

F. Hucho, K. Köchy (Hrsg.)

Materialien für einen Gentechnologiebericht

Grundlagenforschung
Medizinische Anwendung
Ökonomische Bedeutung

Diese Publikation erscheint mit Unterstützung der Senatsverwaltung für Wissenschaft, Forschung und Kultur des Landes Berlin.

Interdisziplinäre Arbeitsgruppen
Forschungsberichte

Herausgegeben von der
BERLIN-BRANDENBURGISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

F. Hucho, K. Köchy (Hrsg.)

Materialien für einen Gentechnologiebericht

Grundlagenforschung
Medizinische Anwendung
Ökonomische Bedeutung

An diesem Werk unmittelbar beteiligte Mitglieder der Interdisziplinären Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“

Prof. Dr. Ferdinand Hucho (Sprecher), Freie Universität Berlin
Prof. Dr. Klaus Brockhoff, Wissenschaftliche Hochschule für Unternehmensführung Koblenz
Prof. Dr. Wolfgang van den Daele, Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung
Prof. Dr. Carl Friedrich Gethmann, Universität Gesamthochschule Essen
PD Dr. Dr. Kristian Köchy, Universität Kassel
Prof. Dr. Jens Reich, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Berlin-Buch
Prof. Dr. Hans-Jörg Rheinberger, Max-Planck-Institut für Wissenschaftsgeschichte Berlin
Prof. Dr. Karl Sperling, Humboldt-Universität zu Berlin

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN 3-8274-1524-1

© 2003 Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg · Berlin

Der Verlag und der Autor haben alle Sorgfalt walten lassen, um vollständige und akkurate Informationen in diesem Buch zu publizieren. Der Verlag übernimmt weder Garantie noch die juristische Verantwortung oder irgendeine Haftung für die Nutzung dieser Informationen, für deren Wirtschaftlichkeit oder fehlerfreie Funktion für einen bestimmten Zweck. Der Verlag übernimmt keine Gewähr dafür, dass die beschriebenen Verfahren, Programme usw. frei von Schutzrechten Dritter sind.

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in fremde Sprachen, sind vorbehalten. Kein Teil des Buches darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages fotokopiert oder in irgendeiner anderen Form reproduziert oder in eine von Maschinen verwendbare Form übertragen oder übersetzt werden.

Lektorat: Dr. Christine Schreiber
Satz: Ute Kreuzer
Umschlaggestaltung: Ute Kreuzer
Druck und Verarbeitung: Bosch Druck, Ergolding

Inhalt

| | |
|---|------------|
| Vorwort | V |
| Teil 1 Grundlagenforschung – Fallbeispiel: Genomforschung | 1 |
| I. Einleitung: Das neue Paradigma der Genomforschung | 3 |
| II. Genomische Daten | 5 |
| 1. Arten und Funktionen von Datenbanken | 7 |
| 2. Entwicklung und Ausbildungssituation in der Bioinformatik | 18 |
| III. Bedeutung der Daten | 23 |
| 1. Genomforschung als Grundlagenforschung | 23 |
| 2. Anwendung der Genomforschung in der Medizin | 43 |
| 3. Forschungspolitischer Kontext: Organisation der Genomforschung | 44 |
| IV. Grenzen der Genomforschung – Epigenetik | 63 |
| V. Kernthesen, Literatur, Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen | 67 |
| Teil 2 Medizinische Anwendung – Fallbeispiel: Molekulargenetische Diagnostik | 69 |
| I. Technische Grundlagen und Perspektiven | 71 |
| 1. Einführung: Genomforschung und Krankheitskonzept | 71 |
| 2. Diagnose genetisch (mit)bedingter Krankheiten | 72 |
| 3. Genetische Tests: Technische Perspektiven | 79 |
| 4. Anwendungsformen | 83 |
| 5. Klinische Relevanz | 84 |
| 6. Angebotsstrukturen | 89 |
| 7. Nutzungsstrukturen | 93 |
| II. Probleme, Befürchtungen, häufige Einwände | 101 |
| 1. Problemzonen: Entscheidungsfreiheit und Kontrolle sozialer Folgen | 101 |
| 2. Perspektiven der vorgeburtlichen Diagnostik: Eugenik von unten? | 101 |
| 3. Ist vorgeburtliche Diagnostik behindertenfeindlich? | 117 |
| III. Literatur, Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen | 137 |
| Teil 3 Ökonomische Bedeutung – Fallbeispiel: Industrielle Gentechnik | 145 |
| I. Einleitung | 147 |
| II. Datenquellen zur wirtschaftlichen Bedeutung der Gentechnologie | 149 |

