, in dem finanziell besser Gestellte auf medizinisch sinnvolle, aber von der gesetzlichen Krankenversicherung nicht als notwendig oder zweckmäßig und damit als nicht erstattungsfähig eingestufte neuere Gentests zurückgreifen können. Dass Vermögendere sich eine umfangreichere medizinische Versorgung privat hinzukaufen können, ist nichts grundlegend Neues, könnte sich aber im Kontext des behaupteten Trends verstärken.

Trend zunehmender Verantwortungszuschreibung an den Einzelnen als Herausforderung für Solidarität?

Solidarität und Eigenverantwortung stehen im Allgemeinen wie besonders in der Gesundheitsversorgung in einem komplexen Spannungsverhältnis. Einerseits wird erwartet, dass der Einzelne seine Belange möglichst eigenverantwortlich regelt. Andererseits benötigt jeder Mensch im Laufe seines Lebens verschiedene Formen von Solidarität: Hilfe in einem Schadensfall, aber auch Unterstützung durch Gleichgesinnte beim Versuch, gemeinsame Anliegen stark zu machen, schließlich Hilfe und Beistand, um überhaupt Eigenverantwortungsfähigkeit auszubilden. Überdehnungen wie Kurzschlüsse auf beiden Seiten dieses Spannungsverhältnisses sind denkbar: übersteigerte Eigenverantwortungsansprüche unterlaufen eine Kultur der Solidarität. Über Gebühr gewährte Solidarität kann zur Trägheit oder sogar zur Weigerung führen, bestimmte Herausforderungen des eigenen Lebens in eigener Verantwortung anzunehmen; das könnte ein Abwälzen eigener Lasten auf fremde Schultern begünstigen. Daher ist zu fragen, ob die neueren Entwicklungen im Bereich der Gendiagnostik das Spannungsgefüge von Solidarität und Eigenverantwortung belasten.

Das wachsende Interesse an Gentests wird zum Teil als Ausdruck zunehmender Personalisierung gesundheitsbezogener Aktivitäten gesehen.¹⁹⁸ Diese drücke sich vor allem durch

198 Vgl. ebd.

eine stärkere Ausbildung von Märkten für Gesundheitsleistungen und damit zusammenhängend möglicherweise durch eine verstärkte Verantwortungszuschreibung an den Einzelnen aus.

Mit dieser Tendenz ist allerdings nicht die vielfach diskutierte sogenannte personalisierte Medizin angesprochen. Denn unter personalisierter Medizin versteht man eine Differenzierung von Patientenkollektiven zum Zwecke zielgenauerer Therapie, die eine für alle Patienten gleich angebotene allgemeine Standardtherapie ersetzen soll. Der Ausdruck stützt sich, begriffsgeschichtlich nicht unproblematisch, auf ein biologisch grundiertes Verständnis von Person, indem er dieses Versprechen präziserer Diagnose und Therapie an genetischen und nicht genetischen Biomarkern ausrichtet. Nur in wenigen Fällen, wie in neuerer Entwicklung von Krebstherapien, gelingt bisher, gestützt auf Gentests, der Einsatz individualisierter Therapiestrategien. Vorrangig kommt es zu einer sogenannten Stratifizierung der Patienten: ihrer Zuordnung zu Risikogruppen als Grundlage für medizinische Interventionen.¹⁹⁹

Unter einer auf Kommerzialisierung und Verantwortungszuschreibung an den Einzelnen zielende Personalisierung werden andere Trends als die personalisierte Medizin gefasst. Zu ihnen zählen – international zunehmend zu beobachten – die Beschaffung medizinischer Informationen über das Internet, online austauschbare persönliche medizinische Datensätze, die Nutzung von Internetapotheken, Telemedizin, e-Health-Informationen und individuelle Gesundheitsleistungen einschließlich der Direct-to-Consumer-Tests (vgl. Abschnitt 2.5.7).²⁰⁰

Grundsätzlich ist es gemäß dem Grundsatz der Subsidiarität zu begrüßen, wenn zuvörderst dem jeweils Betroffenen zugehört, aber auch von ihm erwartet wird, die Probleme, die er lösen kann, selbst zu lösen. Die Frage ist allerdings, ob dies im

199 Vgl. Jahrestagung des Deutschen Ethikrates „Personalisierte Medizin – der Patient als Nutznießer oder Opfer?“ am 24. Mai 2012 in Berlin. Online im Internet: <http://www.ethikrat.org/veranstaltungen/jahrestagungen/personalisierte-medicin> [4.3.2013].

200 Vgl. Nuffield Council on Bioethics 2010.

Bereich der Gesundheitsversorgung tatsächlich durchgehend möglich und angemessen ist. Sozialmedizinische Studien zeigen seit vielen Jahren, dass es individuell und vor allem schichtspezifisch zu unterschiedlichen Ausprägungen einer vernünftigen Bewältigung von Krankheitsrisiken gibt. Bei ernststen Erkrankungen sind individuelle Vorsorgemaßnahmen – ganz unabhängig von jeweiligen Schichten- oder Milieuzugehörigkeiten – allerdings oft sehr begrenzt.

Es gilt deshalb zu bedenken, dass ein solcher Trend zur Privatisierung gesundheitlicher Leistungen im Allgemeinen und von Gentests im Besonderen das Rollenverständnis der Menschen im Gesundheitswesen verändern könnte. Sie erfahren sich dann nicht nur als Patienten oder Ratsuchende oder als Menschen, die in eine Solidaritätsgemeinschaft eingebunden sind, sondern zunehmend als Konsumenten. Diese Selbstwahrnehmung und die Möglichkeit der daraus resultierenden Konsumentenfreiheit sind durchaus legitim. Ihre Stellung kann dann durch Maßnahmen des Verbraucherschutzes gestärkt werden. Als Konsumenten können Nachfragende vordergründig souverän zwischen konkurrierenden Anbietern von Gentests auswählen. Zugleich haben sie aber nicht den Schutz und die Rechtssicherheit des Patienten und Ratsuchenden in einem medizinisch regulierten und auf Standards achtenden Umfeld. Vor allem aber könnte sich die Einstellung zur Solidarität durch den behaupteten Trend ändern.

Dies kann auf zweifache Weise geschehen. Zum einen dadurch, dass der Einzelne selbst sich weniger an die Solidargemeinschaft der Versicherten gebunden sieht. Er sieht sie nur noch als Belastung seiner individuellen Gesundheitsvorsorge. Zum anderen ist es aber auch möglich, dass den Menschen ein Verständnis dafür verloren geht, auch anderen gegenüber solidarisch sein zu sollen, die sich in einem schlechteren Zustand befinden als sie selbst. Sollte es zu solchen Entwicklungen kommen, würden dies diejenigen begrüßen, die schon immer für mehr Eigenverantwortung im Gesundheitssystem votiert haben. Umgekehrt würden diejenigen, die sich für das

klassische Solidaritätsmodell aussprechen, mit Sorge auf mögliche Trends zu mehr Eigenverantwortung durch zunehmende Bereitstellung genetischer Tests blicken.

Das Wissen um die Komplexität der Entstehung von Krankheiten könnte aber, richtig vermittelt, durchaus auch zu einer Stärkung der Solidarität beitragen: Wenn angesichts komplexer Entstehungsgeschichten die Übergänge zwischen Gesundheit und Krankheit fließend sind, sollte sich niemand in falscher Sicherheit wiegen, er sollte vielmehr die Vorteile einer solidarisch organisierten Krankenversicherung zu schätzen wissen. Dies gilt umso mehr, als gerade Gentests für multifaktorielle Erkrankungen nur wenig aussagekräftige Risikoangaben erzielen, auf deren Grundlage keineswegs auszuschließen ist, dass jemand, der sich auf eine multifaktorielle Krankheit hat testen lassen und ein negatives Ergebnis erhalten hat, diese doch bekommen kann. Ein solches Wissen um die konstitutive Verletzlichkeit des Menschen bildet eine starke Basis für solidarisches Einstehen, dessen Umfang gleichwohl gesellschaftlich auszuhandeln und immer wieder auszutarieren ist.

Die Zurückhaltung darin, dem Einzelnen eine rechtliche Verpflichtung aufzuerlegen, sich bestimmten medizinischen Maßnahmen zu unterziehen, ergibt sich aus dem Grundsatz der freien Entfaltung der Persönlichkeit. Davon unberührt ist, ob es nicht gute moralische Gründe gäbe, sich auf bestimmte Veranlagungen testen zu lassen und sein Leben nach dem Ergebnis auszurichten, um Krankheiten vorzubeugen und die Solidargemeinschaft nicht unnötig zu belasten. Das sollte vom Einzelnen in Erwägung gezogen werden, wenn folgenden Kriterien erfüllt sind:

- >> hohe Aussagekraft und Verlässlichkeit des Tests
- >> ein hoher individueller Nutzen im Sinne der Möglichkeit der Vermeidung oder Behandlung einer schweren Krankheit
- >> ein hoher gesellschaftlicher Nutzen im Sinne der Vermeidung hoher Kosten, die durch verzögerte Diagnosestellung,

inadäquate Therapien durch Fehldiagnosen etc. auftreten würden

- >> geringe Wahrscheinlichkeit einer Stigmatisierung der Betroffenen

Wo die genannten Kriterien schwächer werden, sinkt der Grad einer moralischen Verpflichtung, sich auf eine bestimmte Krankheit oder Disposition testen zu lassen. In jedem Fall zeigen diese Überlegungen, dass es bei Solidarität immer um ein Geben und Nehmen geht, also aus der Perspektive moderner Gerechtigkeitstheorien um Fairness. Dies sollte auch im Umgang mit Gentests bedacht sein.

4.2.4 Konsequenzen für einzelne Problembereiche

Genomweite Diagnostik und Umgang mit zunehmenden Datenmengen

Die Fortschritte bei der Analyse individueller DNA-Abweichungen mit leistbarem Aufwand (und vertretbaren Kosten) werden den Anwendungsbereich von Gentests erheblich erweitern. Um eine konkrete medizinische Fragestellung zu beantworten, könnte die genetische Analyse einer mehr oder weniger umschriebenen Genlokalisierung (durch lokal eingegrenzte PCR-Analyse oder gezielt hybridisierende DNA-Chips) künftig häufiger auf große Abschnitte oder auf das gesamte Genom erweitert werden. Die neuen, auf Hochdurchsatz-Methoden basierenden genetischen Untersuchungsstrategien reichen von der Panel-Diagnostik über die Exomsequenzierung bis hin zur Gesamtgenomsequenzierung (vgl. Abschnitt 2.3).

Im Ergebnis werden neben der Identifizierung der Ursachen neuer monogener Störungen auch genauere Prognosen zum Verlauf vorhandener Krankheiten erwartet, ebenso wie umfangreiche prädiktive Voraussagen möglicher monogener oder multifaktorieller Krankheitsveranlagungen. Bei multifaktoriellen Erkrankungen setzt dies die Einbeziehung anderer

Faktoren voraus. Darüber hinaus können sich auch Informationen, die von Relevanz für den allgemeinen Gesundheitszustand oder für Lifestyle-Fragen sein können, ergeben. Eine breite Gendiagnostik mittels Sequenzierung des gesamten Exoms oder Genoms könnte in Zukunft ferner helfen, unklare Erkrankungssymptome aufzuklären, eine unklare gesundheitliche Störung zu diagnostizieren und einer bestimmten Ursache zuzuordnen.

Allerdings wird ein Großteil der in genomweiten Analysen identifizierten Genvarianten auch künftig von ungeklärter biologischer oder gesundheitlicher Relevanz bleiben, was weitere Herausforderungen für den Umgang mit solchen Daten mit sich bringt. Wenn genetische Defekte identifiziert werden, geht dies häufig nicht mit der Möglichkeit effektiver Behandlung oder Prävention der durch sie verursachten gesundheitlichen Störung einher; die Diagnose kann allerdings dennoch für die Betroffenen entlastend wirken (vgl. Abschnitt 4.2.1).

Die Kenntnis der genauen Struktur des eigenen Genoms ist eine höchstpersönliche Information, die zu erlangen und zu interpretieren, grundsätzlich niemandem verwehrt werden kann. Dies kann aber nur für einwilligungsfähige Personen gelten. Denn niemand darf in das Recht auf Wissen und Nichtwissen einer noch nicht einwilligungsfähigen Person eingreifen beziehungsweise ihrer späteren Entscheidung vorgreifen, ohne dass dies unmittelbar zum Wohle und persönlichen Nutzen der betroffenen Person erforderlich wäre. Gesetzliche Regelungen zur genetischen Diagnostik haben für den Schutz des Rechts auf Wissen und Nichtwissen zu sorgen und müssen dem Ziel der Vermeidung von Diskriminierungen wegen genetischer Eigenschaften dienen.

Das Genom eines Menschen mag viele Hinweise auf körperliche und seelische Eigenschaften und Dispositionen enthalten, deren Kenntnis für das Individuum nützlich, gelegentlich sehr wichtig sein kann. Die aus einer genomweiten Analyse gewonnenen Informationen können aber von dramatischer Bedeutung werden, wenn sie die Entdeckung schwerer

genetischer Defekte, nicht behandelbarer Krankheiten oder der Anfälligkeit für psychische Störungen zur Folge haben. Dies kann den Einzelnen psychisch enorm belasten und zum Anlass für seine Diskriminierung durch andere werden. Hier sind Regelungen zum Schutz vor Benachteiligungen erforderlich. Vor allem ist eine adäquate Aufklärung vor der Diagnostik als Voraussetzung für eine informierte Einwilligung und der Schutz der persönlichen Daten vor dem Zugriff Dritter notwendig. Es gilt, Regelungen zu finden, die eine situationsangepasste Aufklärung über Art, Umfang und mögliche Folgen der Diagnostik sicherstellen, auf persönlichen Wunsch hin in einer Detailliertheit, die dem Kenntnisstand der genetischen Forschung entspricht und so aufbereitet ist, dass der nicht speziell ausgebildete Patient oder „Kunde“ sie verstehen kann.

Die Frage des Umfangs der Aufklärung vor Einwilligung stellt sich vor allem für den Umgang mit Überschussinformationen und Nebenbefunden. Die Begriffe „Überschussinformation“ und „Nebenbefunde“ knüpfen immer an der Fragestellung an, die Anlass für die genetische Analyse ist. Das Gendiagnostikgesetz differenziert begrifflich zwischen der genetischen Analyse, das heißt der Feststellung genetischer Eigenschaften mittels zytogenetischer, molekulargenetischer oder Genproduktanalyse (§ 3 Nr. 2) und der „genetischen Untersuchung“, die die auf den Untersuchungszweck gerichtete genetische Analyse meint (§ 3 Nr. 1). Die Frage, inwieweit Überschussinformationen und Nebenbefunde anfallen, hängt mit dem Zweck beziehungsweise dem Ziel der genetischen Untersuchung zusammen. Ist ihr Ziel „nur“ die Genomsequenzierung an sich, ohne dass es um eine bestimmte Fragestellung oder eine bestimmte medizinische Indikation geht, fallen streng genommen keine Überschussinformationen und Nebenbefunde an, weil die Person alles erfahren will, was aus ihrem Genom ablesbar ist. In Anbetracht der daraus resultierenden Flut von Daten ist es nicht möglich, über Art und Bedeutung jedes einzelnen erzielbaren Ergebnisses aufzuklären. Hier müssen andere Formen gefunden werden, über die

möglichen positiven und negativen Folgen einer Gesamtgenomsequenzierung hinreichend zu informieren, ohne sie in allen Einzelheiten spezifizieren zu können. Der Betroffene muss vor der Genomsequenzierung wissen, worauf er sich einlässt, und abschätzen können, ob er die Ergebnisse auch ertragen kann. Ebenso ist zu klären, inwieweit sie noch zum ärztlichen Aufgabenbereich gehört und dem Arztvorbehalt unterstellt bleiben muss.

Auf der bioinformatischen Ebene wird hierzu die Möglichkeit des Einsatzes von Filtern erwogen. Damit könnte trotz Sequenzierung des gesamten Genoms bereits auf der technischen Ebene eine Beschränkung der Ergebnisse auf die mit der genetischen Untersuchung bezweckten Befunde beziehungsweise der Ausschluss von Informationen, deren Kenntnis die untersuchte Person abgelehnt hat, erfolgen.

Für den Fall, dass die Genomsequenz einmal festgestellt worden ist, ist zu regeln, inwieweit sie für spätere medizinische Behandlungen oder Fragestellungen aufbewahrt werden soll und wo diese Aufbewahrung erfolgen könnte. Ebenfalls ist zu regeln, unter welchen Voraussetzungen die Information gegebenenfalls für Forschungszwecke verwendet werden kann. Es wird erwartet, dass eine Genomsequenzierung in Zukunft immer kostengünstiger, schneller und einfacher zu bewerkstelligen sein wird. Daher könnte sich die Frage, ob die in § 12 Abs. 2 GenDG geregelte Pflicht zur Vernichtung der Daten verlängert werden sollte, erledigen. Denn es ist zu berücksichtigen, dass sich Methode und Technik genetischer Analysen ständig weiterentwickeln und kostengünstiger werden. Es besteht die Möglichkeit, später bei medizinischer Notwendigkeit eine neue genetische Analyse nach neuestem Stand der Wissenschaft und Technik beim Patienten zu angemessenen Kosten durchzuführen. Gegen eine langfristige Aufbewahrung von großen Datenmengen spricht zudem das datenschutzrechtliche Grundprinzip der Datensparsamkeit (vgl. Abschnitt 3.2.6).

Schon bei der Wahl der Untersuchungsmethode für eine bestimmte genetische Diagnostik – das heißt entweder

gezielte Suche nach genetischen Mutationen mittels Panels beziehungsweise Chips oder breite Gesamtgenomsequenzierung mit Anfall einer großen Menge von nicht benötigten genomischen Daten – ist das Prinzip der Datensparsamkeit zu berücksichtigen. Die Erhebung von nicht benötigten Daten sollte vermieden werden. Die datensparsamere Methode darf jedenfalls nicht von vornherein nur aus Gründen der Kostenersparnis oder der einfacheren Handhabung abgelehnt werden. Daraus ergeben sich praktische Begrenzungen des Einsatzes der Gesamtgenomsequenzierung.

Die Anforderungen an eine genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken, die das Gendiagnostikgesetz vorschreibt, sind zwar grundsätzlich auch auf die Gesamtgenomsequenzierung im Kontext einer Untersuchung zu medizinischen Zwecken anzuwenden. Sie müssen aber im Zuge der neuen technischen Entwicklungen und der daraus resultierenden medizinischen Fragestellungen präzisiert werden. Hier ist auch von Bedeutung, dass sich die medizinische Indikation im Zuge der neuen Möglichkeiten der genetischen Diagnostik wandeln oder erweitern kann.

Direct-to-Consumer-Tests

Mit Direct-to-Consumer-Tests (DTC-Tests) wird, meist über das Internet, der Zugang der Nutzer zum Testangebot und zu den Ergebnissen von Gentests ohne Veranlassung durch einen Arzt und ohne die gesetzlich geforderte professionelle ärztliche Aufklärung und Beratung ermöglicht. DTC-Tests werden im Prinzip der gesamten Bevölkerung angeboten. Die angebotenen Tests erfassen eine Vielzahl von genetischen Merkmalen, auch die Ermittlung der Veranlagung für multifaktoriell bedingte Erkrankungen, deren Eintrittswahrscheinlichkeit ebenso offen ist wie ihre konkrete Ausprägung im Falle eines Eintritts. Angeboten werden selbst Gentests zur Diagnostik schwerer Erkrankungen, ohne Rücksicht darauf, ob therapeutische Maßnahmen bei Eintritt der Erkrankung möglich wären. Sie umfassen darüber hinaus oft auch sogenannte Lifestyle-Tests

(vgl. Abschnitt 2.2.5), die über die genetische Diagnostik in der medizinischen Praxis hinausgehen. Das gesamte aktuelle Spektrum genetischer Diagnosemöglichkeiten kann somit mittels DTC-Tests angeboten werden und wird teilweise auch angeboten, wenngleich viele Anbieter beginnen, vorsichtiger zu werden und verstärkt Ärzte in unterschiedlichen Funktionen in das Verfahren der Diagnostik einzubeziehen, und somit vom bisherigen DTC-Modell abrücken (vgl. Abschnitt 2.5.7).

Da bei DTC-Tests in der Regel die erforderliche individuelle Aufklärung und Beratung über Art, Aussagekraft und mögliche Auswirkungen des Testergebnisses nicht vorgesehen ist, ist hier bei den Betroffenen die Gefahr falscher Erwartungen, falscher Schlüsse aus Testergebnissen, vor allem übertriebener oder unbegründeter Ängste ebenso wie falscher Entwarnung durch das Testergebnis besonders groß. Eine informierte Einwilligung zu Umfang und Tragweite der Entscheidung für eine bestimmte genetische Diagnostik ebenso wie eine fachkundige individuelle Beratung nach Vorliegen des Testergebnisses ist medizinethisch jedoch grundlegende Voraussetzung für die Wahrnehmung der Selbstbestimmung im medizinischen Kontext.

Umstritten ist allerdings, inwieweit genetische Tests immer von individueller Aufklärung und Beratung begleitet sein müssen und inwieweit dies alles unter Arztvorbehalt oder sogar Facharztvorbehalt gestellt werden muss. Gefragt wird, ob auch andere Verfahren und Formen der Aufklärung und Beratung ethisch zulässig sein könnten; aber diese Frage stellt sich nicht nur bei DTC-Tests, sondern bei Anwendung der neuen Generation der genetischen Diagnostik allgemein. Für DTC-Tests, die ohne persönlichen Kontakt eines fachkundigen Beraters mit dem Betroffenen direkt zwischen dem Anbieter und dem „Nutzer“ abgewickelt werden, ist zu bedenken, dass eine wie auch immer geartete Aufklärung und informierte Einwilligung vor dem Gentest und fachkundige Beratung nach Mitteilung des Ergebnisses nicht gewährleistet ist. Dies ist ethisch nicht akzeptabel (vgl. Abschnitt 4.2.2).

DTC-Tests bringen zudem praktische Probleme mit sich:

- » Es wird nicht sichergestellt, dass die den Gentest nachfragende Person einwilligungsfähig ist und die Einwilligung freiwillig getroffen hat;
- » Es wird nicht sichergestellt, dass die eingesandte genetische Probe tatsächlich von der Person stammt, die die Probe als eigene eingesandt hat, und nicht von einer anderen Person, in deren Persönlichkeitsrecht durch die genetische Untersuchung eingegriffen würde;
- » Insbesondere bei Nutzung von DTC-Test-Anbietern außerhalb Deutschlands kann nicht gewährleistet werden, dass der nach deutschem Recht erforderliche Datenschutz bei der Übermittlung und Speicherung der genetischen Daten eingehalten wird.

Daher ist zu fragen und zu klären: Wie kann der Staat den Einzelnen vor unbedachten Entscheidungen, persönlichen Risiken der genetischen Diagnostik und vor vermeidbaren Eingriffen in Grundrechte bei der Wahrnehmung der Angebote der Gendiagnostik schützen, ohne selbst zu stark in die Freiheit und Selbstbestimmung des Einzelnen einzugreifen – und dies vor dem Hintergrund der international agierenden Anbieter von DTC-Tests im Internet, bei denen das nationale Recht nicht beachtet wird?

Genetische Tests an Nichteinwilligungsfähigen

Weil für die Bewertung genetischer Untersuchungen und Informationen die Selbstbestimmung einen zentralen rechtlichen und ethischen Maßstab darstellt, bedarf es eigener Überlegungen im Hinblick auf diejenigen Personen, die (noch) nicht in eine genetische Diagnostik einwilligen können.²⁰¹ Im Mittelpunkt steht dabei die Frage, ob und inwieweit Stellvertreter die

²⁰¹ Zum Begriff der Nichteinwilligungsfähigkeit § 14 Abs. 1 Satz 1 GenDG vgl. Abschnitt 3.2.1.

Einwilligung in eine genetische Untersuchung wirksam ersetzen können. Dabei ist zu differenzieren zwischen zwei Gruppen von Nichteinwilligungsfähigen:

- » denjenigen, die allein wegen ihres Alters beziehungsweise ihres Entwicklungsstandes noch nicht in der Lage sind, eine informierte Entscheidung über die Durchführung einer genetischen Untersuchung und die (Nicht-)Mitteilung genetischer Informationen zu treffen;
- » denjenigen, die – unabhängig von ihrem Alter – auf Dauer nicht oder nicht mehr zu einer solchen Entscheidung imstande sind.

Vor diesem Hintergrund liegen folgende Überlegungen nahe:

(1) Eröffnen die Erkenntnisse genetischer Untersuchungen therapeutische Optionen (im weiteren Sinne) – sei es präventiv, kurativ oder palliativ –, sind für beide Gruppen die Eltern beziehungsweise andere Vertreter unter Beachtung des Kindeswohls beziehungsweise des Wohls des Betreuten zur Entscheidung berufen (§ 14 Abs. 1 GenDG).²⁰² Die Meinung des Betroffenen ist bei der Bestimmung seines Wohl angemessen zu berücksichtigen.

(2) Im Blick auf genetische Untersuchungen ohne direkte medizinische Interventionsmöglichkeiten stellt sich die Frage, ob den Eltern oder anderen Vertretern eine derartige Entscheidungsbefugnis ebenfalls eingeräumt werden sollte; dies gilt insbesondere für Minderjährige. Ist es absehbar, dass sich die Krankheit oder Behinderung bereits im Zeitraum der Nichteinwilligungsfähigkeit manifestieren wird, so eröffnen Informationen über die genetische Disposition möglicherweise Optionen, die dem Interesse der nicht einwilligungsfähigen Person entsprechen können. Diese Optionen können die psychosoziale Begleitung der Familie, unter Umständen sogar die

²⁰² Siehe auch Richtlinie zu genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen (Gendiagnostik-Kommission 201b).

Beeinflussung epigenetischer Faktoren, darüber hinaus (nur) bei Minderjährigen die Erziehung betreffen.

(3) Handelt es sich dagegen um sogenannte spätmanifestierende Krankheiten, muss deutlich zwischen den beiden oben genannten Gruppen unterschieden werden. Bei Minderjährigen ist eine Verschiebung der gendiagnostischen Untersuchung auf einen Zeitpunkt möglich, zu dem der Betroffene selbst entscheiden kann. Die zweite Gruppe kann ein Recht auf Nichtwissen nur in eingeschränkter Form oder überhaupt nicht realisieren. Sie ist in bestimmten Fällen in Gefahr, von umgebenden Personen aufgrund eines solchen Wissens stigmatisiert zu werden. Bedeutsamer erscheint allerdings, dass eine solche Information den betreuenden und pflegenden Personen einen besseren und gezielteren Umgang ermöglichen kann. Aus diesem Grund kann eine frühzeitige genetische Diagnostik mit Blick auf die Interessen der Personen der zweiten Gruppe ethisch gerechtfertigt sein.

(4) Ein gezielte gendiagnostische Untersuchung bei einer nicht einwilligungsfähigen Person darf nach geltendem Recht auch dann vorgenommen werden, wenn sich im Hinblick auf eine geplante Schwangerschaft einer genetisch verwandten Person nicht anderweitig klären lässt, ob eine bestimmte genetisch bedingte Erkrankung oder gesundheitliche Störung bei dem geplanten Kind auftreten kann (§ 14 Abs. 2 GenDG). Dagegen wurden allerdings von Behindertenverbänden Einwände erhoben, da sie dies als fremdnützige Zweckbestimmung empfinden und vor einer Instrumentalisierung von Menschen mit Behinderung warnen.²⁰³

Präkonzeptionelle Tests

Heterozygotentests ermitteln den Trägerstatus für bestimmte rezessive Erbkrankheiten bei selbst nicht vom Ausbruch der Krankheit betroffenen Personen und können somit Fortpflanzungsentscheidungen beeinflussen, wenn eine bei beiden

²⁰³ Vgl. Bundesverband evangelische Behindertenhilfe 2011.

Partnern vorhandene Erbanlage zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko beim Nachwuchs führt (vgl. Abschnitt 2.5.1). Liegt eine solche Trägerschaft vor, ist bei der Zeugung eines Kindes mit einem Partner, der Träger des gleichen Gendefekts ist, die Wahrscheinlichkeit hoch, dass das gemeinsame Kind an der Krankheit leiden wird.

Aufgrund des zunehmenden Wissens über die genetischen Grundlagen seltener Erbkrankheiten und der sinkenden Kosten genomweiter Analysen wird es im Zuge der aktuellen Entwicklungen in der Gendiagnostik zunehmend möglich sein, Heterozygotentests für viele Erbkrankheiten gleichzeitig und kostengünstig im Prinzip allen Personen anzubieten, die diese Diagnostik auch ohne ein bekanntes familiäres Risiko zur Familienplanung wünschen. Solche breit angelegten Trägertests werden von DTC-Test-Anbietern auch direkt an interessierte Kunden vermittelt.

Die sich in diesem Zusammenhang ergebenden ethischen Herausforderungen betreffen vor allem die Selbstbestimmung der künftigen Eltern sowie Fragen der gesellschaftlichen Verantwortung und Solidarität. Sie können sich grundlegend auf die Art und den Umfang der Pränatal- und Präimplantationsdiagnostik auswirken.

Bei den bisher in anderen Staaten umgesetzten Empfehlungen zu Reihenuntersuchungen in Bevölkerungsgruppen mit bestimmten erhöhten genetischen Risiken erwies sich als zentrale ethische Herausforderung die Abwägung zwischen der Entscheidungsfreiheit des Einzelnen für oder gegen solche Tests einerseits und dem gesellschaftlichen Interesse an der Vermeidung von Leid in betroffenen Bevölkerungsgruppen, der Verringerung der Häufigkeit von Anlagetägern und der Senkung von Kosten für die Behandlung von Krankheiten durch Vermeidung der Zeugung betroffener Individuen andererseits.

Aufgrund der Seltenheit der meisten rezessiven Erbkrankheiten außerhalb solcher Risikogruppen fällt der zu erwartende Nutzen eines breiten Einsatzes präkonzeptioneller Tests

vergleichsweise weniger ins Gewicht. Dies gilt selbst dann, wenn viele sehr seltene Erbanlagen für Gendefekte kostengünstig gleichzeitig diagnostiziert werden können, da die Wahrscheinlichkeit, dass beide Partner dieselbe Erbanlage für eine bestimmte Erkrankung tragen, extrem gering bleibt. Eine Ausnahme ist die nicht ganz so seltene Erbanlage für Mukoviszidose.²⁰⁴ In den USA zum Beispiel gehören präkonzeptionelle Gentests für Mukoviszidose zum Routineangebot für Paare mit Kinderwunsch.

Ein zunehmend breites und kostengünstiges Angebot präkonzeptioneller Gentests kann Voraussetzung für reproduktive Selbstbestimmung sein, wenn Interessenten solche Tests nutzen möchten, um die Sorge vor bestimmten Erbkrankheiten auszuräumen oder um sich bei Entdeckung krankheitsrelevanter Erbanlagen frühzeitig mit ihren Handlungsoptionen bei einem Kinderwunsch auseinandersetzen zu können.

Andererseits erhöhen solche Angebote die Last der Verantwortung für Menschen mit Kinderwunsch. Denkbar ist, dass aus der leichten Verfügbarkeit präkonzeptioneller Gentests ein impliziter Druck erwächst, sie in Anspruch zu nehmen.

Als weiteres Problem kommt hinzu, dass präkonzeptionelle Tests, mit denen viele genetische Eigenschaften gleichzeitig untersucht werden, ähnlich wie andere genomweite Tests zur Diagnostik oder Prädiktion genetischer Eigenschaften die Komplexität der Untersuchung erheblich steigern, mit entsprechenden Anforderungen an die Aufklärung, Einwilligung und Beratung. Rezessive oder X-gebundene Erbanlagen führen zwar nicht beim Getesteten selbst zu Merkmalen, sondern „nur“ bei einem hypothetischen Anteil künftiger Kinder. Die bisherigen Erfahrungen mit Anlageträgerschaftstests, die für nur wenige Gene und nur bei Personen mit erhöhtem Risiko eingesetzt wurden, haben aber gezeigt, dass negative emotionale Reaktionen auf Testergebnisse dennoch häufig sind. Zudem ist nicht auszuschließen, dass Träger heterozygoter

204 Ungefähr jeder 25. Bundesbürger ist Träger.

Anlagen diese Ergebnisse fälschlicherweise in dem Sinne interpretieren, dass sie auch selbst von der Krankheit betroffen wären.²⁰⁵

Insofern ergeben sich für präkonzeptionelle Tests vergleichbare ethische Fragen und Herausforderungen wie für andere umfangreiche Gentests. Solche präkonzeptionellen Untersuchungen sind prädiktive Gentests im Sinne des Genodiagnostikgesetzes (§ 3 Nr. 8b).²⁰⁶ Eine qualitätsgesicherte Information, Aufklärung und Beratung vor und nach einem präkonzeptionellen Gentest ist daher Voraussetzung für jede Anwendung. Als Reihenuntersuchung sind sie dagegen nicht erlaubt (§ 16 GenDG).

4.3 Pränataldiagnostik

Pränatale Diagnostik genetischer Eigenschaften des Ungeborenen ist seit jeher Gegenstand intensiver ethischer Kontroversen. Diese beziehen sich insbesondere auf den moralischen Status des Ungeborenen, sein Recht auf Leben, Rechte und Verantwortung der schwangeren Frau, die Vertretbarkeit eines Schwangerschaftsabbruchs, Folgen für das Erleben einer Schwangerschaft und die gesellschaftlichen Folgen der pränataldiagnostischen Praxis. Diese Kontroversen sollen nicht als solche Gegenstand der Stellungnahme sein. Vielmehr konzentrieren sich die folgenden Ausführungen auf zwei neuere Entwicklungen: Erstens bietet die Möglichkeit der Isolierung fetaler DNA aus mütterlichem Blut einen nichtinvasiven und damit, im Vergleich zu invasiver Diagnostik, niederschweligen Zugang zum Untersuchungsmaterial, sodass sich die

205 Vgl. Borry et al. 2011; EuroGentest, online im Internet: http://www.eurogentest.org/patient/leaflet/german/carrier_testing.xhtml [4.3.2013].

206 Gemäß § 3 Nr. 8b GenDG „ist prädiktive genetische Untersuchung eine genetische Untersuchung mit dem Ziel der Abklärung einer Anlageträgerschaft für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen bei Nachkommen“.

Abläufe pränataler Diagnostik in der Verwendung der verschiedenen Screening- und Diagnosemöglichkeiten vermutlich ändern werden. Zweitens erweitern die neuen Sequenzier-technologien (vgl. Abschnitt 2.3) das Spektrum genetischer Diagnostik bis hin zur Sequenzierung des gesamten fetalen Genoms.

Aus diesen beiden neuen Entwicklungen ergeben sich in ethischer Hinsicht vor allem Fragen im Zusammenhang mit der Selbstbestimmung der Schwangeren, der elterlichen Verantwortung, möglichen Folgen für den Lebensschutz des Ungeborenen, der Selbstbestimmung des künftigen geborenen Menschen sowie möglichen gesellschaftlichen Folgen der Einführung neuer Verfahren zur pränatalen genetischen Diagnostik.

4.3.1 Selbstbestimmung und Fortpflanzungsfreiheit der Schwangeren

Selbstbestimmung in Fragen der Fortpflanzung wird üblicherweise unter dem Begriff der reproduktiven Selbstbestimmung, reproduktiven Autonomie oder Fortpflanzungsfreiheit diskutiert. Menschen haben – in Ethik und Recht weitgehend unumstritten – ein Recht darauf zu entscheiden, ob und wann sie sich fortpflanzen wollen, mit welchem Partner sie dies wollen und wie viele Kinder sie haben wollen. Dabei ist das Recht auf reproduktive Selbstbestimmung wie das allgemeine Recht auf Selbstbestimmung ein Abwehrrecht, demgemäß hoheitliche Eingriffe einer besonderen Rechtfertigung bedürfen. Wenn eine schwangere Frau Entscheidungen über ihre Schwangerschaft trifft, sind diese unter anderem im Kontext ihres Rechts auf reproduktive Selbstbestimmung zu sehen. Das Besondere dieser Situation liegt jedoch in dem Umstand, dass Entscheidungen oft auch das Ungeborene betreffen, sodass die Frau letztlich nicht nur über sich selbst, sondern auch über das andere Lebewesen entscheidet, das sie in sich trägt.

Aufklärung und Beratung zur Förderung selbstbestimmter Entscheidungen

Pränataldiagnostische Maßnahmen sind Eingriffe in den Körper der Frau, in die sie einwilligen muss. Für eine ausreichend qualifizierte Einwilligung muss sie verstanden haben, um welchen Eingriff es geht, was dieser Eingriff bedeutet und welche Tragweite er haben kann. Dies stellt schon bei der heute üblichen Pränataldiagnostik (PND) eine Herausforderung dar und dort insbesondere bei den Screening-Verfahren im Rahmen des ersten Schwangerschaftsdrittels (sogenanntes Ersttrimester-Screening), bei denen keine Diagnose gestellt, sondern lediglich aus mehreren Befunden errechnet wird, ob und inwiefern die Schwangere im Vergleich zur Gruppe aller Schwangeren ihres Alters ein höheres Risiko für eine gesundheitliche Störung des Ungeborenen trägt. Es geht dabei in erster Linie um chromosomale Auffälligkeiten wie Trisomien, aber auch um Organfehlbildungen.

Wird ein erhöhtes Risiko festgestellt, wird der Frau eine weiterführende Diagnostik, in der Regel eine Amniozentese, empfohlen. Ergibt diese dann eine gesundheitliche Störung des Ungeborenen, kann sich die Frage nach einem medizinisch indizierten Schwangerschaftsabbruch stellen.²⁰⁷ Diese mögliche Konsequenz wird noch immer zu häufig nicht eingehend mit der Frau vor Durchführung des Screenings besprochen, da die Untersuchung in der Regel zu dem gewünschten unauffälligen Befund führt und der Arzt eine als unnötig empfundene

²⁰⁷ Der Begriff des medizinisch indizierten Schwangerschaftsabbruchs bezeichnet hier die Indikation zum Schwangerschaftsabbruch aufgrund einer zu befürchtenden Gefahr für das Leben oder die Gesundheit der Mutter; nach § 218a Abs. 2 StGB ist demnach der „mit Einwilligung der Schwangeren von einem Arzt vorgenommene Schwangerschaftsabbruch [...] nicht rechtswidrig, wenn der Abbruch der Schwangerschaft unter Berücksichtigung der gegenwärtigen und zukünftigen Lebensverhältnisse der Schwangeren nach ärztlicher Erkenntnis angezeigt ist, um eine Gefahr für das Leben oder die Gefahr einer schwerwiegenden Beeinträchtigung des körperlichen oder seelischen Gesundheitszustandes der Schwangeren abzuwenden, und die Gefahr nicht auf eine andere für sie zumutbare Weise abgewendet werden kann“.

Beunruhigung der Schwangeren vermeiden möchte.²⁰⁸ Kommt es jedoch zum Befund eines erhöhten Risikos, sieht sich die Frau möglicherweise mit der Notwendigkeit zahlreicher weiterer Entscheidungen konfrontiert, die sie vielleicht hätte vermeiden wollen, wenn sie sich der Konsequenzen schon vor dem Screening bewusst gewesen wäre.

Bei kommerziell angebotenen Tests, die die Schwangere privat finanzieren muss, besteht die zusätzliche Gefahr, dass eine hinreichende Aufklärung nicht stattfindet. Denn dort gibt es einen Anreiz zum Verkauf, der dazu führen könnte, dass zum Beispiel durch die Information der anbietenden Firmen oder die Aufklärung durch den Arzt Vorteile in den Vordergrund und Nachteile in den Hintergrund gerückt werden.

Grundsätzlich ist eine sich ausdifferenzierende Pränataldiagnostik in ihrer Wirkung ambivalent. Sie kann der Schwangeren Ängste nehmen, andererseits droht die Gefahr, dass das Angebot selbst und die damit verbundene Entscheidungslast die betroffenen Paare und insbesondere die schwangere Frau verunsichern und gegebenenfalls überfordern. Immer häufigere Untersuchungen während der Schwangerschaft, zunehmende Möglichkeiten, Auffälligkeiten beim Ungeborenen zu sehen und die Selbstverständlichkeit, mit der die unterschiedlichen Maßnahmen pränataler Diagnostik angeboten und in Anspruch genommen werden, setzen manche Frauen unter Druck und können ihnen den trügerischen Eindruck vermitteln, dass sie ihrer Verantwortung für ihr Kind nur dann gerecht werden, wenn sie alle Möglichkeiten wahrnehmen.

Nichtinvasive pränatale Gentests wie der im August 2012 auf dem deutschen Markt eingeführte PraenaTest verschärfen die beschriebene Ambivalenz. Insbesondere die Niedrigschwelligkeit dieses Tests könnte dazu führen, dass er ohne ausreichende selbstbestimmte Folgenabschätzung zum Einsatz kommt. Schließlich ist er auf die Trisomie 21 – zusätzlich

²⁰⁸ Vgl. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung 2006; Biehl/Woopen 2010.

gegebenenfalls auf die selteneren Trisomien 18 und 13 – begrenzt; dadurch kann sich der Eindruck verstärken, dass ein positiver Befund auf einen Schwangerschaftsabbruch hinführt. Der Test wird derzeit als zweites Screeningverfahren eingeordnet²⁰⁹ und soll nach aktueller Vereinbarung zwischen Hersteller und anwendenden Pränataldiagnostikern nur dann angewendet werden, wenn das Ersttrimester-Screening ein erhöhtes Risiko ergeben hat. Ergibt der PraenaTest den Befund einer Trisomie 21, 18 oder 13 beim Ungeborenen, sollte diese Diagnose durch eine Amniozentese abgesichert werden.