| | |
|--|------------|
| III. Auswertung der Datenquellen | 151 |
| 1. Anzahl der Unternehmen | 151 |
| 2. Regionale Verteilung der Biotech-Unternehmen in Deutschland | 153 |
| 3. Beschäftigte | 155 |
| 4. Forschung und Entwicklung | 157 |
| 5. Patente und ethische Probleme der Patentierung von Biomaterialien | 158 |
| 6. Umsätze | 162 |
| 7. Umsatzerwartungen | 164 |
| 8. Förderung | 165 |
| 9. Zulassungsproblematik | 166 |
| 10. Die deutsche Biotechnologie im internationalen Vergleich | 172 |
| IV. Diskussion und Kritik der Indikatorenwahl | 175 |
| 1. Mögliche Indikatoren zur Bewertung der wirtschaftlichen Bedeutung der industriellen Gentechnologie | 175 |
| 2. Kritik an den Indikatoren | 178 |
| V. Kernthesen, Literatur, Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen | 181 |
| Abkürzungen | 185 |
| Übersicht über Beiträge und Gutachten | 187 |

Vorwort

Mit den „Materialien für einen Gentechnologiebericht“ legt die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht an der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften ein erstes Ergebnis ihrer Sondierung der Gentechnologie vor. Wie der Name der Gruppe es ausdrückt, hat dieses von der Berlin-Brandenburgischen Akademie eingesetzte Gremium eine interdisziplinäre Ausrichtung und dient dazu, den Stand und die Entwicklung der Gentechnologie – zunächst fokussiert auf Deutschland – zu beobachten und zu kommentieren. Die Gruppe setzt sich zusammen aus einem „inneren Kreis“ von Experten¹ unterschiedlicher Fachzugehörigkeit, einer zusätzlichen Organisationseinheit und einer erweiterbaren „Peripherie“ in Form eines Expertennetzwerks. Das Anliegen dieses Projekts ist nicht nur im Hinblick auf die Kombination disziplinärer Perspektiven umfassend. Auch die in den Blick genommenen Aspekte der Gentechnologie sind vielfältig. Das Aufmerksamkeitsspektrum der Arbeitsgruppe reicht so von der Grundlagenforschung bis zur Anwendung und umfasst eine ganze Reihe von „Querschnittsdimensionen“, also rechtlicher, ethischer, politischer, sozialer, ökonomischer und ökologischer Aspekte der Gentechnologie.

Der Grund für diese intensive und umfassende Auseinandersetzung mit der Gentechnologie ist deren besondere Qualität im Vergleich zu anderen modernen Technologien – etwa der Nanotechnologie oder der Telekommunikationstechnologie. Gentechnologie ist nicht einfach eine unter vielen sich beschleunigt entwickelnden technischen Verfahren der Naturwissenschaften, sondern sie berührt und beunruhigt den Menschen in besonderem Maße: Dem Laien nur schwer verständlich, ermöglicht sie Eingriffe auf einer Ebene lebendiger Systeme, die bisher der Verfügungsgewalt des Menschen entzogen war. Damit sind die engen Grenzen klassischer Züchtung gefallen, es können nun gezielt Phänomene erzeugt werden, die bisher so nicht existierten oder nur als Resultat der Evolution vorlagen. Die Folgen der Handlungen in der Gentechnik sind dabei stets nur bedingt im Vorhinein prognostizierbar, denn sie können über das gentechnisch manipulierte Individuum, seinen Lebensbereich und seine Lebenszeit deutlich hinaus gehen und sind so der Kontrolle des Verursachers entzogen. Andererseits ist das medizinische oder ökonomische Potenzial der Gentechnologie für weite Bereiche des menschlichen Lebens ebenso unbestritten.