Die Durchführung solcher Tests ist technisch schon ab der 10. Schwangerschaftswoche möglich und wird zum Beispiel in den USA auch bereits ab diesem Zeitpunkt angeboten.²¹⁰ Alle anderen gesundheitlichen Störungen, für die das Ungeborene nach auffälligem Ersttrimester-Screening ein erhöhtes Risiko trägt, werden durch eine nichtinvasive pränatale Gendiagnostik ausschließlich auf Trisomie 21, 18 und 13 allerdings nicht ausgeschlossen, sodass erst die Praxis zeigen wird, ob und inwiefern er tatsächlich Amniozentesen zu ersetzen vermag, was oft als sein großer Vorteil herausgestellt wird. Die Komplexität der Entscheidungen, die die Schwangere treffen muss, wird jedenfalls erhöht, und damit auch die Anforderungen an die Aufklärung und Beratung durch den Arzt, der der Schwangeren die unterschiedlichen Optionen und daraus folgenden Möglichkeiten erklären muss. Insbesondere sollte in dieser Beratung sichergestellt sein, dass die Schwangere über die Lebensbedingungen und Lebensmöglichkeiten von Menschen mit Trisomie 21 aufgeklärt wird, die in der Regel nicht an ihrer Besonderheit leiden und heute vielfältige Möglichkeiten haben, mitten in der Gesellschaft zu leben und ein befriedigendes Leben zu führen.

Noch komplexer wird die Situation, wenn eine größere Menge an Informationen über das Ungeborene gewonnen

209 Vgl. Benn/Cuckle/Pergament 2012.

210 Zum Beispiel das Angebot der Firma Natera. Vgl. online im Internet: http://www.panoramatest.com/patients_faqs [8.3.2013].

werden kann – bis hin zur fetalen Gesamtgenomsequenzierung aus mütterlichem Blut. Auch wenn eine solch umfassende Datenerhebung am Ungeborenen nach dem geltenden Gendiagnostikgesetz nicht zulässig ist, sollen im Hinblick auf mögliche zukünftige gesellschaftliche Einstellungsmuster hier die ethischen Aspekte erörtert werden: Es ist zu bedenken, dass der Arzt keineswegs über alle nur denkbaren Befunde aufklären könnte, sondern allenfalls eine allgemeine Aufklärung infrage käme, die die verschiedenen Typen möglicher gesundheitlicher Störungen nur sehr allgemein unterscheidet, und dass die Schwangere auf dieser unzureichenden Grundlage darüber entscheiden müsste, welche Informationen sie erhalten möchte. Zugleich wäre zu gewährleisten, dass die Aufklärung und Beratung über Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der genetischen Diagnostik in einer Weise erfolgt, die der Schwangeren tatsächlich eine informierte Entscheidung für oder gegen das Erfahrenwollen der mittels einer genetischen Untersuchung zu erzielenden einzelnen Ergebnisse ermöglicht.

Die Reichweite reproduktiver Selbstbestimmung und Verantwortung

Der Frage nach einer angemessenen Unterstützung der Schwangeren zu einer selbstbestimmten und verantwortungsvollen Entscheidung geht die grundsätzlichere Frage voraus, welchen Wert unterschiedliche Arten von genetischen Informationen dafür haben können und zu welchen Informationen die Schwangere unter Berufung auf ihre eigene Selbstbestimmung überhaupt Zugang beanspruchen kann. Immerhin geht es um Informationen über ein anderes menschliches Lebewesen und nur mittelbar um die Konsequenzen für ihr eigenes Leben.

Nach einer Ansicht umfasst Fortpflanzungsfreiheit das Recht der Eltern, alle gewünschten Informationen und damit auch alle genetischen Informationen über das Ungeborene zu erhalten; dieses Recht umfasse jedenfalls jene Informationen, die notwendig für eine selbstbestimmte Entscheidung

in Hinsicht auf die Gründung einer Familie sind. Manche Informationen über die genetische Ausstattung des Feten seien dazu geeignet, therapeutische oder präventive Maßnahmen zu ergreifen; sie dienten auch dazu, die Aufgabenlast, welche die schwangere Frau und die betroffene Familie zu bewältigen haben, einzuschätzen. Andererseits erstreckte sich dieses Recht auch auf Informationen über die genetische Konstitution des Feten, die keine therapeutischen oder präventiven Maßnahmen zur Folge haben, sondern auch die Möglichkeit eröffnen, über Fortführung oder Abbruch der Schwangerschaft zu entscheiden. Sofern ein auffälliger gendiagnostischer Befund Anlass für die Frage gebe, ob die Frau die Schwangerschaft fortführen will, könne sie zwar über einen rechtmäßigen Abbruch nicht ohne Weiteres selbst bestimmen; denn der Arzt müsse hierfür eine medizinische Indikation gemäß § 218a Abs. 2 StGB stellen. Es sei jedoch nicht vertretbar, der Frau die entsprechende Information vorzuenthalten und ihr damit von vornherein die Möglichkeit zu nehmen, dem Arzt die Entscheidungsgrundlage für die von ihm zu stellende medizinische Indikation zu liefern. Zudem ermögliche § 218a Abs. 1 StGB einen straflosen Schwangerschaftsabbruch, sofern seit der Empfängnis nicht mehr als zwölf Wochen vergangen sind und sich die Schwangere vor dem Abbruch hat beraten lassen. Auch für diese Entscheidung könnten Erkenntnisse über die genetische Ausstattung des Ungeborenen von Bedeutung sein. Mit Blick auf die individuellen Rechte der Schwangeren bedürfe jede Einschränkung ihres Rechts auf Wissen einer Rechtfertigung. Diese Rechtfertigung könne daraus folgen, dass das Ungeborene als menschliches Lebewesen mit eigenen ethisch begründeten Ansprüchen, einem Recht auf Leben und den entsprechenden Pflichten derer, die für seinen Schutz in der Verantwortung stehen, anzuerkennen sei.

Dabei wird darauf hingewiesen, dass das Wissen um eine bestimmte genetische Ausstattung des Ungeborenen keineswegs zwingend zur Folge habe, dass sich die Eltern gegen eine Fortsetzung der Schwangerschaft entscheiden. Auch führe die

Entwicklung der modernen Reproduktionsmedizin und der Einsatz pränataler Diagnostik keineswegs dazu, dass Kinder zu Objekten elterlicher Präferenzen gemacht würden. Wer dies pauschal unterstelle, diskriminiere all jene Eltern, die ihr genetisches Wissen verantwortungsvoll nutzen. Und auch denen, die sich in einem solchen Fall für einen Abbruch entscheiden, dürfe als Motiv nichts anderes unterstellt werden, als was ihnen § 218a Abs. 2 StGB ausdrücklich als Grund eines rechtmäßigen Abbruchs zugestehe: die Bestimmung der Grenzen ihrer individuellen Fähigkeiten und Möglichkeiten, in ihrem persönlichen Lebenskreis mit den Belastungen durch ein schwerbehindertes Kind fertig werden zu können, ohne dabei gravierende Gefahren für Leben oder Gesundheit der werdenden Mutter in Kauf zu nehmen. Eine solche Entscheidung über die eigenen persönlichen Belastungsgrenzen enthalte keinerlei abwertendes Urteil oder gar eine soziale Botschaft über Menschen, die mit einer entsprechenden Behinderung ihr Leben meistern.

Zu berücksichtigen sei auch, dass eine genetische Untersuchung des Embryos oder Fetus in den weitaus meisten Fällen keinen auffälligen Befund ergebe. Vor diesem Hintergrund trage die Untersuchung zumeist dazu bei, die Schwangere von existenziellen Sorgen zu befreien. Die Untersuchung diene damit ihrer psychischen und gegebenenfalls körperlichen Gesundheit und fördere – auch zum Wohl des Embryos oder Fetus – eine psychisch komplikationsärmere Schwangerschaft. Die Untersuchung dürfe der Schwangeren auch vor diesem Hintergrund nicht ohne hinreichende Begründung verweigert werden. Erst recht könne der Frau eine Untersuchungsmethode nicht verweigert werden, die für sie selbst und das Ungeborene risikolos ist. Zu Recht bestimme Ziffer 2.2 der Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen der Bundesärztekammer, dass die Schwangere vor Durchführung einer pränatalen Diagnostik auch auf Alternativen zur Nichtinanspruchnahme der invasiven pränatalen Diagnostik hinzuweisen sei; ergänzend heiße es in Ziffer

10, dass die potenzielle Gefährdung des Kindes durch invasive Eingriffe im Rahmen der pränatalen Diagnostik es erfordere, die Möglichkeiten einer risikoarmen Diagnostik voll auszuschöpfen.²¹¹

Vertreter dieser Auffassung bejahen schließlich ein Recht der Eltern auf Kenntnis auch spätmanifestierender Krankheiten ihres Kindes. Insbesondere dann, wenn andere Familienmitglieder bereits von einer gravierenden spätmanifestierenden Krankheit betroffen seien, könne es eine nicht zu rechtfertigende Zumutung für die Schwangere bedeuten, sich darauf einstellen zu müssen, ihr Kind in ständiger Sorge um den Ausbruch der Krankheit aufwachsen zu sehen. Die Entscheidung der Schwangeren, ob sie sich gegen die Fortsetzung der Schwangerschaft ausspricht, sei von höchst persönlicher Natur und entziehe sich jeder Typisierung. Abgesehen davon sei das Verbot des § 15 Abs. 2 GenDG, den Embryo beziehungsweise Fetus auf Krankheiten zu untersuchen, die voraussichtlich erst nach Vollendung des 18. Lebensjahres ausbrechen, schon deshalb nicht überzeugend, weil (auch) spätmanifestierende Krankheiten zumeist eine große Bandbreite des Manifestationszeitpunkts aufwiesen.²¹²

Nach anderer Ansicht hat die Fortpflanzungsfreiheit eine immanente Grenze. Sie folge daraus, dass das Ungeborene als menschliches Lebewesen mit eigenen ethisch begründeten Ansprüchen, einem Recht auf Leben und den entsprechenden Pflichten derer, die für seinen Schutz in der Verantwortung stehen, anzuerkennen sei. Dies gelte auch für die genetische Untersuchung des Ungeborenen. Eine verantwortliche Elternschaft bestehe deshalb gerade darin, an die Annahme eines Kindes keine Bedingungen zu knüpfen. Das habe Auswirkungen darauf, welche Reichweite man einem Recht auf reproduktive Selbstbestimmung von vornherein gibt. Eine Erhebung

211 Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen (Bundesärztekammer 2003).

212 Vgl. Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina et al. 2010.

genetischer Daten hänge üblicherweise von der Einwilligung der Betroffenen ab. Insofern liege die Pflicht zur Rechtfertigung nicht bei denjenigen, die eine Begrenzung des Zugriffs auf die genetischen Daten des Ungeborenen fordern, sondern bei denjenigen, die genetische Daten über das Ungeborene erheben wollen.

Bei Erwachsenen sei die Zulässigkeit einer genetischen Untersuchung an dessen Einwilligung gebunden. Bei einem Kind sei sie nur zulässig, wenn sie für sein gesundheitliches Wohl erforderlich ist und es sich nicht zum Beispiel um sich erst im Erwachsenenalter manifestierende und nicht präventiv behandelbare Erkrankungen handelt. Als Rechtfertigung einer Erhebung genetischer Eigenschaften des Ungeborenen könne zweifellos geltend gemacht werden, dass daraus präventive oder therapeutische Maßnahmen zum Wohl des Feten ergriffen werden können. Diese Begründung rechtfertige ein Zugriffsrecht auf solche Daten zu genetisch bedingten Gesundheitsstörungen, die auch tatsächlich präventiv oder therapeutisch beeinflussbar sind. Als Rechtfertigung einer Diagnostik könne auch gelten, dass die genetischen Informationen über das Ungeborene für die Gesundheit der schwangeren Frau relevant sein können, dann nämlich, wenn absehbar sei, dass ein Austragen der Schwangerschaft die körperliche oder seelische Gesundheit der Frau hinreichend gefährden könnte, um als Indikation für einen rechtmäßigen Schwangerschaftsabbruch gemäß § 218a Abs. 2 StGB in Betracht zu kommen. In der Regel gehe es bei einer solchen Feststellung um die Belastung durch die Verantwortung für das Kind nach der Geburt. Eine solche Gefährdung sei vom gegebenenfalls indikationsstellenden Arzt unter Berücksichtigung der gegenwärtigen und zukünftigen Lebensverhältnisse der Frau zu prüfen.

An diesem Maßstab sei daher grundsätzlich auch die Antwort auf die vorgelagerte Frage zu orientieren, welche Erkenntnisse über ihr Ungeborenes die Schwangere zu erfahren verlangen könne. Je geringer die drohende gesundheitliche Störung oder genetische Abweichung des Ungeborenen, desto

unwahrscheinlicher werde eine gesundheitliche Gefährdung der Mutter sein, wengleich dies im Einzelfall unter Berücksichtigung der konkreten psychosozialen Situation der Schwangeren stark variieren könne. Umso wichtiger sei die Betrachtung des jeweiligen Einzelfalles. Die individuelle Entscheidung einer Schwangeren zu einem Schwangerschaftsabbruch nach einem entsprechenden PND-Befund sei unter den Voraussetzungen des § 218a Abs. 2 StGB auf jeden Fall zu respektieren. Diese Begründungen für eine gerechtfertigte genetische Diagnostik beim Ungeborenen umfassten nach der hier dargestellten Auffassung jedenfalls in keinem Fall die Berechtigung zu einer Gesamtgenomsequenzierung und auch nicht eine Diagnostik, um je nach Ergebnis die Entscheidung einer schwangeren Frau zu einem rechtswidrigen, gleichwohl straflosen Schwangerschaftsabbruch zu ermöglichen.

Darüber hinaus wird zum Teil darauf hingewiesen, dass eine mit einer breiten genetischen Diagnostik umfassende Verfügungsmöglichkeit die Beziehung zwischen Eltern und Kind grundlegend und unzutraglich verändern könne. Die reproduktive Autonomie der Eltern gewähre kein Recht zum Eingriff in das Leben des ungeborenen Kindes; sie finde vielmehr ihre Grenze an der Würde des Kindes und der Unverfügbarkeit seines Lebens. Der Einsatz der genetischen Diagnostik während der Schwangerschaft ermögliche es den Eltern, die Realisierung des Kinderwunsches an selbst gesetzte Bedingungen zu binden, denen das Kind genügen müsse. Auf diese Weise könne sich eine in ethischer Hinsicht fragwürdige Einstellung der Eltern gegenüber ihren künftigen Kindern ausbilden. Diese würden nicht mehr als ebenbürtige Subjekte betrachtet, die um ihrer selbst willen, das heißt in ihrem individuellen Sosein zu achten seien. Die Entwicklung der modernen Reproduktionsmedizin und der breite Einsatz pränataler Diagnostik führten vielmehr dazu, dass Kinder in immer stärkerem Maß als Objekte elterlicher Wünsche und Präferenzen in den Blick gerieten. Die Bereitschaft, Elternverantwortung zu übernehmen, werde vom Vorhandensein oder

Nichtvorhandensein bestimmter Merkmale aufseiten des Kindes abhängig gemacht. Auch wenn das Kind grundsätzlich gewollt sei, werde seine definitive Annahme an die Bedingung geknüpft, dass es den eigenen Vorstellungen von Gesundheit und Eignung, von körperlicher und seelischer Beeinträchtigungsfreiheit entspreche. Dies führe aus der Sicht der Vertreter dieser Position zu einer unannehmbaren Diskriminierung des Embryos, der aufgrund solcher unerwünschten Merkmale verworfen werde.

Reproduktive Selbstbestimmung bedeutet nach allen hier referierten Ansichten nicht nur, bestimmte diagnostische Möglichkeiten nach ausführlicher Aufklärung und Beratung in Anspruch nehmen zu können, sondern auch, auf solche Tests verzichten zu können. Das moralische Ideal der Elternschaft ist gekennzeichnet von einer Bereitschaft, das künftige Kind so anzunehmen, wie es ist. Die in Deutschland über die vergleichsweise ausführliche Routine-Mutterschaftsvorsorge hinausgehenden genetischen Untersuchungen führen schon lange zu der Kritik, dass eine Frau die Schwangerschaft kaum mehr in ihrem natürlichen Verlauf und als Geschenk erleben kann, sondern zu einer Art Qualitätskontrolle des Kindes gedrängt wird, mit der Folge, dass ihr die als vermeidbar angesehene Geburt eines behinderten oder kranken Kindes vorgeworfen wird oder zumindest Unverständnis entgegen schlägt. Diese Haltung kann durch eine weitere Ausdifferenzierung der Pränataldiagnostik, die zudem als nichtinvasive Methode mit keinem Eingriffsrisiko verbunden ist, infrage gestellt werden. Es kann sich der Eindruck verstärken, es sei die primäre Aufgabe elterlicher Verantwortung, diese in Anspruch zu nehmen, und es vergrößert sich der von den Frauen empfundene Druck, diese Tests durchführen zu lassen. Eine solcher impliziter Zwang kann die elterliche Autonomie einschränken und erfordert eine besonders sensible Aufklärung und Beratung.

Ein weiteres Problem ergibt sich daraus, dass bei neuen Methoden genetischer Diagnostik Informationen über das

Ungeborene anfallen können, auf die die Untersuchung nicht gerichtet war, die aber gleichwohl von gesundheitlicher Relevanz sein können. Grundsätzlich sind in diesem Fall unterschiedliche Vorgehensweisen denkbar: Sie reichen von der umfassenden Aufklärung der Schwangeren über alle auch noch so unklaren Befunde bis hin zum Verschweigen aller ungesuchten und zusätzlich angefallenen Informationen. Folgt man dem Prinzip, dass das Erheben und das Wissen um genetische Eigenschaften des Ungeborenen rechtfertigungspflichtig ist, so ist eine Begrenzung der Mitteilungspflicht des Arztes gegenüber der Schwangeren dann gut begründbar, falls es nur um solche Informationen geht, die nicht von unmittelbarer gesundheitlicher Relevanz für die Schwangere, das Ungeborene oder das künftige geborene Kind während der ganzen Dauer seines Kindesalters sind. Über diese Begrenzung der ihr *nach* der Diagnostik allenfalls zuteil werdenden Aufklärung müsste die Schwangere *zuvor* aufgeklärt werden, damit sie von den Grenzen der Diagnostik beziehungsweise der anschließenden Offenlegung der Testergebnisse rechtzeitig, nämlich vor der Diagnostik, weiß.

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob und inwieweit pränatale Diagnostik bereits auf der Ebene der Wahl der technischen Methode und die Befundmitteilung einzuschränken sind, wie es der Gesetzgeber schon für die Mitteilung des Geschlechts im Gendiagnostikgesetz vorsieht. Die besonderen ethischen Erfordernisse der Aufklärung und Beratung der Schwangeren nach einem auffälligen Befund, die sich auch auf den Lebensschutz des Ungeborenen beziehen, greifen ohnehin aufgrund gesetzlicher Bestimmungen des Schwangerschaftskonfliktgesetzes und des Gendiagnostikgesetzes auch bei einer frühen pränatalen genetischen Diagnostik; nicht aber kommt der Schutz zur Geltung, der durch das Erfordernis einer medizinischen Indikation zum Schwangerschaftsabbruch gewährleistet werden soll, denn diese kann durch eine Entscheidung der Schwangeren für einen Schwangerschaftsabbruch nach Pflichtberatung gemäß § 218a Abs. 1

StGB bis zum Ablauf der ersten zwölf Schwangerschaftswochen umgangen werden.

4.3.2 Selbstbestimmung des zukünftigen Kindes

Bei geborenen Menschen gilt ein Zugriff auf genetische Informationen eines anderen Menschen ohne dessen Einwilligung im Grundsatz als nicht gerechtfertigt, sondern vielmehr als Verletzung seines Rechts auf freie Entfaltung seiner Persönlichkeit und seines Rechts auf informationelle Selbstbestimmung. Hat das Ungeborene ebenfalls einen solchen Anspruch auf Schutz vor Zugriff auf seine genetischen Daten?