Aus diesen Gründen ist es sinnvoll, diesem neuen Technologiesektor die gezielte Aufmerksamkeit zu widmen. Ein Monitoring der geplanten Art sollte einerseits möglichst sämtliche relevanten Bereiche der Gentechnologie abdecken und es sollte die Bedeutung der Gentechnologie in den genannten „Querschnittsdimensionen“ behandeln. Zudem muss es das Ziel einer solchen Bestandsaufnahme sein, die zeitliche Dimension der Technologie zu erfassen, also über die bloße Momentaufnahme hinaus zur Darstellung einer Entwicklung zu kommen, auf Trends zu verweisen. Es ist offensichtlich, dass ein solches Unterfangen nur auf der Basis einer kontinuierlichen institutionellen Einbindung umgesetzt werden kann und dass diese Umsetzung eine ausreichend flexible, ja experimentelle Herangehensweise erfordert.

¹ Alle im folgenden Bericht verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich stets sowohl auf die männliche als auch auf die weibliche Form. Um eine bessere Lesbarkeit des Textes zu gewährleisten, wird jedoch ausschließlich die männliche Form verwendet.

Methodisch betrachtet umfasst die genannte Aufgabe zudem zwei eng miteinander verbundene Momente: Zum einen müssen *Daten* zu den einzelnen Themenfeldern eines solchen Berichts über die Gentechnologie gesammelt, strukturiert und aufgearbeitet werden. Zum anderen müssen *Kriterien* gefunden werden, um diese Fülle von Daten für die auf Bewertung abzielende Deutung nutzbar zu machen. Sowohl die Statusanalyse über den Stand des genbiologischen Wissens und Könnens als auch die Expertise in bewertender Absicht beinhalten eine Reihe von methodologischen Fragen, die zur Umsetzung des geplanten Gentechnologieberichts vorab einer Lösung zugeführt werden müssen.

Die vorliegende Publikation ist deshalb lediglich als ein erster Schritt in der Umsetzung des genannten umfassenden Anliegens zu verstehen. Sie ergänzt andere Bemühungen – den Austausch mit der „Öffentlichkeit“ in Tagungen, Workshops und Expertengesprächen, die Information der „Öffentlichkeit“ durch Sammlung und Aufarbeitung internetständiger Informationen in einem BBAW-Portal zur Gentechnologie oder durch Informationsblätter zu Teilaspekten der Gentechnologie etc.. Die vorliegende Schrift erfüllt so nicht den Zweck, alle für einen Gentechnologiebericht relevanten Dimensionen schon jetzt in ganzer Breite abzuhandeln – so wurde beispielsweise eine eigenständige Erörterung der grünen Gentechnologie zunächst zurückgestellt oder der Erörterung der Gendiagnostik wurde keine gleichwertige Darlegung der Gentherapie gegenübergestellt. Zweck dieser Arbeit war es vielmehr, durch eine Kombination von drei Arbeitsfeldern das Spektrum und die Vorgehensweise des zukünftigen Berichts vorzustellen und erste Ergebnisse zu präsentieren.

Mit der genannten Gliederung in die drei Teile „Grundlagenforschung – Medizinische Anwendung – Ökonomische Bedeutung“ ist deshalb keine vollständige Auflistung aller relevanten Themenfelder vorgenommen, sondern es wird lediglich der Rahmen eines zukünftigen Berichts festgelegt. Die Besonderheit der Gentechnologie besteht offensichtlich u.a. gerade darin, dass hier genuine Fragen der Forschungsmethodik immer enger mit Anwendungsfragen verbunden werden. Durch diese Nähe der Forschung zur Anwendung ergibt sich sowohl für die Gentechnologie selber – als einer wissenschaftlich-technischen Disziplin – als auch für die Metaanalyse dieser Disziplin in einem Monitoring die Notwendigkeit einer Erweiterung des fachinternen Horizonts der Forschung durch Einbeziehung der oben benannten „Querschnittsdimensionen“. Neben fachwissenschaftlichen Fragen zum Stand und Entwicklung einer Wissenschaft, ihrer Methoden und Theorien werden so stets auch rechtliche, ethische, politische und soziale Fragen an die Gentechnologie zu stellen sein. Künstliche Grenzziehungen wie die zwischen Labor und Gesellschaft, zwischen Grundlagenforschung und Anwendung oder zwischen Wissenschaft und Wirtschaft sind in diesem Fall wenig hilfreich.