Wie bereits erläutert, folgt aus dem Schutz der kindlichen sowie der mütterlichen Gesundheit das Recht der Frau, nicht von einem Zugang zu den dafür bedeutsamen genetischen Daten des Ungeborenen abgehalten zu werden. Ein darüber hinausgehender Anspruch auf genetische Untersuchungen des Embryos oder Feten würde demgegenüber nach zum Teil vetretener Auffassung die Ausübung des Rechts auf Nichtwissen durch den späteren geborenen Menschen unmöglich machen. Es werde dem Erwachsenen das Recht genommen, selbst darüber zu entscheiden, ob er seine genetischen Anlagen für bestimmte Eigenschaften erheben oder nicht erheben lassen möchte. So entschlössen sich viele Menschen, die von ihrem familiären Risiko für die Huntington-Krankheit wissen, nach ausführlicher Reflexion dazu, die Diagnostik nicht vornehmen zu lassen. Menschen, die von einem erhöhten Risiko für den Ausbruch einer Demenz erfahren, berichteten über große Verunsicherung und Hilflosigkeit. Man dürfe dem Ungeborenen durch eine nicht an seinem Wohl ausgerichtete genetische Diagnostik nicht die Möglichkeit nehmen, sein Recht auf Nichtwissen auch später noch zur Geltung zu bringen und als Volljähriger darüber zu entscheiden, was er über sich erheben lassen möchte und was nicht. Hierfür spreche auch, dass das Kind unter Umständen später ihm bekannte genetische Daten

bei bestimmten Versicherungsabschlüssen offenlegen müsse, womit sein Selbstbestimmungsrecht in erheblichem Maße betroffen sei.²¹³

Von Vertretern einer anderen Auffassung wird darauf hingewiesen, dass das Recht des später geborenen Menschen auf Wissen und Nichtwissen erst in der Zukunft, frühestens mit der Geburt entstehe und noch später tatsächlich ausgeübt werden könne. Demgegenüber betreffe eine Einschränkung pränataler Diagnostik unmittelbar und bereits aktuell das Selbstbestimmungsrecht und das Recht auf Fortpflanzungsfreiheit der Schwangeren. Diese unmittelbare Betroffenheit wiege schwer – oder nötige jedenfalls zu einer Abwägung, die nicht automatisch zugunsten des späteren Rechts auf Nichtwissen des Kindes ausfallen könne.

Eine Lösung wird von manchen zudem darin gesehen, dass man dem später geborenen Menschen die Untersuchungsbefunde ja nicht mitteilen müsse; denn damit sei sein Recht auf Nichtwissen auch gewahrt.

Andere weisen demgegenüber darauf hin, dass es bei dem Schutz des Zugriffs auf höchstpersönliche Daten nicht ausschließlich um die Gewährleistung der Möglichkeit von Nichtwissen, sondern auch darum gehe, dass der Betreffende selbst darüber bestimmen darf, wer wann welche genetischen Informationen von ihm (erheben und) kennen darf. Wenn man einen vollständigen informationellen Zugang zum fetalen Genom erlaube, würde dies bedeuten, dass aus dem Status, ungeboren zu sein, folge, dem vollständigen Zugriff eines anderen, hier der Schwangeren, zu unterliegen, ohne dass Interessen wie der Schutz höchstpersönlicher Daten für schützenswert gehalten würden. Der Betreffende könne sein dahingehendes Recht erst zu einem viel späteren Zeitpunkt selbst vertreten – zu einem Zeitpunkt, zu dem andere möglicherweise bereits

²¹³ Dies gilt für Lebensversicherungen, Berufsunfähigkeitsversicherungen, Erwerbsunfähigkeitsversicherungen und Pflegerentenversicherungen, wenn eine Leistung von mehr als 300.000 Euro oder mehr als 30.000 Euro Jahresrente vereinbart wird (§ 18 Abs. 1 Satz 2 GenDG).

alles über seine genetische Ausstattung wüssten. Zudem habe Wissen um die genetische Ausstattung des Kindes, auch wenn man es ihm nicht mitteilt, Auswirkungen auf den elterlichen Umgang mit dem Kind.

Das Recht auf Gewährleistung der Möglichkeit eines zukünftigen Rechts auf informationelle Selbstbestimmung und auf Nichtwissen erstreckt sich nach dieser Auffassung insbesondere auf Informationen über Erkrankungen, die erst im Erwachsenenalter manifest werden, sowie auf Anlageträgerschaften für Erkrankungen, die beim Träger selbst nicht den Ausbruch einer Krankheit verursachen, aber bei dessen Nachkommen zu einer Krankheit führen können, wenn der Partner die gleiche Anlage vererbt. Der Betroffene solle ebenfalls selbst entscheiden können, ob er sich auf Dispositionsgene untersuchen lassen möchte, die zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Ausbrechen einer Erkrankung beitragen, auf genetisch bedingte unheilbare Erkrankungen sowie auf Gene, die eine Relevanz für außergesundheitliche Eigenschaften haben. Bei Kindern sei dies hinsichtlich genetischer Informationen für Erkrankungen und gesundheitliche Störungen bereits geltendes Recht. Es solle nach Auffassung vieler auch für die pränatale Diagnostik generell gelten, sofern nicht die Möglichkeit einer Gefährdung der mütterlichen Gesundheit zu berücksichtigen ist.

4.3.3 Gesellschaftliche Implikationen

Die durch die neuen Techniken genetischer und nichtinvasiver pränataler Diagnostik zu erwartende erweiterte Möglichkeit genetischer Untersuchungen beim Ungeborenen ermöglichen einen erleichterten Zugang zu sowie ein breiteres Spektrum an genetischen Informationen, was auch gesellschaftliche Konsequenzen im Hinblick auf die Entwicklung von Stigmatisierung und Diskriminierung haben kann (vgl. Abschnitt 4.2.3).

So ist durch seinen unmittelbaren und häufigen Zusammenhang mit Schwangerschaftsabbrüchen ein Test

ausschließlich auf Trisomie 21 nach Auffassung von Kritikern von besonderer stigmatisierender Kraft. Vorurteile würden so verstärkt; damit wird die Umsetzung der Verpflichtung erschwert, allen Menschen mit körperlichen oder seelischen Beeinträchtigungen das Recht auf gesellschaftliche Inklusion zu gewährleisten, das die Bundesrepublik Deutschland mit der Zustimmung zur UN-Behindertenrechtskonvention anerkannt hat. Vor dem Hintergrund, dass nach Schätzungen etwa 90 Prozent aller Schwangerschaften, bei denen eine Trisomie 21 nachgewiesen wird, abgebrochen werden²¹⁴, habe ein solcher Test letztlich das Ziel, diese Entscheidung zu ermöglichen beziehungsweise die Schwangere zu beruhigen. Seine freie Verfügbarkeit auf dem Markt könne als Zeichen wahrgenommen werden, dass diese Praxis normal und gesellschaftlich gebilligt ist. Während die Suche nach Zeichen für eine Trisomie 21 bislang Bestandteil einer umfassenderen Suche nach fetalen Auffälligkeiten gewesen sei, sei sie bei einem solchen Test das einzige Ziel und damit das unmissverständliche Angebot, Kinder mit Down-Syndrom zu vermeiden. Dies bedeute für Eltern von Kindern mit Down-Syndrom eine zusätzliche Belastung und verstärke den Eindruck, gemessen an gesellschaftlichen Normalitätsvorstellungen etwas falsch gemacht zu haben. Zudem wird darauf hingewiesen, dass sich eine Trisomie 21 sehr unterschiedlich phänotypisch manifestieren kann. Erst in begleitenden Ultraschalluntersuchungen kann herausgefunden werden, ob das Kind zusätzliche Fehlbildungen des Herzkreislauf-Systems oder des Magen-Darm-Traktes aufweist, und erst auf dieser Grundlage kann ein etwas differenzierterer Eindruck über die gesundheitliche Situation des Kindes gewonnen werden. Dieser differenziertere und individuelle Blick trete durch die Einführung des PraenaTests noch weiter in den Hintergrund, jedenfalls dann, wenn seine Anwendung nicht in

²¹⁴ Für Zahlen aus Europa vgl. Boyd et al. 2008. Eine aktuelle Übersichtsarbeit zu Schwangerschaftsabbruchraten nach Erhalt einer Pränataldiagnose für Trisomie 21 in Nordamerika deutet allerdings darauf hin, dass Abbruchzahlen möglicherweise rückläufig sind (vgl. Natoli et al. 2012).

eine qualifizierte pränataldiagnostische Betreuung eingebunden ist.

Eine darüber hinausgehende Erweiterung der genetischen Untersuchungsmöglichkeiten mit zunehmend vielen Informationen unterschiedlicher Relevanz und Aussagekraft über das Ungeborene könne zudem eine Haltung befördern, nach der es beim Nachwuchs insbesondere auf dessen genetische Eigenschaften ankomme. Es könne weiterhin der Eindruck verstärkt werden, dass genetische Informationen ganz generell Wesentliches über einen Menschen und seine gesundheitliche Entwicklung aussagen könnten, was aber nur selten tatsächlich der Fall ist. Es sei nicht angemessen, wenn Eltern ihre Kinder in ihren Eigenschaften und Entwicklungsmöglichkeiten als gleichsam genetisch bestimmt wahrnehmen würden, und es sei für die Entwicklung der Kinder nicht förderlich, wenn sich Erziehung vor allem an der genetischen Ausstattung orientieren würde. So sei es beispielsweise fatal, wenn Eltern nach der – wenn auch vagen – genetischen Prädiktion eines geringen Intelligenzquotienten das Kind kaum oder nicht mehr fördern würden, mit der irrigen Vorstellung, dies habe ja ohnehin keinen Sinn.

Schließlich könne ein umfassendes Recht der Frau auf jedwede genetische Untersuchung des Ungeborenen zu einer Haltung führen, dass Kinder gleichsam Eigentum und Verfügungsmasse der Eltern seien und nicht etwa unverfügbare Lebewesen mit eigenen Rechten. Kinder seien Menschen in einer besonders verletzlichen Phase ihrer Entwicklung, die ein Recht darauf hätten, mit Blick auf ihre Individualität und je eigene Zukunft so betrachtet und behandelt zu werden, dass es ihrem Wohl und ihrer Entwicklung zu selbstbestimmungsfähigen Personen diene. Sie seien anfangs vollständig abhängig von der Fürsorge anderer Menschen und wüchsen heran zu größerer Selbstständigkeit und Ausübung ihrer Selbstbestimmung. Entwicklungspsychologisch könnten im Zusammenwirken mit den sozialen Verhältnissen und der Erziehung in der Kindheit wesentliche Weichen dafür gestellt werden,

welche Möglichkeiten der Entwicklung dem Kind überhaupt offen stehen. Es könne im positiven wie im negativen Sinne entscheidend geprägt werden. Zu keinem Zeitpunkt dürfe es dabei wie ein Eigentum behandelt werden, immer seien seine Individualität, prinzipielle Unverfügbarkeit und spätere Selbstbestimmung zu achten.

Es gehe letztlich nicht um die Zwecke der Eltern, die sie mit dem Kind verbinden, sondern um den noch kindlichen Menschen als Zweck an sich selbst und um die Bewahrung sowie Förderung der Möglichkeiten für das Kind selbst, mehr und mehr seine eigenen Ziele, und nicht etwa die auf genetischer Grundlage von den Eltern bestimmten vermeintlich besten Ziele, verfolgen zu können. Das Kind solle in seiner ganzheitlichen Entwicklung und seinem Verhalten wahrgenommen und gefördert werden, ohne dass dazu außerhalb des gesundheitlich relevanten Bereichs genetisch begründete Rechtfertigungen oder Entschuldigungen herangezogen werden. Diese grundsätzliche Beziehungsebene könne durchaus auch weiter gehende Auswirkungen auf die Wahrnehmung von Menschen und das gesellschaftliche Beziehungsgefüge insgesamt haben.²¹⁵

Andere weisen demgegenüber darauf hin, dass genetische Informationen über das Kind, die aufgrund eines bestimmten Tests erworben wurden, keine grundsätzlich andere Bedeutung hätten als genetische Informationen, die zum Beispiel durch bloßes Anschauen des Kindes oder bildgebende Verfahren erlangt wurden. Auch fördere die Möglichkeit, *bestimmte* genetische Informationen über das Kind zu erlangen, keineswegs eine Tendenz, Kinder generell auf ihre genetische Ausstattung zu reduzieren oder sie gar als „Eigentum“ oder „Verfügungsmasse“ der Eltern zu betrachten. Wer das Gegenteil behaupte, unterliege selbst einem unzutreffenden genetischen Reduktionismus. Das Wissen um bestimmte genetisch bedingte Defizite könne zudem gerade dazu genutzt

215 Vgl. Beier/Wiesemann 2010.

werden, durch entsprechende Förderung und Erziehung gegenzusteuern – nicht anders als bei Defiziten, die nicht genetisch bedingt sind oder jedenfalls nicht durch einen besonderen Test zur Kenntnis gebracht wurden. Gerade dann, wenn die Ursache für ein bestimmtes Defizit bekannt sei, könnten unter Umständen angemessene Reaktionsmöglichkeiten zur Geltung kommen. Auch könne es sein, dass einem Kind Vorwürfe hinsichtlich eines bestimmten Verhaltens erspart würden, wenn man wisse, dass dem Verhalten kein Verschulden des Kindes zugrunde liegt. Schwere Traumatisierungen durch ungerechtfertigte Vorwürfe könnten so vermieden werden. Gerade weil Kinder Menschen in einer besonders verletzbaren Phase ihrer Entwicklung seien, hätten sie ein Recht darauf, mit Blick auf ihre Individualität und je eigene Zukunft so betrachtet und behandelt zu werden, dass es ihrem Wohl und ihrer Entwicklung zu selbstbestimmungsfähigen Personen dient.

Die Frage, ob sich Eltern eines Kindes mit Trisomie 21 Vorwürfe machen, habe zudem nichts mit der Frage zu tun, ob ein Test nur eine Trisomie 21 oder auch andere genetische Auffälligkeiten zu identifizieren vermag. Der Tatsache, dass sich eine Trisomie 21 sehr unterschiedlich phänotypisch manifestieren kann und dass erst in begleitenden Ultraschalluntersuchungen herausgefunden werden kann, ob das Kind zusätzliche Fehlbildungen des Herz-Kreislauf-Systems oder des Magen-Darm-Traktes aufweist, müsse in der Tat durch eine angemessene Aufklärung und Beratung der Schwangeren Rechnung getragen werden. Der notwendige differenzierte und individuelle Blick trete durch die Einführung des PraenaTests keineswegs in den Hintergrund.

Es sei eine wichtige gesellschaftliche Aufgabe, behinderten Menschen und ihren Angehörigen ein Leben in der Gesellschaft ohne Stigmatisierungen und Diskriminierungen zu ermöglichen. Stigmatisierungen und Diskriminierungen entstünden jedoch nicht durch einen bestimmten pränatalen Test, sondern im Umgang der Menschen miteinander.

5 ZUSAMMENFASSUNG UND EMPFEHLUNGEN

Die neuen Entwicklungen der Gendiagnostik sind von drei Trends gekennzeichnet. Erstens wachsen dank neuer Hochdurchsatz-Technologien die Datenmengen vieler genetischer Analysen, bis hin zur Untersuchung des gesamten Genoms. Zweitens erlauben Fortschritte in der bioinformatischen Auswertung der Gendaten eine Zunahme an zu gewinnenden Befunden mit möglicher Relevanz für Gesundheit, Krankheit und Lebensführung. Drittens werden mit sinkenden Kosten, schnelleren Analysen und einer zunehmend breiten Verfügbarkeit von Informationen und Angeboten im Internet auch viele Hürden für den Zugang zu Gentests niedriger. In der Pränataldiagnostik sinkt die Schwelle zur Inanspruchnahme durch die Verfügbarkeit neuer, nichtinvasiver Diagnostik aus mütterlichem Blut, die im Unterschied zu den bisherigen invasiven Methoden nicht mit einem Fehlgeburtsrisiko belastet ist.

Für den klinischen Kontext deuten erste Erfahrungen auf einen aussichtsreichen Einsatz neuer gendiagnostischer Methoden in bestimmten medizinischen Bereichen hin. Gendiagnostik liefert im Bereich der Grundlagen- und klinischen Forschung schon heute wichtige Erkenntnisse über Ursache, Verlauf und für die Behandlungsplanung genetisch bedingter Erkrankungen, insbesondere für monogene Krankheiten und Störungen, Tumorerkrankungen und für die Pharmakogenetik. Die Technik reicht von Panels, mit denen gezielt nach bestimmten Eigenschaften gesucht wird, über Test-Chips, mit denen Hunderte von Merkmalen für monogene Erbkrankheiten gleichzeitig getestet werden können, bis zur Sequenzierung sämtlicher Gene (Exomsequenzierung) oder sogar des gesamten Genoms. Es ist zu erwarten, dass genomweite Analysen gerade für die Diagnostik von Patienten mit schweren Beeinträchtigungen ungeklärter Ursache immer mehr Bedeutung auch in der medizinischen Praxis erlangen werden.

Darüber hinaus gibt es Bemühungen, genetische Diagnostik präkonzeptionell und prädiktiv bei gesunden Menschen einzusetzen. Infrage kommen Tests zur Anlageträgerschaft für eine steigende Zahl monogener Krankheiten und Störungen, die zwar nicht den Getesteten selbst, wohl aber seine Nachkommen betreffen können, sowie eine nach wie vor kleine Zahl von Tests auf spätmanifestierende monogene Erkrankungen, welche oft erst im späteren Erwachsenenalter ausbrechen und dies zumeist auch nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit.

Ein weiterer Bereich prädiktiver genetischer Diagnostik zielt auf die Ermittlung genetischer Faktoren, die das persönliche Risiko für weitverbreitete Volkskrankheiten wie Diabetes oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen näher bestimmen sollen, oder auf die Erstellung bestimmter genetischer Profile, deren Kenntnis bei Entscheidungen über die Lebensführung genutzt werden soll, zum Beispiel Stoffwechsellinformationen bei der Wahl von Ernährungs- oder Sportprogrammen. Die Krankheiten oder Merkmale, um deren genetische Beeinflussung es hier geht, werden jedoch in der Regel multifaktoriell bestimmt, also komplex von vielen Genen, nicht genetischen Faktoren und den Wechselwirkungen zwischen ihnen beeinflusst. Genetische Analysen multifaktoriell bedingter Merkmale haben daher bisher sehr begrenzte Aussagekraft. Sie bieten nur schwer interpretierbare oder uneindeutige Ergebnisse und für die medizinische Praxis zumeist wenig verwertbare Beiträge.

Die genannten Entwicklungen bringen ethische Herausforderungen mit sich: für das Krankheits- und Gesundheitsverständnis, für die Ausübung von Selbstbestimmung und Verantwortung sowie für gesellschaftliche Entwicklungen, die insbesondere Gerechtigkeit und Solidarität betreffen. Die Fragen sind nicht alle neu, sie stellen mitunter auch Varianten bereits diskutierter Herausforderungen dar, die sich allerdings durch die Kombination aus steigender Komplexität und sinkenden Zugangsschranken verschärfen.

Im Bereich der genetischen Diagnostik sind qualitätsgesicherte Standards Voraussetzung für das aus ethischer

Perspektive besonders wichtige Ziel, selbstbestimmte Entscheidungen über die Inanspruchnahme von Gentests und den verantwortungsvollen Umgang mit ihren Ergebnissen zu ermöglichen und zu befördern. Hierfür sind geeignete gesellschaftliche und rechtliche Rahmenbedingungen zu schaffen.

Der Deutsche Ethikrat sieht die folgenden Aspekte der neueren Entwicklungen der Gendiagnostik als besondere Herausforderungen an:

1. Genomweite Analysen: Für den klinischen Einsatz besonders umfangreicher Gentests bis hin zur Exom- und Gesamtgenomsequenzierung sind Wege zu finden, wie die anfallenden Daten und Befunde jeweils angemessen und sicher aufbewahrt und weitergegeben werden können und wie mit in diesem Kontext besonders zahlreich zu erwartenden Überschussinformationen und Nebenbefunden umzugehen ist. Dies gilt umso mehr, wenn umfangreiche Genomanalysen aufgrund weiterer technischer Fortschritte und Kostensenkungen künftig zu einer Standardmethode werden sollten.
2. Direct-to-Consumer-Tests: Angebote für Gentests, die vornehmlich prädiktive Informationen – zum Beispiel zu Krankheitsrisiken oder Anlageträgerschaften – für gesunde Menschen zum Ziel haben, werden häufig ohne Beachtung der Regelungen des Gendiagnostikgesetzes entweder direkt über das Internet angeboten oder über nicht ärztliche Kooperationspartner wie Apotheken, Fitnessstudios oder Ernährungsberater an den Kunden herangetragen.
3. Nichtinvasive pränatale Tests: Die Möglichkeit, pränatale Gentests kostengünstig und nichtinvasiv, also ohne Fehlgeburtsrisiko, schon im ersten Trimenon durchzuführen, könnte solche Tests künftig für viele Schwangere interessant machen. Gerade bei Schwangerschaften ohne besonderes Risiko für die untersuchten Merkmale besteht jedoch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass ein Test falsch positive Ergebnisse liefert, also eine Beeinträchtigung angibt,

die tatsächlich nicht vorliegt. Hinzu kommt die auch sonst häufig begrenzte Aussagekraft genetischer Tests über die Wahrscheinlichkeit und Ausprägung vieler Beeinträchtigungen. Angesichts dieser Unsicherheiten und der potenziell weitreichenden Konsequenzen, die genetische Testergebnisse für die Entscheidung für oder gegen eine Fortsetzung der Schwangerschaft haben können, ergeben sich für die Aufklärung und Beratung zu pränatalen Gentests besondere Herausforderungen. Dies gilt sowohl für die Entscheidung über die Inanspruchnahme von Tests als auch für den weiteren Umgang mit den Testergebnissen.

Viele Aspekte genetischer Untersuchungen beim Menschen werden in Deutschland bereits durch das 2010 in Kraft getretene Gendiagnostikgesetz geregelt. Zum Schutz der Patienten erfolgt die genetische Diagnostik bisher in der Regel im Rahmen eines individuellen Arzt-Patienten-Verhältnisses und gezielt zur Abklärung und Behandlung bestimmter gesundheitlicher Störungen. Genetische Diagnostik zu medizinischen Zwecken darf nur von Ärzten, prädiktive genetische Diagnostik zu medizinischen Zwecken darf nur von bestimmten Fachärzten vorgenommen werden. Dem Schutz der Belange des Patienten und seiner Selbstbestimmung könnte durch konkrete Aufklärung und Beratung über die mit der Diagnostik zu erzielenden Ergebnisse der genetischen Diagnostik Rechnung getragen werden.

Angesichts der oben skizzierten und in dieser Stellungnahme näher untersuchten Entwicklungen sieht der Deutsche Ethikrat allerdings weiteren rechtlichen und gesellschaftlichen Handlungsbedarf. Insbesondere die Ausweitung des Umfangs der mit genetischer Diagnostik zu erzielenden Ergebnisse verlangt eine Anpassung des Schutzkonzepts. Der Patient beziehungsweise Verbraucher wird im Bereich der Generierung und des Umgangs mit genetischem Wissen voraussichtlich zunehmend in eine Situation geraten, in der er selbst die Verantwortung für die Nutzung der neuen technischen Möglichkeiten

und den Umgang mit dem damit generierten Wissen zu tragen hat oder zugewiesen bekommt. Diese Verantwortungsübertragung ist jedoch nur vertretbar, wenn die Selbstbestimmung des Betroffenen dabei gewahrt wird. Selbstbestimmt entscheiden kann er nur, wenn er neutral, verlässlich und für ihn verständlich über die infrage stehenden Tatsachen informiert ist. Er ist auch darauf angewiesen, dass die bei ihm erhobenen genetischen Daten gemäß dem aktuellen Stand der Wissenschaft zutreffend interpretiert werden, was er aber selbst kaum überprüfen kann. Daher muss der Patientenschutz um den Aspekt des Verbraucherschutzes ergänzt werden.

Der Deutsche Ethikrat empfiehlt:

A Zur Gendiagnostik allgemein

- A1. Einem einseitigen genetisch-biologischen Krankheitsverständnis ist entgegenzuwirken. Dies sollte durch Aufklärung der Bevölkerung, Aus-, Fort- und Weiterbildung der im Gesundheitswesen Tätigen sowie durch ausgewogene Förderung auch multidisziplinärer Forschung geschehen.
- A2. Es sollte im Internet eine öffentlich getragene und nachhaltig finanzierte, qualitätsgesicherte Informationsplattform zu verfügbaren Gentests, ihrer Bedeutung und Aussagekraft eingerichtet und regelmäßig aktualisiert werden. Eine solche Plattform bietet eine einfach zugängliche Informationsgrundlage, um eine Entscheidung über die Inanspruchnahme einer genetischen Diagnostik vorzubereiten. Fachinformationen für die Heilberufe sollten angegliedert werden.
- A3. Jeder Arzt sollte die Bedeutung genetischer Faktoren bei der Prävention, Diagnostik und Therapie von Erkrankungen und Entwicklungsstörungen kennen. Die ärztlichen Aus- und Weiterbildungsordnungen müssen die Voraussetzungen dafür schaffen, dass Ärzte die für die Vornahme der genetischen Diagnostik und den Umgang

mit ihren Ergebnissen in der allgemein- und fachärztlichen Versorgung jeweils erforderlichen aktuellen Kenntnisse haben und einschätzen können, wann sie ihre Patienten an Spezialisten überweisen müssen. Die Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission über die Anforderungen an die Qualifikation zur genetischen Beratung sollten in die ärztlichen Weiterbildungsordnungen bundesweit Eingang finden. Auch in der Fortbildung sollten entsprechende Angebote verstärkt werden, um zeitnah über aktuelle Entwicklungen zu informieren.

- A4. Da sowohl sprachliche als auch kulturelle Barrieren die Qualität der genetischen Aufklärung und Beratung und somit das Erreichen ihrer Ziele beeinträchtigen, sollte diesen Besonderheiten bei der Organisation der Beratung und bei der Fort- und Weiterbildung der Berater Rechnung getragen werden.
- A5. Erfahrungen anderer Staaten mit dem Berufsbild des genetischen Beraters sollten ausgewertet werden, um zu prüfen, ob ein entsprechender Beruf auch in Deutschland eingeführt werden sollte und welche Aufgabenbereiche die genetischen Berater übernehmen könnten.
- A6. Im Gendiagnostikgesetz sollte klargestellt werden, dass die in den §§ 9 und 10 geregelte Aufklärung und Beratung sowie die Ergebnismitteilung in einem persönlichen Gespräch zwischen Arzt und Patient zu erfolgen hat. Das Aushändigen schriftlichen Materials reicht nicht aus.
- A7. Nach § 8 Abs. 1 GenDG hat der Patient im Rahmen seiner Entscheidung über den Umfang der genetischen Diagnostik zu medizinischen Zwecken auch darüber eine Entscheidung zu treffen, welche der mit dem vorgesehenen genetischen Untersuchungsmittel beziehungsweise mit der vorgesehenen Methode erzielbaren genetischen Informationen nach Vorliegen der Ergebnisse ihm zur Kenntnis zu geben oder zu vernichten sind. Bei Nutzung der neuen Generation der genetischen Diagnostik können allerdings erheblich mehr genetische Daten anfallen,

als für einen konkreten medizinischen Anlass der genetischen Untersuchung benötigt werden. Eine detaillierte vorherige Aufklärung über alle denkbaren Ergebnisse ist dann oftmals nicht möglich.

Im Gendiagnostikgesetz sollte klargestellt werden, dass die Aufklärung über und die Einwilligung in die Art und den Umfang der Untersuchung nicht auf jede einzelne möglicherweise zu ermittelnde genetische Eigenschaft mit Bedeutung für eine Erkrankung oder Anlagetragerschaft eingehen müssen; sie sollten sich auch auf Typen möglicher Ergebnisse beschränken können, wie zum Beispiel bestimmte Krankheitsgruppen, den Schweregrad, die Behandelbarkeit, die Wahrscheinlichkeit oder den Zeitpunkt des Ausbruchs von Erkrankungen.

- A8. Es sollte in § 14 Abs. 3 GenDG (Gentests zu medizinischen Zwecken bei nicht einwilligungsfähigen Personen) klargestellt werden, dass zum Schutz des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung sowie des Rechts auf Nichtwissen bei Minderjährigen nur diejenigen genetischen Daten erhoben werden dürfen, die für die in § 14 Abs. 1 und 2 genannten Untersuchungszwecke erforderlich sind. Die Beschränkung der Datenerhebung zur Vermeidung von Überschussinformationen hat bereits auf der technischen Ebene durch die Wahl entsprechender Analysemethoden zu erfolgen. Die Erhebung überschüssiger Daten mit Sperrung bis zu einer eventuell späteren Nutzung bei Einwilligungsfähigkeit sollte nicht zulässig sein, da der Schutz sensibler höchstpersönlicher Daten über einen langen Zeitraum problematisch ist, einen hohen organisatorischen Aufwand erfordert und insgesamt die Erhebung und Speicherung nicht benötigter Daten dem Grundsatz der Datensparsamkeit widerspricht.
- A9. Es sollte gesetzlich klargestellt werden, dass Befunde einer genetischen Untersuchung zu medizinischen Zwecken, die außerhalb des konkreten Einwilligungsumfangs

anfallen, nicht in die Patientenakte aufgenommen, sondern gelöscht werden.

Für die Aufbewahrung und Vernichtung der Analysedaten sollte es bei der Regelung in § 12 Abs. 2 GenDG bleiben.

- A10. Die Übergabe der genetischen Sequenzdaten an den Patienten sollte möglich sein.
- A11. Das Gendiagnostikgesetz sollte dahingehend geändert werden, dass das Neugeborenen-Screening auch von Hebammen und Gesundheits- und Kinderkrankenpflegern vorgenommen werden darf und nur bei auffälligem Befund die Einschaltung eines Arztes erforderlich ist. Damit soll eine möglichst flächendeckende Durchführung des Neugeborenen-Screenings auf einer klaren gesetzlichen Grundlage gesichert werden.
- A12. Die Zulässigkeit genetischer Untersuchungen zu nicht medizinischen Zwecken bei Minderjährigen richtet sich nicht nach dem Gendiagnostikgesetz, sondern nach dem Bürgerlichen Gesetzbuch und den dort enthaltenen Bestimmungen zum Kindeswohl. Eine Mehrheit des Ethikrats empfiehlt, einschränkend zu regeln, dass genetische Analysen und genetische Untersuchungen bei Minderjährigen nur dann zulässig sind, wenn dies aus Gründen des Wohls der betreffenden Person erforderlich ist.
- A13. Die Einführung eines eigenständigen Rechts des Arztes, Verwandte des Patienten, die ebenfalls von der diagnostizierten genetischen Erkrankung betroffen sein könnten, auf ihr Risiko hinzuweisen oder ihnen eine genetische Beratung zu empfehlen, lehnt der DER ab. Die Regelung über den rechtfertigenden Notstand (§ 34 StGB) bietet für besondere Konfliktkonstellationen eine hinreichende Möglichkeit zur Intervention des Arztes zum Schutz elementarer Drittinteressen.
- A14. Vor einer genetischen Untersuchung, die keine medizinischen Zwecke verfolgt, die aber gleichwohl medizinisch relevante Ergebnisse ergeben kann, wie es zum Beispiel bei einer Gesamtgenomsequenzierung oder

bei einer nutrigenomischen Analyse der Fall sein kann, muss nach derzeitiger Rechtslage nicht zwingend eine ärztliche Aufklärung und Beratung erfolgen.

Die Mehrheit des Deutschen Ethikrats empfiehlt, die Durchführung solcher Tests ebenfalls im Gendiagnostikgesetz zu regeln. Sie sollten den Anforderungen des Gendiagnostikgesetzes und des Medizinprodukterechts zur Qualitätssicherung unterliegen und an die vorherige Aufklärung und Beratung gebunden werden, die von einem Arzt oder gegebenenfalls einem genetischen Berater (vgl. Empfehlung A5) durchgeführt werden kann.

- A15. Über die im Gendiagnostikgesetz geregelten Straf- und Bußgeldvorschriften hinaus sollte geregelt werden, dass bestraft wird, wer als Täter oder Teilnehmer die genetische Untersuchung einer anderen Person ohne die erforderliche Einwilligung veranlasst oder falsche Angaben über die Identität der Person macht, von der das Untersuchungsmaterial stammt.
- A16. Der Deutsche Ethikrat begrüßt, dass die EU-Kommission einen Vorschlag für eine Verordnung über In-vitro-Diagnostika vorgelegt hat. Danach sollen insbesondere Gentests beim geborenen Menschen, Gentests bei Feten zur Untersuchung auf genetisch bedingte Störungen sowie Gentests für die therapiebegleitende genetische Diagnostik einschließlich der dafür eingesetzten medizinischen Software als Produkte einem bestimmten Qualitätsmanagementsystem, verbesserten Nachweisen und einer technischen Dokumentation unterworfen werden. Zu begrüßen ist, dass das Konformitätsbewertungsverfahren, das Voraussetzung für die kommerzielle Abgabe der vorgenannten In-vitro-Diagnostika ist, in Zukunft durch eine unabhängige, von den nationalen Behörden zu benennende Stelle durchgeführt werden soll.
- A17. Zur Qualitätssicherung sollten alle Labore, die genetische Analysen durchführen, einer Akkreditierung nach § 5 Abs. 1 GenDG unterworfen werden.

- A18. Es ist sicherzustellen, dass die Kosten einer genetischen Diagnostik, die für die Anwendung eines Arzneimittels aufgrund seiner Zulassung erforderlich ist, von den Krankenversicherungen erstattet werden. So könnte für die gesetzliche Krankenversicherung zum Beispiel für den ambulanten Bereich der Bewertungsausschuss gemäß § 87 SGB V verpflichtet werden, unmittelbar nach Zulassung eines Arzneimittels eine Gebührenordnungsposition für den Begleittest zu schaffen. Dies gilt auch für den Fall, dass der Gemeinsame Bundesausschuss ein neues Verfahren für die vertragsärztliche Versorgung zulässt und hierfür eine neue Gebührenordnungsposition zu schaffen ist.
- A19. Zur Verwendung von im Rahmen einer genetischen Analyse erhobenen Daten zu Forschungszwecken sollten einheitliche Regelungen geschaffen werden, die mit den relevanten UNESCO-Deklarationen kompatibel sind. Bezogen auf die im Zentrum genetischer Forschung stehenden Biobanken hat der Deutsche Ethikrat 2010 den Vorschlag zur gesetzlichen Verankerung der Rahmenbedingungen vorgelegt.
- A20. Die Forschungs- und Gesundheitspolitik sollte geeignete Maßnahmen ergreifen, um Strukturveränderungen in der klinischen Versorgung entgegenzuwirken, die den Zugang der akademischen Medizin zu für die klinische Forschung und medizinische Anwendung bedeutsamen genetischen Daten einschränken.
- A21. Die Entscheidung über die öffentliche Förderung der Entwicklung neuer Produkte oder Verfahren sollte eine Prüfung voraussetzen, ob die Produkte oder Verfahren mit Blick auf den Menschen und die Gesellschaft ethische Fragen von grundsätzlicher Bedeutung aufwerfen. Trifft dies zu, sollte die Entwicklung mit einer angemessenen Begleitforschung verknüpft oder gegebenenfalls nach einer unabhängigen Prüfung nicht öffentlich gefördert werden.

- A22. Der Schutz vor möglichen persönlichen Risiken durch die Inanspruchnahme der in Deutschland generell nicht zugelassenen DTC-Tests sollte durch die öffentliche Förderung von Maßnahmen der unabhängigen Verbraucheraufklärung sowie Regelungen des Verbraucherschutzes erfolgen.
- A23. Die Bundesregierung sollte die Initiative ergreifen, EU-weite gemeinsame Regelungen zum Schutz der Patienten und Verbraucher vor DTC-Tests zu veranlassen. Soweit die Anbieter von DTC-Tests ihren Sitz nicht in der Europäischen Union haben, sollte darauf hingewirkt werden, dass bestimmte Testkombinationen, insbesondere Tests, mit denen die Veranlagung für schwerwiegende Erbkrankheiten diagnostiziert werden kann, nicht im Wege des DTC-Marketings angeboten beziehungsweise von den Anbietern nur über Ärzte abgegeben werden.

B Zur Pränataldiagnostik

Die Möglichkeiten genetischer pränataler Diagnostik entwickeln sich zunehmend weiter, wie die Einführung nichtinvasiver genetischer Tests zeigt. Dies stellt immer höhere Anforderungen an die Auswahl und Durchführung der geeigneten Untersuchungsmethoden, die Interpretation der Ergebnisse sowie die Aufklärung und Beratung der schwangeren Frau. Die ethische Bewertung nichtinvasiver pränataldiagnostischer Tests (wie des PraenaTests) lässt sich konsistent nur durch eine Perspektivenerweiterung auf die gesamte genetische Pränataldiagnostik vornehmen. Vor diesem Hintergrund empfiehlt der Deutsche Ethikrat:

- B1. Aufklärung und Beratung vor genetischer Pränataldiagnostik sollten angesichts der Vielfalt diagnostischer Methoden und ihrer Aussagekraft sowie der sich möglicherweise ergebenden Entscheidungsnotwendigkeiten die besondere psychische Situation der Schwangeren berücksichtigen. Hierbei sind auch eine Nichtinanspruchnahme

der Diagnostik sowie die Möglichkeit, den Umfang der mitzuteilenden Informationen einzuschränken, als verantwortliche Optionen zu erwähnen.

- B2. Der Bereitschaft von Eltern, einem Kind, das möglicherweise von körperlichen oder geistigen Beeinträchtigungen betroffen sein wird, Fürsorge, Geborgenheit und Liebe zu schenken, gebührt die Wertschätzung von Gesellschaft und Staat. Hierzu gehört insbesondere auch die Erleichterung des Zugangs zu begleitenden und entlastenden Hilfsangeboten für die Eltern von Kindern mit Behinderung, um dem nachvollziehbaren Gefühl vieler betroffener Eltern zu begegnen, insbesondere in den ersten Jahren mit den besonderen Anforderungen allein zu stehen. Eine stärkere gesellschaftliche Verankerung eines Einstellungswandels gegenüber Menschen mit Behinderung und der Ausbau von leicht zugänglichen Beratungs- und Entlastungsmaßnahmen unterstützt auch das soziale und inklusive Modell von Behinderung, wie es der UN-Behindertenrechtskonvention zugrunde liegt.
- B3. Die Mehrheit der Mitglieder ist der Auffassung, dass eine nichtinvasive pränatale Gendiagnostik ebenso wie eine Chorionzotten-Biopsie und Amniozentese nur durchgeführt werden sollte, wenn ein erhöhtes Risiko für eine genetisch bedingte Erkrankung oder Fehlbildung vorliegt.
- B4. Pränatale genetische Diagnostik soll nur an Einrichtungen für Pränataldiagnostik durchgeführt werden, an denen bei Bedarf auch eine weiterführende differenzierende Ultraschalldiagnostik erfolgen kann und die Zusammenarbeit mit einer unabhängigen psychosozialen Beratungseinrichtung gegeben ist.
- B5. Eine genetische Pränataldiagnostik darf nur durchgeführt werden, wenn sichergestellt ist, dass bei einem auffälligen Befund eine weiterführende differenzierende Ultraschalluntersuchung angeschlossen werden kann, um näheren Aufschluss über die konkrete Ausprägung der zu erwartenden Beeinträchtigung zu erlangen.

- B6. Die Mehrheit der Mitglieder empfiehlt, durch geeignete Auswahl der Analysemethoden sicherzustellen, dass keine Erkenntnisse, die über genetisch bedingte Erkrankungen oder Fehlbildungen hinausgehen, ermittelt werden.
- B7. Sowohl der Einsatz nichtinvasiver als auch invasiver pränataler Gentests sollten Gegenstand weiterer Beobachtungen sein. Mittels sozialempirischer und ethischer Begleitforschung sollten eingehendere Kenntnisse über Ausmaß und Problematik dieser Arten der Befunderhebung erworben werden, um Regulierungen gegebenenfalls daran ansetzen zu lassen.
- B8. Die Möglichkeit zunehmend früher genetischer Diagnostik führt dazu, dass Informationen über die genetische Ausstattung des Ungeborenen schon in den ersten zwölf Schwangerschaftswochen p. c. vorliegen können. Dies kann dazu führen, dass die Schwangere nach der Feststellung einer Schädigung der körperlichen oder geistigen Gesundheit des Kindes einen Schwangerschaftsabbruch im Rahmen der sogenannten Beratungslösung (§ 218a Abs. 1 StGB) durchführen lassen möchte. In diesem Fall kommen die höheren Anforderungen einer medizinischen Indikation gemäß § 218a Abs. 2 StGB nicht zur Anwendung.
- Die Mehrheit der Mitglieder des Ethikrates hält wegen der hier aufgeworfenen grundlegenden Probleme im Hinblick auf die Anerkennung und Inklusion von Menschen mit Behinderung und die grundsätzliche Bedeutung für das Eltern-Kind-Verhältnis die Einführung eines über die Pflichtberatung nach § 218a Abs. 1 StGB hinausgehenden Schutzkonzepts für erforderlich.
- Einige Mitglieder des Ethikrates empfehlen in diesem Zusammenhang wegen der ohnehin erforderlichen Beratung nach § 2a Abs. 1 Schwangerschaftskonfliktgesetz keine weitere Regulierung.
- B9. Für die Fälle, in denen eine genetische Pränataldiagnostik Informationen über eine Anlageträgerschaft für eine

Erkrankung (Heterozygotie für eine autosomal-rezessive Erkrankung) ergibt, die keine Auswirkungen auf die Gesundheit des geborenen Kindes haben wird, sollte klar gestellt werden, dass dieser Befund der Schwangeren nicht mitgeteilt werden darf.