In dieser Hinsicht belegt die folgende Darstellung der Grundlagenforschung (am Fallbeispiel der Genomforschung, Teil 1), wie stark medizinische und pharmakologische Verwertungsaspekte bereits während der Etablierung neuer Trends in der Grundlagenforschung richtungsbestimmend sind. Es zeigt sich auch, wie strukturierend solche Anwendungsaspekte für die weitere Umsetzung einer automatisierten und industrialisierten Lebenswissenschaft wirken. Weiterhin wird deutlich, wie eng die Beziehungen zwischen neuen wissenschaftlichen Techniken und bestimmten gesellschaftlichen Organisationsformen der Forschung sind und wie groß umgekehrt die Abhängigkeit der Forschung von bestimmten gesellschaftlichen, d.h. in diesem Fall ökonomischen, Rahmenbedingungen ist.

Die medizinische Anwendung (am Fallbeispiel der Gendiagnostik, Teil 2) belegt darüber hinaus das erwähnte diagnostische Potenzial und die damit verbundenen Hoffnungen an die Gentechnologie. Deutlich werden neben den Chancen aber auch die möglicherweise negativen Folgen für die

Aspekte einer medizinischen Beratung oder für Fragen des gesellschaftlichen Miteinanders. Wieder liegen die sozialen Implikationen dieser fachwissenschaftlichen Entwicklung auf der Hand, und technische Fragen der Qualitätssicherung schließen sich hier ebenso an wie ethische Fragen nach möglicher Diskriminierung.

Der Aspekt der ökonomischen Bedeutung der Gentechnologie (Teil 3) schließlich verbindet die ersten beiden Themenfelder miteinander. Wieder wird die enge Anbindung von Forschung und Anwendung deutlich. Es werden die – nicht nur mit dem medizinischen Potenzial verbundenen – möglichen marktpolitischen Implikationen der Gentechnologie erkennbar, es werden aber auch überzogene Hoffnungen angesichts der derzeit sich abzeichnenden tatsächlichen Entwicklungen am Markt relativiert. Erneut knüpfen sich an dieses Feld eine ganze Reihe von rechtlichen, ethischen oder politischen Fragen, die in der vorliegenden Darstellung allerdings lediglich angedeutet werden können und deren vertiefte Analyse der weiteren Arbeit der AG Gentechnologiebericht aufgegeben ist.

Die in dieser Schrift angeführten Daten und Überlegungen zur drei zentralen Aspekten der Gentechnologie machen nochmals die Schlüsselbedeutung der oben erwähnten beiden zentralen Aspekte eines Gentechnologieberichts deutlich: Einerseits wird im Zuge der gentechnologischen Forschung selbst (Teil 1, I) aber auch im Zuge der Reflexion über die Gentechnologie eine schier unendliche Fülle von Daten und Informationen produziert. Andererseits bleibt die Frage, welche Daten in welcher Hinsicht Relevanz besitzen und zur Lösung welcher Probleme herangezogen werden können. Angesichts der vielfältigen Interessen, die im Technikfeld Gentechnologie zusammenkommen, ist die begründete Auswahl von empirischen Befunden als Beleg oder als Einwand gegen bestehende Hoffnungen und Ängste keinesfalls trivial.

Wenn man den Anspruch erhebt, das bestehende Amalgam von unreflektierten Assoziationen, bewussten Strategien und wissenschaftlichen Befunden im Dienste der Aufklärung des Dialoges um die Gentechnik in ein möglichst „objektive“ oder „neutrale“ Darstellung sämtlicher die Gentechnologie betreffenden Fakten zu überführen, so etabliert man damit eine hehre, aber keinesfalls einfache Forderung. Nicht nur wegen des Umfangs einer solchen Aufgabe, sondern vor allem wegen der Neutralitätsforderung steht man hier vor methodischen Problemen. Wünschenswert ist deshalb die Etablierung eines Gentechnologieberichts als „Observatorium“, d.h. als eine Beobachtungsinstanz, die auf die vorhandenen Primärquellen mit aufklärerischer Absicht blickt. Die Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften besitzt wichtige Eigenschaften eines derartigen Observatoriums: Sie vertritt in der Summe ihrer Mitglieder keine Partikularinteressen, zumindest nicht über deren Interesse als Wissenschaftler hinaus. Sie bietet die zu fordernde interdisziplinäre Kompetenz, und sie ist in der Lage, eine Langzeitbeobachtung vorzunehmen. Es entspricht dem Selbstverständnis der BBAW, eine derartige Aufgabe zu übernehmen.

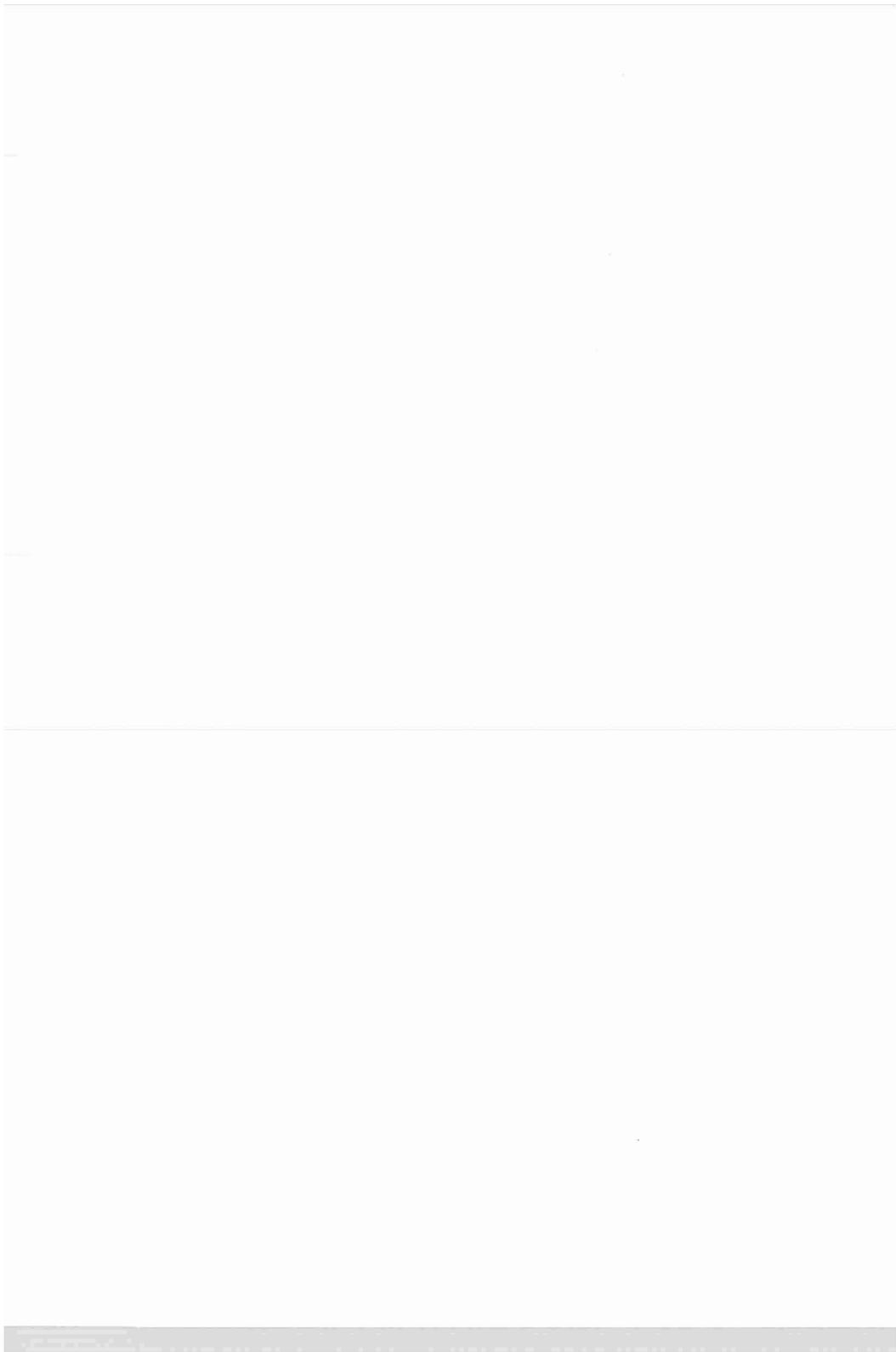
Man wird auch in diesem Fall um Wahlentscheidungen nicht herum kommen, man wird aber aus dem Anspruch auf Neutralität und Objektivität die Forderung ableiten müssen, alle Wahlentscheidungen kenntlich zu machen. Die Suche nach „einschlägigen“, „validen“ oder „adäquaten“ empirischen Daten zur Gentechnologie erfordert somit zunächst ein Instrumentarium zur begründeten Bewertung unterschiedlicher Daten und zu deren Auswahl. Ziel muss es sein, Indikatoren zu gewinnen, deren Funktion es ist, eine komplexe und diverse Datenlandschaft auf einige aussagekräftige Aussagen zu konzentrieren (Teil 3, III). Alle im Zuge einer solchen Komplexitätsreduktion vorgenommenen Schritte der Vereinfachung und der Auswahl müssen im Idealfall nachvollziehbar und kritisierbar sein. Diese nicht leicht umzusetzende Aufgabe hat nicht nur von Anfang an die