SONDERVOTUM 1

Durch ihre völkerrechtliche Zustimmung zu der UN-Behindertenkonvention vom Mai 2008 hat die Bundesrepublik Deutschland das Recht von Menschen mit körperlichen oder geistigen Beeinträchtigungen auf gesellschaftliche Inklusion anerkannt. In dieser Konvention ist das Recht auf Zugehörigkeit zum gesellschaftlichen Leben als universales Menschenrecht konzipiert, das jedem Menschen kraft seines Menschseins ohne einschränkende Berücksichtigung besonderer Merkmale wie Alter, Entwicklungsstand oder Geschlecht zukommt. Die öffentliche Förderung eines genetischen Testverfahrens, das als eine Art Rasterfahndung dem Ziel dient, die Träger einer bestimmten genetischen Anomalie aufzuspüren, wobei in der weitaus überwiegenden Zahl der Fälle (je nach Studie zwischen 90 und 95 Prozent) eine vorgefasste Absicht zum Schwangerschaftsabbruch leitend ist, stehen im Widerspruch zu der eingegangenen Verpflichtung, die Rechte von Menschen mit körperlichen und geistigen Beeinträchtigungen umfassend zu schützen. Zudem gehen genetische Testverfahren, die von einer genetischen Anomalie auf eine voraussichtliche Behinderung des Kindes schließen, von einem einseitig defizitorientierten Verständnis von Behinderung aus, das der heute in Pädagogik und Gesellschaftspolitik vorherrschenden ressourcenbezogenen Sichtweise widerspricht. Die Unterzeichner dieses Sondervotums sind daher der Auffassung, dass über die in der Stellungnahme gemachten Empfehlungen zur Pränataldiagnostik hinaus Verfahren wie der PraenaTest oder entsprechende Nachfolge-Diagnosen nicht durch öffentliche Förderungsmittel unterstützt werden sollten; ebenso sollten sie nicht in den Leistungskatalog der gesetzlichen und privaten Krankenkassen aufgenommen werden.

Gegen diese Forderung werden verschiedene Argumente erhoben, die sich aus unserer Sicht bei näherer Prüfung als nicht stichhaltig erweisen. Ob sich das Recht auf

gesellschaftliche Inklusion und das Diskriminierungsverbot von Art. 3 GG entgegen dem Wortlaut nur auf bereits geborene Menschen beziehen, ist in der Rechtswissenschaft umstritten. In ethischer Hinsicht lässt sich eine solche Einschränkung eines universalistischen Verständnisses von Menschenwürde und Menschenrechten nicht begründen. Wer sich dafür auf eine nur graduelle Schutzwürdigkeit ungeborener Menschen berufen möchte, gibt sich auf unsicheren Boden. Denn die Grenze zwischen einem noch abstufbaren und einem uneingeschränkten Schutzanspruch müsste zur Rechtfertigung eines Schwangerschaftsabbruchs auf einen späteren Zeitpunkt (womöglich bis zur Geburt) verschoben werden. Die Befürworter eines graduellen Schutzkonzepts gingen im Kontext der öffentlichen Debatte um die embryonale Stammzellforschung und die Präimplantationsdiagnostik noch davon aus, dass dem sich entwickelnden Embryo spätestens nach erfolgter Einnistung ein uneingeschränkter Schutz zukomme. Durch eine erneute Verlegung des Eintritts der vollen Schutzwürdigkeit nach hinten würde der ergebnisbezogene Charakter des graduellen Schutzmodells deutlich. Die Unterscheidungslinie zwischen eingeschränkter und voller Schutzwürdigkeit wird unter diesen Voraussetzungen nicht von einem unparteilichen Standpunkt aus, sondern im Blick auf die wechselnden Interessenlagen der bereits Geborenen gezogen.

Auch der Hinweis auf eine schwere gesundheitliche Bedrohung der Schwangeren kann den zum Schwangerschaftsabbruch führenden selektiven Blick auf den Embryo nicht rechtfertigen, da eine unzumutbare gesundheitliche Bedrohung keineswegs bei jeder voraussichtlichen Beeinträchtigung des Kindes als Regelfall unterstellt werden darf. Daher ist nicht ersichtlich, wie die Verwerfung ungeborener Menschen, die möglicherweise von körperlichen oder geistigen Beeinträchtigungen betroffen sein werden, mit dem Recht jedes Menschen auf gesellschaftliche Inklusion und mit dem verfassungsrechtlichen Verbot jeder Art von Diskriminierung aufgrund besonderer Eigenschaften vereinbar sein könnte. Die medizinische

Forschung und die öffentliche Gesundheitspolitik dürfen den gesellschaftlichen Erwartungsdruck, dass Kinder mit Behinderung nicht mehr zur Welt gebracht werden sollen, nicht verstärken. Sie müssen ihnen vielmehr das Signal entgegensetzen, dass jedes Kind, ob mit oder ohne körperliche oder seelische Beeinträchtigung, willkommen ist. Eine gesellschaftliche Atmosphäre der Annahme und Förderung kann es Eltern erleichtern, einem Kind Liebe und Fürsorge zu schenken, das ihr Leben in anderer Weise bereichert als die Kinder, die ihr Leben ohne körperliche oder seelische Beeinträchtigungen führen.

Thomas Heinemann, Anton Losinger, Peter Radtke, Eberhard Schockenhoff

SONDERVOTUM 2

Wir sind der Auffassung, dass einige Empfehlungen zur Pränataldiagnostik im Hauptvotum des Ethikrates zu sehr darauf ausgerichtet sind, der Schwangeren den Zugang zu wichtigen Informationen zu erschweren, die sie als unentbehrlich für ihre verantwortliche Entscheidung ansieht. Zugleich würde mit diesen Empfehlungen, sofern der Gesetzgeber ihnen nachkäme, das gesellschaftlich breit akzeptierte Recht des Schwangerschaftsabbruchs verschärft.

Die ethische Analyse sollte sich an der Lebenswirklichkeit von Menschen ausrichten. Dies verweist auf eine Besonderheit von Schwangerschaft und Elternschaft. Die hauptsächlichen Aspekte der ethischen Debatte betreffen einerseits das Recht auf reproduktive Selbstbestimmung der Schwangeren¹ und andererseits das Recht auf Lebensschutz des Embryos oder Fetus sowie das Recht auf Selbstbestimmung des zukünftigen Kindes. Damit werden drei wichtige und einschlägige moralische Prinzipien berührt. Allerdings müssen diese drei Prinzipien für den Schwangerschaftskonflikt um eine Perspektive ergänzt werden, um dessen Besonderheiten gerecht zu werden. Denn in der Lebenswirklichkeit orientiert sich das Handeln von Frauen im Kontext der Pränataldiagnostik nicht vorrangig an ihrem Recht, über die Belange des *eigenen Lebens* zu entscheiden, sondern an ihrer damit verbundenen Verantwortung *für das zukünftige Kind und die Familie*. Frauen nehmen in der Regel ihr Recht auf Selbstbestimmung in Anspruch, um dieser besonderen Verantwortung für das Leben eines oder mehrerer anderer Menschen gerecht zu werden. Diese umfassende, ganz und gar persönliche Verantwortung ist einzigartig im Zusammenleben von Menschen. Sie gilt nicht nur einer bestimmten Aufgabe, sondern der Existenz eines Anderen schlechthin,

¹ Diese und die folgenden Überlegungen gelten in ähnlicher Weise dem Paar, das sich fortpflanzen will.

und ist ohne zeitliche Begrenzung ein Leben lang wirksam. Da sich das Recht auf reproduktive Autonomie in diesem Sinn auf verantwortungsvolle Fortpflanzung richtet, ist seine Charakterisierung lediglich als Abwehrrecht unzureichend. Das ist eine moralische Besonderheit, die in der ethischen Debatte berücksichtigt werden muss.

Entscheidungen für oder gegen Pränataldiagnostik gehören in diesen besonderen moralischen Kontext. Frauen, die Pränataldiagnostik in Anspruch nehmen, wollen damit in aller Regel ihrer allgemeinen Verantwortung für das zukünftige Wohlergehen des Kindes gerecht werden. Unter bestimmten Umständen kann das aus Sicht der Schwangeren bedeuten, sich zuletzt gegen das Austragen des Ungeborenen zu entscheiden. Solche Entscheidungen werden bisher – durchaus im Wissen um das damit verbundene schwerwiegende moralische Dilemma, nicht zuletzt für die Frau selbst – von einem breiten Teil unserer Gesellschaft und auch von der Rechtsordnung respektiert. Der PraenaTest als aktuelle Entwicklung im Bereich der Pränataldiagnostik muss vor diesem Hintergrund bewertet werden.

Davon zu unterscheiden ist allerdings das künftig vielleicht auch in der Schwangerschaft an Bedeutung gewinnende Angebot von Tests, die über den Nachweis von Krankheitsmerkmalen hinausgehen. Solche Tests haben das Potenzial, das Ausmaß elterlicher Verantwortung und Verunsicherung erheblich zu steigern. Die Flut der in ihrer Wertigkeit zum Teil dubiosen Informationen könnte zu einer gravierenden Überforderung von Eltern führen. Ernst zu nehmen ist auch die Sorge, dass die Mitteilung von nicht krankheitsrelevanten Merkmalen des Ungeborenen zu einer Art Leistungs- und Verantwortungswettbewerb unter Eltern führen könnte, der soziale Ungleichheit verstärken und die Eltern-Kind-Beziehung in ein Verhältnis mit ganz spezifischen Erwartungen und entsprechenden Enttäuschungspotenzialen verwandeln könnte, vor denen Eltern wie zukünftige Kinder unter Umständen geschützt werden müssen.

Es lässt sich derzeit nur mutmaßen, wie potenzielle Eltern die angedeuteten künftigen Möglichkeiten nutzen und welche Vor- oder Nachteile sich für die betroffenen Kinder beziehungsweise die Gesellschaft daraus ergeben würden. Entsprechende Überlegungen sind spekulativ und damit wenig geeignet, spezifische Verbote zu begründen. Dennoch sollten Öffentlichkeit und Politik auf mögliche Probleme, die mit den Erkenntnissen zum Beispiel aus der Gesamtgenomsequenzierung und darauf basierenden Testverfahren verbunden sein können, vorbereitet sein. Wichtig für eine Einschätzung solcher Zukunftsszenarien und ihrer erwünschten und unerwünschten moralischen Folgen ist deshalb die in Empfehlung B7 geforderte sozial-empirische und ethische Begleitforschung unter Einbeziehung sämtlicher Betroffenengruppen in einem offenen und gleichberechtigten gesellschaftlichen Diskurs. Dabei sollten besonders auch jene Paare, die gerade Eltern geworden sind, oder die planen, Eltern zu werden, berücksichtigt werden.

Die Erhebung von Daten des Embryos oder Fetus' über unmittelbare Risiken für Erbkrankheiten oder krankheitsrelevante Mutationen hinaus wird in naher Zukunft ganz überwiegend nur bei invasiver Diagnostik (Amniozentese, Chorionzotten-Biopsie) möglich sein. Da diese Techniken aufwändig und risikobehaftet sind und von Frauen in Anspruch genommen werden, die sich ein Kind wünschen, ist eine Ausweitung der Diagnostik auf Befunde dubioser Relevanz eher unwahrscheinlich. Zu einer Bagatellisierung der Gründe für einen Schwangerschaftsabbruch wird die Entwicklung deshalb aller Voraussicht nach nicht führen, wenngleich dies zumindest als Möglichkeit ins Auge gefasst und die Zahl der Inanspruchnahmen gegebenenfalls kritisch beobachtet werden sollte.

Der PraenaTest bietet zwar einen besonders einfachen Weg, genetische Informationen über das Ungeborene zu erlangen; dennoch stellt er keine prinzipiell neuartigen oder andersartigen diagnostischen Informationen zur Verfügung. Das mit dem PraenaTest erworbene Wissen über das Ungeborene kann

derzeit ohnehin erlangt werden; seine Problematik entspricht deshalb im Wesentlichen der des Schwangerschaftskonflikts nach invasiver Pränataldiagnostik. Positiv zu berücksichtigen ist, dass diese Untersuchung für die Frau und das Ungeborene ohne Nebenwirkungen ist und dass sie eine Entscheidung über den Schwangerschaftsabbruch zu einem früheren Zeitpunkt erlaubt, wenn der Fetus noch weniger entwickelt ist. Andererseits ist auch zu berücksichtigen, dass solche Tests Frauen, die kein individuell erhöhtes Risiko haben, wegen des dann abnehmenden prädiktiven Werts und der steigenden Rate falsch positiver Befunde mit schwierigen Entscheidungssituationen konfrontieren können, ohne ihnen dafür ausreichend sichere beziehungsweise ausreichend relevante Informationen zur Verfügung zu stellen. Die Aufklärung der Schwangeren muss diesem Aspekt besonders sorgfältig Rechnung tragen.

Eine Ausweitung von nichtinvasiven Diagnoseverfahren wie des PraenaTests auf eine Vielzahl von Merkmalen, insbesondere von seltenen, ist wegen der Fehleranfälligkeit solcher Testsysteme beziehungsweise bei abnehmendem prädiktivem Wert eher unwahrscheinlich. Die Einschränkung von Grundrechten, über die in einem solchen Kontext stets nachgedacht wird, setzt jedoch realistische und hinreichend wahrscheinliche Fehlentwicklungen voraus.

Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen können wir die Empfehlungen B3. und B9. nicht mittragen. Die Empfehlung B6. ist aus unserer Sicht zu undifferenziert formuliert. Bei der Empfehlung B8. können wir die Mehrheitsmeinung nicht mittragen, zumal sie nicht deutlich zu machen vermag, worin das weitergehende Schutzkonzept bestehen soll. Ergänzend befürworten wir eine Aufhebung von § 15 Abs. 2 GenDG, der die Untersuchung auf spätmanifestierende Erkrankungen untersagt. Für die Begründung verweisen wir auf Seite 156.

**Katrin Amunts, Constanze Angerer, Frank Emmrich, Reinhard Merkel,
Herbert Mertin, Edzard Schmidt-Jortzig, Jochen Taupitz, Claudia
Wiesemann**

LITERATURVERZEICHNIS

- Alam, S. E. et al. (2012): Nutritional aspects of epigenetic inheritance. In: *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 90 (8), 989–994.
- Allison, M. (2012): Direct-to-consumer genomics reinvents itself. In: *Nature Biotechnology*, 30 (11), 1027–1029.
- Badano, J. L.; Katsanis, N. (2002): Beyond Mendel: an evolving view of human genetic disease transmission. In: *Nature Reviews Genetics*, 3 (10), 779–789.
- Bahrami, A. et al. (2012): Solid-state nanopores for biosensing with submolecular resolution. In: *Biochemical Society Transactions*, 40 (4), 624–628.
- Beier, K.; Wiesemann, C. (2010): Die Dialektik der Elternschaft im Zeitalter der Reprogenetik. Ein ethischer Dialog. In: *Deutsche Zeitschrift für Philosophie*, 58 (6), 855–871.
- Benn, P.; Cuckle, H.; Pergament, E. (2012): Non-invasive prenatal diagnosis for Down syndrome: the paradigm will shift, but slowly. In: *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 39 (2), 127–130.
- Bertram, L.; Tanzi, R. E. (2008): Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. In: *Nature Reviews Neuroscience*, 9 (10), 768–778.
- Biehl, L.; Woopen, C. (2010): Gutes hoffen dürfen ohne Schlechtes wissen zu müssen? Aufklärung zum Ersttrimester-Screening als Drahtseilakt. In: Frewer, A. et al. (Hg.): *Hoffnung und Verantwortung. Herausforderungen für die Medizin*. Würzburg, 57–82.
- Borry, P. et al. (2011): Preconceptional genetic carrier testing and the commercial offer directly-to-consumers. In: *Human Reproduction*, 26 (5), 972–977.
- Boyd, P. A. et al. (2008): Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. In: *BJOG*, 115 (6), 689–696.
- Buchanan, A. V.; Weiss, K. M.; Fullerton, S. M. (2006): Dissecting complex disease: the quest for the Philosopher's Stone? In: *International Journal of Epidemiology*, 35 (3), 562–571.
- Bundesärztekammer (Hg.) (2003): *Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen* [vom 11.12.1998, zuletzt geändert am 28.2.2003]. Online im Internet: <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/PraenatalDiagnostik.pdf> [20.3.2013].
- Bundesverband evangelische Behindertenhilfe (Hg.) (2011): *Stellungnahme zur Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) zu genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen nach § 14 in Verbindung mit § 23 Abs. 2 Nr. 1c GenDG – in der Fassung vom 28.1.2011*. Online im Internet: http://www.beb-ev.de/files/pdf/2011/2011-03-21_Stellungnahme_Gendiagnostik.pdf [12.3.2013].
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (Hg.) (2006): *Schwangerschaftserleben und Pränataldiagnostik. Repräsentative Befragung Schwangerer zum Thema Pränataldiagnostik*. Köln.

- Chapman, P. B. et al. (2011): Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. In: *The New England Journal of Medicine*, 364 (26), 2507–2516.
- Chim, S. S. C. et al. (2008): Systematic search for placental DNA-methylation markers on chromosome 21: toward a maternal plasma-based epigenetic test for fetal trisomy 21. In: *Clinical Chemistry*, 54 (3), 500–511.
- Chiu, R. W. K.; Lo, Y. M. D. (2012): Noninvasive prenatal diagnosis empowered by high-throughput sequencing. In: *Prenatal Diagnosis*, 32 (4), 401–406.
- Cook-Deegan, R. et al. (2012): The next controversy in genetic testing: clinical data as trade secrets? In: *European Journal of Human Genetics* (Online), vom 14. November 2012, DOI: 10.1038/ejhg.2012.217.
- De Ligt, J. et al. (2012): Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. In: *The New England Journal of Medicine*, 367 (20), 1921–1929.
- De Roos, B. (2013): Personalised nutrition: ready for practice? In: *Proceedings of the Nutrition Society*, 72 (1), 48–52.
- Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina et al. (Hg.) (2010): *Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention*. Halle (Saale).
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (Hg.) (2011): *Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) zu „Direct-to-Consumer“ (DTC)-Gentests*. Online im Internet: http://www.gfhev.de/de/leitlinien/LL_und_Stellungnahmen/2011_12_02_GfH-Stellungnahme_DTC-Gentests.pdf [12.3.2013].
- Deutscher Ethikrat (Hg.) (2012): *Intersexualität*. Berlin.
- Deutscher Ethikrat (Hg.) (2011): *Präimplantationsdiagnostik*. Berlin.
- Djebali, S. et al. (2012): Landscape of transcription in human cells. In: *Nature*, 489 (7414), 101–108.
- Eaton, S. B.; Konner, M.; Shostak, M. (1988): Stone agers in the fast lane: chronic degenerative diseases in evolutionary perspective. In: *The American Journal of Medicine*, 84 (4), 739–749.
- Ecker, J. R. et al. (2012): ENCODE explained. In: *Nature*, 489 (7414), 52–55.
- Fan, H. C. et al. (2012): Non-invasive prenatal measurement of the fetal genome. In: *Nature*, 487 (7407), 320–324.
- Ferguson-Smith, A. C.; Patti, M.-E. (2011): You are what your dad ate. In: *Cell Metabolism*, 13 (2), 115–117.
- Gärditz, K. F. (2012): *Gutachtliche Stellungnahme zur Zulässigkeit des Diagnostikprodukts „PraenaTest“*. Online im Internet: <http://www.behindertenbeauftragter.de/SharedDocs/Publikationen/DE/PraenaTest.pdf> [25.2.2013].
- Gemeinsamer Bundesausschuss (Hg.) (2012): *Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“)* [vom 10.12.1985, zuletzt geändert am 20.12.2012]. Online im Internet: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-678/Mu-RL_2012-12-20.pdf [20.3.2013].
- Gemeinsamer Bundesausschuss (Hg.) (2010): *Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres („Kinder-Richtlinien“)*

[vom 26.4.1976, zuletzt geändert am 16.12.2010]. Online im Internet: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-506/RL_Kinder_2010-12-16.pdf [20.3.2013].

Gendiagnostik-Kommission (Hg.) (2012a): Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG [vom 27.4.2012, zuletzt geändert am 16.11.2012]. Online im Internet: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Aufklaerung_med_Zwecke_geaendert.pdf [20.3.2013].

Gendiagnostik-Kommission (Hg.) (2012b): Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG [vom 16.11.2012]. Online im Internet: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Reihenuntersuchung.pdf [20.3.2013].

Gendiagnostik-Kommission (Hg.) (2012c): Entwurf der Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung nach § 15 Abs. 1 Satz 1 GenDG für eine Beeinträchtigung der Gesundheit des Embryos oder des Fötus während der Schwangerschaft oder nach der Geburt gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1d GenDG [vom 16.11.2012]. Online im Internet: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien-Stellungnahme/RLE_Vorgeburtliche_Untersuchung.pdf [20.3.2013].

Gendiagnostik-Kommission (Hg.) (2012d): Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG [vom 6.7.2012]. Online im Internet: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Qualitaetssicherung_genet_Analysen.pdf [20.3.2013].

Gendiagnostik-Kommission (Hg.) (2012e): Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen sowie für die Möglichkeiten, sie zu vermeiden, ihnen vorzubeugen oder sie zu behandeln gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1a GenDG [vom 17.7.2012]. Online im Internet: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Med_Bedeutung_genet_Eigenschaften.pdf [20.3.2013].

Gendiagnostik-Kommission (Hg.) (2011a): Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG [vom 1.7.2011]. Online im Internet: <http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-GenetischeBeratung.pdf> [20.3.2013].

Gendiagnostik-Kommission (Hg.) (2011b): Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) zu genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen nach § 14 in Verbindung mit § 23 Abs. 2 Nr. 1c GenDG [vom 26.7.2011]. Online im Internet: <http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-GenetischeUntersuchung.pdf> [20.3.2013].

Gerstein, M. B. et al. (2012): Architecture of the human regulatory network derived from ENCODE data. In: *Nature*, 489 (7414), 91–100.

Glasson, E. J. et al. (2002): The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. In: *Clinical Genetics*, 62 (5), 390–393.

- Gola, P. et al. (Hg.) (2012): Bundesdatenschutzgesetz. Kommentar. München.
- Goldman, J. S. et al. (2011): Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. In: *Genetics in Medicine*, 13 (6), 597–605.
- Gonzaga-Jauregui, C.; Lupski, J. R.; Gibbs, R. A. (2012): Human genome sequencing in health and disease. In: *Annual Review of Medicine*, 63, 35–61.
- Gosso, M. F. et al. (2006): The SNAP-25 gene is associated with cognitive ability: evidence from a family-based study in two independent Dutch cohorts. In: *Molecular Psychiatry*, 11 (9), 878–886.
- Grimm, T. (2011): Genetik der Legasthenie. In: *Sprache – Stimme – Gehör*, 35 (2), e58–e66.
- Gymrek, M.; McGuire, A. L.; Golan, D.; Halperin, E.; Erlich, Y. (2013): Identifying personal genomes by surname inference. In: *Science*, 339 (6117), 321–324.
- Haack, T. B. et al. (2010): Exome sequencing identifies ACAD9 mutations as a cause of complex I deficiency. In: *Nature Genetics*, 42 (12), 1131–1134.
- Heyen, N. B. (2012): Gendiagnostik als Therapie. Die Behandlung von Unsicherheit in der prädiktiven genetischen Beratung. Frankfurt am Main.
- Hill, M. et al. (2012): Uses of cell free fetal DNA in maternal circulation. In: *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 26 (5), 639–654.
- Hoheisel, J. (2012): Vortrag bei der Anhörung „Möglichkeiten und Grenzen prädiktiver genetischer Diagnostik multifaktorieller Erkrankungen“ des Deutschen Ethikrates am 3. Mai 2012 in Berlin. Online im Internet: <http://www.ethikrat.org/dateien/audio/anhoerung-03-05-2012-hoheisel.mp3> [12.3.2013].
- Hufen, F. (2013): Zur verfassungsrechtlichen Beurteilung frühzeitiger pränataler Diagnostik. Dargestellt am Beispiel des Diagnoseprodukts PraenaTest. Unveröffentlichtes Gutachten im Auftrag der Firma LifeCodexx AG.
- Huster, S. (2012): Kostenübernahme genetischer Untersuchungen zur genetischen Diagnostik von Krankheiten und zur Therapieplanung (sog. Companion Diagnostics) durch die GKV. Gutachten im Auftrag des Deutschen Ethikrates. Online im Internet: <http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/huster-gutachten-gendiagnostik.pdf> [11.3.2013].
- International Human Genome Sequencing Consortium (2001): Initial sequencing and analysis of the human genome. In: *Nature*, 409 (6822), 860–921.
- Kajiwaru, K.; Berson, E. L.; Dryja, T. P. (1994): Digenic retinitis pigmentosa due to mutations at the unlinked peripherin/RDS and ROM1 loci. In: *Science*, 264 (5165), 1604–1608.
- Katsanis, N. (2004): The oligogenic properties of Bardet-Biedl syndrome. In: *Human Molecular Genetics*, 13 (Review 1), R65–R71.
- Kavanagh, D. et al. (2010): Current and emerging techniques of fetal cell separation from maternal blood. In: *Journal of Chromatography B*, 878 (22), 1905–1911.
- Kern, B.-R. (Hg.) (2012): Gendiagnostikgesetz. Kommentar. München.
- Kingsmore, S. (2012): Comprehensive carrier screening and molecular diagnostic testing for recessive childhood diseases. In: *PLoS Currents* (Online), vom 2. Mai 2012 [zuletzt geändert am 8. Mai 2012], DOI: 10.1371/4f9877ab8ffag.

- Kitzman, J. O. et al. (2012): Noninvasive whole-genome sequencing of a human fetus. In: *Science Translational Medicine*, 4 (137), 137ra76.
- Kollek, R.; Lemke, T. (2008): *Der medizinische Blick in die Zukunft. Gesellschaftliche Implikationen prädiktiver Gentests*. Frankfurt am Main.
- Ku, C. S. et al. (2010): The pursuit of genome-wide association studies. In: *Journal of Human Genetics*, 55 (4), 195–206.
- Lam, K.-W. G. et al. (2012): Noninvasive prenatal diagnosis of monogenic diseases by targeted massively parallel sequencing of maternal plasma: application to beta-thalassemia. In: *Clinical Chemistry*, 58 (10), 1467–1475.
- Li, X. et al. (2012): Long noncoding RNAs: Insights from biological features and functions to diseases. In: *Medicinal Research Reviews (Online)*, vom 8. Februar 2012, DOI: 10.1002/med.21254.
- Luan, B.; Stolovitzky, G.; Martyna, G. (2012): Slowing and controlling the translocation of DNA in a solid-state nanopore. In: *Nanoscale*, 4 (4), 1068–1077.
- Maher, B. (2008): The case of the missing heritability. In: *Nature*, 456 (7218), 18–21.
- Mand, C. et al. (2012): Predictive genetic testing in minors for late-onset conditions: a chronological and analytical review of the ethical arguments. In: *Journal of Medical Ethics*, 38 (9), 519–524.
- Manolio, T. A. (2010): Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. In: *The New England Journal of Medicine*, 363 (2), 166–176.
- Mardis, E. R. (2010): The \$1,000 genome, the \$100,000 analysis? In: *Genome Medicine*, 2 (11): 84.
- Marteau, T. M. et al. (2010): Effects of communicating DNA-based disease risk estimates on risk-reducing behaviours. In: *The Cochrane Library (Online)*, vom 6. Oktober 2010, DOI: 10.1002/14651858.CD007275.pub2.
- Maunz, T.; Dürig, G. (2012): *Grundgesetz. Kommentar*. München.
- Merz, E. et al. (2012): Aktualisierte Qualitätsanforderungen an die weiterführende differenzierte Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik (= DEGUM-Stufe II) im Zeitraum von 18 + 0 bis 21 + 6 Schwangerschaftswochen. In: *Ultraschall in der Medizin*, 33 (6), 593–596.
- Merz, E. et al. (2004): DEGUM-Stufe-III-Empfehlung zur „weiterführenden“ sonographischen Untersuchung (= DEGUM-Stufe II) im Zeitraum 11 – 14 Schwangerschaftswochen. In: *Ultraschall in der Medizin*, 25 (4), 299–301.
- Müller, G. (2012): Vortrag bei der Anhörung „Möglichkeiten und Grenzen prädiktiver genetischer Diagnostik multifaktorieller Erkrankungen“ des Deutschen Ethikrates am 3. Mai 2012 in Berlin. Online im Internet: <http://www.ethikrat.org/dateien/audio/anhoerung-03-05-2012-mueller.mp3> [12.3.2013].
- Natoli, J. L. et al. (2012): Prenatal diagnosis of Down syndrome: a systematic review of termination rates (1995-2011). In: *Prenatal Diagnosis*, 32 (2), 142–153.
- Neph, S. et al. (2012): An expansive human regulatory lexicon encoded in transcription factor footprints. In: *Nature*, 489 (7414), 83–90.
- Neveling, K.; Hoischen, A. (2012): Exom-Sequenzierung zur Identifizierung von Krankheitsgenen. In: *Medizinische Genetik*, 24 (1), 4–11.
- Nielsen, D. E.; El-Sohehy, A. (2012): A randomized trial of genetic information for personalized nutrition. In: *Genes and Nutrition*, 7 (4), 559–566.

- Nuffield Council on Bioethics (Hg.) (2010): Medical profiling and online medicine: the ethics of ‚personalised healthcare‘ in a consumer age. London.
- Pearson, T.; Monolio, T. (2008): How to interpret a genome-wide association study. In: JAMA, 299 (11), 1335–1344.
- Prütting, D. (Hg.) (2012): Fachanwaltskommentar Medizinrecht. Köln.
- Rauch, A. et al. (2012): Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. In: The Lancet, 380 (9854), 1674–1682.
- Rederstorff, M.; Hüttenhofer, A. (2010): Small non-coding RNAs in disease development and host-pathogen interactions. In: Current Opinion in Molecular Therapeutics, 12 (6), 684–694.
- Roberts, N. J. et al. (2012): The predictive capacity of personal genome sequencing. In: Science Translational Medicine, 4 (133), 133ra58.
- Rosenau, H. (2011): Relevante Fragestellungen des GenDG und Aufgaben der Gendiagnostik Kommission (GEKO). In: Duttge, G.; Engel, W.; Zoll, B. (Hg.): Das Gendiagnostikgesetz im Spannungsfeld von Humangenetik und Recht. Göttingen, 69–90.
- Schröder, P. (2004): Gendiagnostische Gerechtigkeit. Eine ethische Studie über die Herausforderungen postnataler genetischer Prädiktion. Münster.
- Srinivasan, A. et al. (2013): Noninvasive detection of fetal subchromosome abnormalities via deep sequencing of maternal plasma. In: AJHG, 92 (2), 167–176.
- Tabor, A.; Alfirevic, Z. (2010): Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. In: Fetal Diagnosis and Therapy, 27 (1), 1–7.
- Taupitz, J. (2013): Genetische Untersuchungen zur Klärung der Abstammung. In: Medizinrecht, 31 (1), 1–6.
- Taupitz, J. (2009): Bindungswirkung von Standards im Gesundheitswesen. In: Möllers, T. M. J. (Hg.): Geltung und Faktizität von Standards. Baden-Baden, 63–106.
- The 1000 Genomes Project Consortium (2012): An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. In: Nature, 491 (7422), 56–65.
- The ENCODE Project Consortium (2012): An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. In: Nature, 489 (7414), 57–74.
- Thurman, R. E. et al. (2012): The accessible chromatin landscape of the human genome. In: Nature, 489 (7414), 75–82.
- Tong, Y. K. et al. (2010): Noninvasive prenatal detection of trisomy 21 by an epigenetic-genetic chromosome-dosage approach. In: Clinical Chemistry, 56 (1), 90–98.
- Wallace, H. (2012): ‚Phantom Heritability‘ Indicates Poor Predictive Value of Gene Tests. Online im Internet: <http://independentsciencenews.org/health/phantom-heritability-indicates-poor-predictive-value-of-gene-tests> [12.3.2013].
- Winkler, M. (2011): Die Gendiagnostik-Kommission und der Vorbehalt des Gesetzes. In: Neue Juristische Wochenschrift, 64 (13), 889–892.
- Wooßen, C. (2000): Das genetische Orakel – oder was darf der Mensch von seinem Entwurf verwerfen? In: Medizinische Genetik, 12 (3), 359–364.
- Zuk, O. et al. (2012): The mystery of missing heritability: genetic interactions create phantom heritability. In: PNAS, 109 (4), 1193–1198.

ABKÜRZUNGEN

A	Adenin
ABl.	Amtsblatt
ApoE	Apolipoprotein E
Az.	Aktenzeichen
BAnz	Bundesanzeiger
BDSG	Bundesdatenschutzgesetz
BGBI.	Bundesgesetzblatt
BGH	Bundesgerichtshof
BRCA	breast cancer (Brustkrebs)
BVerfG	Bundesverfassungsgericht
BVerfGE	Entscheidungen des Bundesverfassungsgerichts
C	Cytosin
cDNA	complementary DNA (komplementäre DNA)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CNV	copy number variants (Kopienzahlvariationen)
DIN	Deutsches Institut für Normung
DNA	deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DTC	Direct-to-Consumer
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ENCODE	ENCyclopedia Of DNA Elements
ESchG	Embryonenschutzgesetz
EU	Europäische Union
G	Guanin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GG	Grundgesetz
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
IVD	In-vitro-Diagnostika
LRS	Lese-Rechtschreib-Schwäche
MPG	Medizinproduktegesetz
MPKPV	Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten

MPV	Medizinprodukte-Verordnung
mRNA	messenger RNA (Boten-RNA)
nc-RNA	non-coding RNA (nicht codierende RNA)
NIPD	Nichtinvasive pränatale Gendiagnostik
NJW	Neue Juristische Wochenschrift
p. c.	post conceptionem (nach der Befruchtung)
PCR	polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PID	Präimplantationsdiagnostik
PND	Pränataldiagnostik
Rh-Faktor	Rhesus-Faktor
RNA	ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
SGB	Sozialgesetzbuch
SNP	single nucleotide polymorphism (Einzelnukleotid-Polymorphismen)
StGB	Strafgesetzbuch
T	Thymin
U	Uracil
UNESCO	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization

GLOSSAR

Algorithmus	Eine exakte Arbeitsanleitung, die der Lösung eines Problems oder einer Klasse von Problemen dient und eindeutige Anweisungen enthält, die so präzise sind, dass sie von Computern ausgeführt werden können
Allel	Genvariante; Ausprägung eines Gens an einem bestimmten Genort; unterschiedliche Allele tragen zur genetischen Variabilität einer Population bei
Alzheimer-Demenz	Degenerative Hirnerkrankung, die mit Gedächtnisstörungen einsetzt und zu Demenz führt
Amniozentese	Fruchtwasserentnahme; invasives Untersuchungsverfahren im Rahmen der Pränataldiagnostik
Aneuploidie	Numerische Chromosomenstörung; Abweichung von der regulären Anzahl der Chromosomen Partielle Aneuploidie: Aneuploidie, bei der nur ein Teil des Chromosoms betroffen ist
Anlageträgertest	Untersuchung, bei der der genetische Status einzelner gesunder Menschen analysiert wird, um zu ermitteln, ob die Person Träger einer rezessiven Erbkrankheit ist
Assemblierung	Bioinformatische Zusammenfügung von DNA-Sequenzbruchstücken
Assoziation	Eine statistisch gesicherte Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp
Autosomal rezessiver Erbgang	Erbgang von autosomalen Genen, bei dem das zugehörige Merkmal nur dann zur Ausprägung kommt, wenn eine Mutation auf beiden homologen Autosomen vorliegt
Autosomen	Autosomen sind die Chromosomen, die keine Geschlechtschromosomen sind, also die Chromosomen 1 bis 22; jede Zelle besitzt zwei Kopien jedes autosomalen Chromosoms
Basenpaar	In der DNA-Doppelhelix werden die Basen Adenin und Thymin beziehungsweise Cytosin und Guanin über Wasserstoffbrücken miteinander gepaart; die durch diese Wechselwirkung zusammengehaltenen Basen bezeichnet man als Basenpaar
Beta-Thalassämie	Autosomal rezessiv vererbte Blutkrankheit, bei der die Hämoglobinsynthese gestört ist
Bioinformatik	Biologie und Informationstechnologie umfassende Disziplin, die mithilfe von Computern biologische Daten erfasst, speichert, bearbeitet, auswertet und zur Verfügung stellt

Biomarker	Biologische Substanzen, die als Indikatoren für bestimmte biologische Prozesse dienen; mithilfe von Biomarkern können unter anderem die zelluläre oder chemische Aktivität eines Gewebes, einer Krankheiten oder einer Mutation im Erbgut erkannt werden
Biopsie	Entnahme von Gewebeprobe(n) aus dem lebenden Körper zu diagnostischen Zwecken
BRCA1/BRCA2	Tumorsuppressorgene deren Mutation die Wahrscheinlichkeit von Brustkrebs, Eierstockkrebs und anderen Krebsarten erhöht
CFTR-Gen	Verschiedene Mutationen dieses Gens können das Krankheitsbild der Mukoviszidose (zystische Fibrose) verursachen
Chorionzotten-Biopsie	Entnahme einiger Chorionzotten (Bestandteile der Plazenta); eingesetzt als invasives Untersuchungsverfahren im Rahmen der Pränataldiagnostik
Chromosomen	Träger der Erbinformationen; Chromosomen bestehen aus DNA und assoziierten Proteinen; auf ihnen sind die Gene lokalisiert; der Mensch besitzt 23 Chromosomenpaare
Chromosomen-anomalie	Strukturelle oder zahlenmäßige Veränderung des Chromosomensatzes; unterscheidbar in balancierte Anomalien (die Gesamtmenge des Erbgutes ist unverändert) und unbalancierte Anomalien (Vermehrung oder Reduktion der Gesamtmenge des Erbgutes)
Companion diagnostics	Genetische Untersuchung zur Therapieplanung und -begleitung
Deletion	Verlust eines oder mehrerer Nukleotidpaare
De-novo-Mutation	Mutation, die nicht von den Eltern vererbt wird, sondern beim Betroffenen neu auftritt
Diabetes Typ 2	Multifaktoriell bedingte Stoffwechselerkrankung („Zuckerkrankheit“)
Diploid	Doppelt, bezogen auf den Chromosomensatz
Direct-to-Consumer-Test	Direct-to-Consumer-Tests werden frei verkäuflich von Unternehmen – meist über das Internet – im Prinzip der ganzen Bevölkerung direkt angeboten. Sie können vom Kunden ohne Veranlassung durch einen Arzt in der Regel direkt beim Anbieter bestellt und die Testergebnisse vom Kunden selbst bei dem Unternehmen abgerufen oder erfragt werden.
DNA	Desoxyribonukleinsäure; Biomolekül; Träger der Erbinformationen

DNA-Chips	System zur gleichzeitigen Analyse mehrerer DNA-Sequenzen auf einer Trägeroberfläche (Chip); die Chipoberfläche enthält viele Punkte mit jeweils kleinsten Mengen bekannter DNA, die komplementäre DNA-Sequenzen aus der zu untersuchenden Probe binden und somit deren Nachweis in der Probe erlauben
DNA-Sequenz	Reihenfolge der vier Grundbausteine (Adenin, Cytosin, Guanin, Thymin) in der DNA
Dominanter Erbgang	Erbgang, bei dem Merkmale im Kind bereits dann zur Ausprägung kommen, wenn sie nur auf einem der beiden homologen Chromosomen vorliegen
Down-Syndrom	Siehe Trisomie 21
Einzelnukleotid-Polymorphismus	Genetische Variationen mit Veränderungen einzelner Nukleotide der DNA, die als Marker für bestimmte Krankheiten eingesetzt werden können (engl. <i>single nucleotide polymorphism</i>)
Embryo	Der sich aus einer befruchteten, entwicklungsfähigen Eizelle entwickelnde Organismus bis zum Abschluss der Organbildung (Ende der 8. Schwangerschaftswoche p. c.)
Enzym	Proteinmolekül, das biochemische Reaktionen im Stoffwechsel bewirkt und beschleunigt (katalytische Wirkung)
Epigenetik	Molekulare Mechanismen, die ohne Veränderung der DNA-Sequenz die Aktivität der genetischen Information beeinflussen (z. B. Methylierungen von DNA-Bausteinen)
Epigenom	Gesamtheit der epigenetischen Modifikationen eines bestimmten Zelltyps
Ersttrimester-Screening	Im ersten Trimenon der Schwangerschaft angebotene pränatale Bestimmung von zwei biochemischen Laborwerten aus dem Blut der Frau sowie der mit Ultraschall messbaren Nackentransparenz des Ungeborenen; dient der Ermittlung einer Wahrscheinlichkeit für das mögliche Vorliegen einer Chromosomenstörung beim Ungeborenen
Exom	Gesamtheit der codierenden DNA-Abschnitte (Exons) eines Organismus
Exomsequenzierung	Bestimmung aller codierenden DNA-Abschnitte (Exons) im Genom
Exon	Codierende DNA-Abschnitte in einem Gen
Expressivität	Ausprägungsstärke eines Phänotyps bei gleichem Genotyp; von variabler Expressivität spricht man, wenn zwar alle Träger eines Genotyps den Phänotyp aufweisen, jedoch in unterschiedlicher Ausprägung, sodass beispielsweise der Schweregrad einer Krankheit variiert

Falsch negativ	Das Ergebnis einer Untersuchung bezeichnet man als falsch negativ, wenn Personen, die Träger des getesteten Merkmals sind, fälschlich nicht als solche erkannt werden.
Falsch positiv	Das Ergebnis einer Untersuchung bezeichnet man als falsch positiv, wenn Personen, die keine Träger des getesteten Merkmals sind, fälschlich als solche erkannt werden.
Fetus	Der sich im Körper der Frau entwickelnde menschliche Organismus nach Abschluss der Organbildung (ab der 9. Schwangerschaftswoche p. c.)
Gen	DNA-Abschnitt, der den Code für ein funktionelles Produkt enthält, beispielsweise für ein bestimmtes Protein
Genaktivität	Die Gene, die zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer Zelle tatsächlich abgelesen und in Genprodukte umgewandelt werden
Genetik	Vererbungslehre; Teilgebiet der Biologie; befasst sich mit der Grundlage der Vererbung, also mit der Weitergabe von Erbanlagen entweder an die nächste Generation einzelner Zellen oder an einen neuen Organismus
Genetische Analyse	Verfahren, welches die Feststellung genetischer Eigenschaften eines Objekts (Zelle, Gewebe, Organismus) zum Ziel hat
Genetische Daten	Informationen über die genetische Ausstattung eines Organismus, die mithilfe einer genetischen Analyse erhoben wurden
Genetische Disposition	Genetische Anfälligkeit für die Ausbildung eines genetisch mitbedingten Merkmals, zum Beispiel einer Erkrankung
Genetische Untersuchung	Analyse von Genen oder Genprodukten zu einem bestimmten Zweck (§ 3 Nr. 1 GenDG)
Genetischer Befund	Das Ergebnis einer Untersuchung, das Aufschluss über eine bestimmte genetische Ausstattung der untersuchten Person gibt
Genexpression	Übersetzung der genetischen Information in RNA und weiter in Proteine
Genom	Gesamtheit der genetischen Informationen einer Zelle
Genomweite Chipanalysen	Hierbei wird mithilfe von DNA-Chips eine potenziell sehr große Anzahl von Genvarianten gleichzeitig untersucht
Genort	Bezeichnet die genaue Lage eines Gens oder eines Genbestandteils im Genom (lat. <i>locus</i>)
Genotyp	Bezeichnet je nach Perspektive die Gesamtheit der Erbanlagen bei Betrachtung eines ganzen Organismus oder auch lokalisiert einzelne Genabschnitte im Genom

Genprodukt	Die durch die Expression eines Gens entstehende RNA und Proteine
Genregulation	Die sowohl von der Zelle selbst (endogen) als auch durch äußere Einflüsse (exogen) verursachte Steuerung der Aktivität von Genen
Genvariante	Siehe Allel
Gesamtgenomsequenzierung	Untersuchung mit dem Ziel der Aufklärung der „Textfolge“ des gesamten Genoms, also die haploide Nukleotidabfolge in allen 46 Chromosomen
Haploid	Einfach, bezogen auf den Chromosomensatz
Haplotypen	Abkürzung für „haploider Genotyp“; bezeichnet eine Reihe von Allelen an einer bestimmten Stelle eines Chromosoms, die gemeinsam (durch Kopplung) vererbt werden; sie können durch bestimmte SNP-Muster auf einem Chromosom identifiziert und charakterisiert werden
Heritabilität	Maß, das die Erbllichkeit von Eigenschaften angibt
Heterozygot	Wenn ein Gen auf den beiden homologen Chromosomen in unterschiedlichen Varianten vorliegt
Heterozygotentest	Siehe Anlagetragertest
Homolog	Einander entsprechend, hier: Chromosomen mit weitgehend identischer Genstruktur, von denen eines von der Mutter und das andere vom Vater stammt
Homozygot	Wenn die zwei Kopien eines Gens auf den beiden homologen Chromosomen in identischer Ausführung vorliegen
Huntington-Krankheit	Dominant vererbte neurologische Erkrankung, die neben schweren Bewegungsstörungen auch zum geistigen Abbau führt; sie bricht meist im mittleren Lebensalter aus, ist unheilbar und verläuft tödlich
Hybridisierung	Hier verwendet als Bezeichnung für eine molekulargenetische Technik, bei der an einen DNA- oder RNA-Einzelstrang der komplementäre Einzelstrang DNA beziehungsweise RNA angelagert wird; diese Bindung kann durch bestimmte Markierungen nachgewiesen werden
In vitro	Außerhalb des lebenden Organismus (lat. „in der Glasschale“)
Insertion	Genmutation, bei der ein oder mehrere Nukleotidpaare in das Genom eingefügt werden
Intron	Nicht codierende DNA-Abschnitte in einem Gen
In-vitro-Fertilisation	Methode der künstlichen Befruchtung
Inzidenz	Anzahl von Neuerkrankungen in einer definierten Bevölkerungsgruppe innerhalb eines bestimmten Zeitraums

Keimbahnmutation	Zufällige Änderung der genetischen Information bei der Bildung einer Keimzelle, die über die Keimbahn an die nächste Generation weitergegeben werden kann
Keimzellen	Sammelbegriff für Ei- und Samenzellen (auch als Gameten bezeichnet)
Koinzidenz	In der Genetik verwendet für die zufällige Korrelation zwischen einer einzelnen bestimmten Genvariante (Allel) und einem speziellen phänotypischen Merkmal nur zufällig vorliegt
Kontrollgen	Gen, das über seine Genprodukte die Genaktivitäten steuert
Kopienzahlvariationen	Individuelle Unterschiede in der Anzahl von Wiederholungen gewisser Sequenzabschnitte an bestimmten Orten im Genom (engl. <i>copy number variants</i>)
Letal	Zum Tod führend; Veränderungen des Erbguts werden als letal bezeichnet, wenn sie zu Fehlgeburten führen
Locus-Heterogenität	Liegt vor, wenn ein gleicher (oder ähnlicher) Phänotyp durch Mutationen auf verschiedenen Genorten (lat. <i>locus</i>) verursacht oder mitverursacht sein kann
Marfan-Syndrom	Autosomal dominant vererbte fehlerhafte Struktur des Bindegewebes des Körpers, mit je nach Fall geringfügigen bis schweren Symptomen der Stabilität von Körperorganen
Medizinische Indikation	Bezeichnet den Grund, der die Anwendung eines bestimmten diagnostischen oder therapeutischen Verfahrens hinreichend medizinisch rechtfertigt, mithin indiziert; eine medizinische Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch liegt dann vor, wenn eine Gefahr für das Leben oder die Gesundheit der Mutter befürchtet wird
Metabolisches Syndrom	Multifaktoriell bedingte Erkrankung, bei der die vier Stoffwechselstörungen erhöhte Blutfettwerte, Bluthochdruck, erhöhter Blutzucker und Übergewicht gleichzeitig auftreten
Methylierung	Anfügen einer Methylgruppe an die DNA, die deren Lesbarkeit beeinflussen kann
Microarray	Siehe DNA-Chips
Molekulargenetische Analyse	Untersuchungsverfahren, das der Ermittlung von Details der Nukleotidsequenz einer DNA oder RNA oder der Aminosäuresequenz eines Proteins dient
Monogen	Ausbildung eines Merkmals, wenn sie auf den Einfluss eines einzelnen Gens zurückzuführen ist
Monosomie	Chromosomenstörung, bei der nur eines der zwei homologen Chromosomen im Genom vorliegt

mRNA	Auch Boten-RNA genannt (engl. <i>messenger RNA</i>); primäres Ablesungsprodukt der DNA, das als Zwischenstation für die Proteinsynthese dient
Mukoviszidose (zystische Fibrose)	Autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, die zu einer Fehlfunktion exokriner Drüsen führt und dadurch Funktionsstörungen in verschiedenen Organen verursachen kann
Multifaktoriell bedingte Krankheiten	Krankheiten, zu deren Auslösung es neben erblich bedingten Faktoren auch zusätzlicher Faktoren der Umwelt und/oder der Lebensführung bedarf
Muskeldystrophie Duchenne	X-chromosomal rezessiv vererbte, meist tödlich verlaufende Erkrankung, die zu Muskelschwäche und Muskelschwund führt
Mutation	Zufällige Änderung der genetischen Information an einem Genort
Nebenbefund	Aus Überschussinformationen generierter, über den medizinischen Zweck einer konkretem genetischen Untersuchung hinausgehender Befund
Neonatal	Neugeborenen; Zeit unmittelbar nach der Geburt bis zum 28. Lebenstag eines Menschen
Neugeborenen-Screening	Reihenuntersuchung auf bestimmte genetische Merkmale bei Neugeborenen
Next generation sequencing	Hochdurchsatz-Methoden der DNA-Sequenzierung
Nichtinvasive pränatale Genodiagnostik	Vorgeburtliche Untersuchungen, die nicht in den Körper der Mutter oder des Kindes eingreifen
Nukleotide	Grundbausteine der Nukleinsäuren DNA und RNA
Numerische Chromosomenstörung	Siehe Aneuploidie
Nutrigenomik	Einfluss genetischer Faktoren auf die Verwertung von Nahrungsmitteln
Oligogen	Merkmal, das durch einige wenige Gene verursacht wird
Oligonukleotid	Ein DNA- oder RNA-Molekül, das aus wenigen Nukleotiden aufgebaut ist; wird bei molekularbiologischen Untersuchungen häufig zum Auffinden einer komplementären DNA- oder RNA-Sequenz verwendet
Oligonukleotid-Hybridisierung	Gentechnisches Verfahren, das in einer Zell- oder Gewebeprobe den Nachweis eines in seiner Sequenz bekannten kurzen DNA-Bruchstücks ermöglicht
Onkogene	Krebsfördernde Gene

Panel-Diagnostik	Analyseverfahren, bei dem nach einer potenziell sehr großen Anzahl von verschiedenen Genvarianten an beliebig zahlreichen, aber stets vorgegebenen Genorten gesucht wird
Pathogen	Krankheiten hervorrufend
Penetranz	Bezeichnet den Prozentsatz von Trägern eines bestimmten Genotyps, die auch tatsächlich den mit dem Genotyp assoziierten Phänotyp aufweisen; verminderte Penetranz: Bezieht sich auf die Intensität der Ausprägung bestimmter genetisch verursachter Merkmale zwischen verschiedenen Individuen, wobei ein Teil der Individuen des gleichen Genotyps die erwartete Merkmalsform nicht zeigt
Personalisierte Medizin	Konzept zur Differenzierung von Patientenkollektiven zum Zwecke differenzierter Therapie, die eine für alle Patienten gleich angebotene allgemeine Standardtherapie ersetzen soll, wobei sich die Diagnose und Therapie an genetischen und nicht genetischen Biomarkern ausrichtet
Phänotyp	Ist das auf der genetischen Grundlage durch epigenetische Prozesse gebildete gesamte Erscheinungsbild des Menschen; gekennzeichnet durch anatomische, physiologische, biochemische und psychische Merkmale; als Phänotyp kann man im genetischen Kontext auch einzelne Eigenschaften (z. B. Augenfarbe) charakterisieren
Pharmakogenetik	Medizinisch-genetische Analyse, die sich auf die Feststellung von Genvarianten in Genen richtet, die für die Wirkung oder den Abbau von Medikamenten zuständig sind
Phenylketonurie	Häufigste autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, die zu schweren geistigen Entwicklungsstörungen führen kann
Polygen	Bestimmung des Phänotyps durch mehrere Gene
Polymerase-Kettenreaktion	Methode, mit deren Hilfe einzelne DNA-Fragmente vervielfältigt und so der Analyse zugänglich werden (engl. <i>polymerase chain reaction</i>)
Polymorphismus	Das Auftreten von zwei oder mehreren Allelen an einem Genort in einer Population
Polysomie	Chromosomenstörung, bei der für ein bestimmtes Chromosom im Genom mehr als zwei Kopien vorliegen
Prädiktive genetische Diagnostik	Genetische Untersuchung mit dem Ziel der Abklärung einer erst zukünftig auftretenden Erkrankung oder gesundheitlichen Störung oder einer Anlageträgerschaft für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen bei Nachkommen,

PraenaTest	Von der Firma Lifecodexx angebotener Test, bei dem Bruchstücke fetaler DNA aus dem mütterlichen Blut untersucht werden
Präimplantationsdiagnostik	Verfahren zur genetischen Untersuchung künstlich erzeugter Embryonen noch vor der Übertragung in den Uterus
Präkonzeptionell	Vor der Befruchtung
Pränataldiagnostik	Medizinische Untersuchungen des Ungeborenen während der Schwangerschaft, auch um Erkrankungen oder Schädigungen des ungeborenen Kindes erkennen zu können
Prävalenz	Häufigkeit einer Erkrankung in einer bestimmten Bevölkerungsgruppe zu einem bestimmten Zeitpunkt; relativer Anteil der Merkmalsträger in der Stichprobe
Prognostische Diagnostik	Vorhersagend über den zu erwartenden Krankheitsverlauf
Proteomik	Erforschung der Gesamtheit der in einer Zelle, einem Gewebe oder einem Organismus zu einem bestimmten Zeitpunkt vorliegenden Proteine
Punktmutation	Genmutation, bei der ein Nukleotid und sein Partner im komplementären DNA-Strang durch ein anderes Nukleotidpaar ersetzt werden
Retinitis pigmentosa	Erkrankung der Netzhaut, die durch Mutationen an verschiedenen Genorten verursacht werden kann; führt zu Nachtblindheit, grauem Star und anderen Sehbehinderungen
Rezessiv	Erbgang, bei dem Merkmale nur dann zur Ausprägung kommen, wenn sie auf beiden homologen Chromosomen vorliegen
RNA	Ribonukleinsäure; dient in der menschlichen Zelle als Informationsträger bei der Umsetzung genetischer Informationen in ein Protein
Screening	(1) Bezeichnung für eine Untersuchung, die als Reihenuntersuchung systematisch der gesamten Bevölkerung oder bestimmten Personengruppen in der gesamten Bevölkerung angeboten wird, ohne dass bei der jeweiligen betroffenen Person notwendigerweise Grund zu der Annahme besteht, sie habe diejenigen Eigenschaften, deren Vorhandensein mit der Untersuchung geklärt werden soll (2) Umfassende Untersuchung eines einzelnen Menschen zur Identifizierung potenziell relevanter Merkmale bei unspezifischen Symptomen oder unspezifischem Risiko

Sensitivität	Maß für die technische Güte eines Tests; ein genetischer Test ist zu 100 Prozent sensitiv, wenn er jeden Merkmalsträger erfasst
Sequenzierung	Bestimmung der Reihenfolge der vier Grundbausteine (Adenin, Cytosin, Guanin, Thymin) der DNA
Somatische Mutation	Mutation, die eine Körperzelle (somatische Zellen) betrifft
Spätmanifestierende Erkrankung	Erkrankung, die erst im Erwachsenenalter ausbricht
Spezifität	Maß für die technische Güte eines Tests; ein genetischer Test ist zu 100 Prozent spezifisch, wenn er nur Merkmalsträger und keinen Nicht-Merkmalsträger anzeigt
Syndrom	In der Medizin eine Bezeichnung für eine Gruppe von zusammenhängenden Krankheitszeichen (Symptomen), die charakteristisch für ein Krankheitsbild sind und deren Entstehung unbekannt ist
Systembiologie	neue Forschungsrichtung, die mithilfe der Bioinformatik versucht, umfangreiche Datenmengen aus verschiedenen biologischen Ebenen zu verknüpfen und genetische Informationen somit kontextgebunden zu analysieren, um den biologischen Organismus in der Gesamtheit zu beschreiben
Transkription	Umschreibung des 4-Buchstaben-Text der DNA in einen 4-Buchstaben-Text der RNA zwecks Herstellung eines Proteinmoleküls; auf sie folgt die Translation
Transkriptom	Gesamtheit der RNA-Moleküle, also aller von DNA in RNA umgeschriebenen Gene einer Zelle oder eines Gewebes zu einem bestimmten Zeitpunkt
Translation	Prozess der Umschreibung des 4-Buchstaben-Textes der RNA in ein 20-Buchstaben-Alphabet von Proteinbausteinen (Aminosäuren) für die Herstellung eines Proteinmoleküls; sie folgt bei der Genexpression auf die Transkription
Translokation	Verlagerung eines chromosomalen Segments auf ein anderes (nicht homologes) Chromosom
Trimenon	Erstes Schwangerschaftstrimester; medizinisch als der Zeitraum der ersten 12 Wochen ab dem ersten Tag der letzten Monatsblutung definiert
Triple-Test	Pränatale Untersuchungsmethode, mit der anhand des Hormonspiegels des mütterlichen Blutes versucht wird, Rückschlüsse auf Erkrankungen und Behinderungen des Kindes zu ziehen
Trisomie	Vorliegen eines bestimmten Chromosoms in dreifacher statt in doppelter Form

Trisomie 13: Numerische Chromosomenstörung, bei der das 13. Chromosom in dreifacher Ausführung vorhanden ist, was zu einer schweren Entwicklungsstörung mit schweren Organfehlbildungen und einer geringen Lebenserwartung führt

Trisomie 18: Numerische Chromosomenstörung, bei der das 18. Chromosom in dreifacher Ausführung vorhanden ist, was zu einer schweren Entwicklungsstörung mit vielfältigen körperlichen Besonderheiten und einer Sterblichkeit in den ersten Jahren nach der Geburt führt

Trisomie 21 (auch: Down-Syndrom): Numerische Chromosomenstörung, bei der das 21. Chromosom in dreifacher Ausführung vorhanden ist

Tumorsuppressor-gene	Krebshemmende Gene, deren Genprodukte die Entstehung von Tumoren, durch Unterdrückung unkontrollierter Teilung genomisch geschädigter Zellen, verhindern können; Mutationen in diesen Genen führen zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Tumorbildung
Überschuss-information	Bei einer genetischen Analyse anfallende Informationen, die für die konkrete Fragestellung der Untersuchung nicht benötigt werden oder unerwartet oder unerwünscht anfallen.
X-chromosomaler Erbgang	Erbgang, bei dem das Merkmal auf dem X-Chromosom liegt, also geschlechtsgebunden vererbt wird

Die Mitglieder des Deutschen Ethikrates

Prof. Dr. med. Christiane Woopen (Vorsitzende)
Wolf-Michael Catenhusen, Staatssekretär a. D. (Stellv. Vorsitzender)
Prof. Dr. theol. Peter Dabrock (Stellv. Vorsitzender)
Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz (Stellv. Vorsitzender)

Prof. Dr. med. Katrin Amunts
Constanze Angerer, Präsidentin a. D. des Landgerichts München I
Prof. Dr. med. Frank Emmrich
Dr. med. Christiane Fischer
Prof. Dr. phil. habil. Dr. phil. h. c. lic.phil. Carl Friedrich Gethmann
Prof. Dr. med. Dr. phil. Thomas Heinemann
Prof. Dr. iur. Wolfram Höfling
Prof. Dr. theol. Dr. h. c. Wolfgang Huber, Bischof a. D.
Dr. (TR) Dr. phil. İlhan İlkilic
Prof. Dr. med. Leo Latasch
Weihbischof Dr. theol. Dr. rer. pol. Anton Losinger
Prof. Dr. iur. Reinhard Merkel
Herbert Mertin, Justizminister a. D. des Landes Rheinland-Pfalz
Prof. Dr. med. habil. Dr. phil. Dr. theol. h. c. Eckhard Nagel
Dr. phil. Peter Radtke
Ulrike Riedel, Rechtsanwältin, Staatssekretärin a. D.
Prof. em. Dr. iur. Edzard Schmidt-Jortzig, Bundesminister a. D.
Prof. Dr. theol. Eberhard Schockenhoff
Prof. Dr. med. Elisabeth Steinhagen-Thiessen
Prof. Dr. iur. Silja Vöneky
Prof. Dr. med. Claudia Wiesemann
Dipl.-Psych. Dr. phil. Michael Wunder

Externer Experte

Prof. Dr. med. Jens Reich
(Ratsmitglied bis 10. April 2012, danach Mitarbeit als externer Experte)

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Geschäftsstelle

Dr. rer. nat. Joachim Vetter (Leiter)
Dr. theol. Katrin Bentele
Carola Böhm
Ulrike Florian
Petra Hohmann
Torsten Kulick
Theresia Rohde
Dr. Nora Schultz
Dr. rer. nat. Jana Wolf