Arbeit der AG Gentechnologiebericht bestimmt, sie wird auch bei der weiteren Umsetzung des formulierten Anspruchs die Leitlinie bilden. Deswegen bilden nicht zufällig die Fragen der Darstellung einer komplexen Datenlage und die Problematisierung der Bewertungsfrage den Anfang und das Ende des vorliegenden Bandes.

Zu diesem Band haben zahlreiche Personen, die nicht zur Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht gehören, sehr wertvolle Beiträge beigesteuert. Weitere Personen stellten sich als interessierte Gesprächspartner zur Verfügung. Ihnen allen möchten wir dafür herzlich danken. Unser ganz besondere Dank gilt Herrn Prof. Dr. Jörg Schmidtke von der Medizinischen Hochschule Hannover. Er hat einen wesentlichen Anteil an der Erstellung des Kapitels zur Medizinischen Anwendung.

Ferdinand Hucho, Sprecher der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht der BBAW

Grundlagenforschung
Fallbeispiel: Genomforschung



Einleitung: Das neue Paradigma der Genomforschung

Die gesonderte Abhandlung der Genomforschung begründet sich aus deren besonderer Aktualität und aus der forschungsleitenden Rolle, die dem genomischen Ansatz zugeschrieben wird. Unter Genomforschung oder Genomik versteht man dabei die Analyse von vollständigen Genomen – einschließlich der Zahl und Anordnung von Genen sowie deren Sequenz und Funktion. Die paradigmatische Qualität dieses neuen Forschungsansatzes wird vor allem durch seine systemische Natur begründet. Ziel der Genomik ist es, ein Verständnis der Reaktion aller Gene, deren Produkte und Interaktionen in einem komplexen Netzwerk zu erreichen. Die Kenntnis der Genomstruktur wird als entscheidend für das Verständnis der Steuerung zellulärer Prozesse und ihrer Integration auf Ebene des Gesamtorganismus angesehen. Die durch die Genomik bereitgestellten Daten liefern zudem Aufschlüsse über die Entwicklung von Organismen, ihre Anpassung an die Umwelt sowie über evolutionäre Beziehungen. Damit ergeben sich neben ökonomisch nutzbaren Konsequenzen zunächst eine Reihe von innerwissenschaftlichen Implikationen für die verschiedenen Zweige der Biologie (Entwicklungsbiologie, Ökologie, Evolutionsbiologie, Systematik), deren Theorien und Methoden. Insbesondere von der Sequenzierung des Humangenoms erwartet man sich eine vertiefte Kenntnis der genetisch beeinflussten Vorgänge, die bei vielen Krankheiten, nicht nur den klassischen Erbkrankheiten, eine Rolle spielen.

Ermöglicht wird ein solches umfassendes, stark parallel organisiertes Vorgehen der Genomforschung durch die Entwicklung von Hochleistungsmethoden, durch Automatisierung und Miniaturisierung der Verfahren sowie durch die Sammlung und Verarbeitung enormer Datenmengen. Eine weitere notwendige Voraussetzung ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Biologen, Physikern, Chemikern, Ingenieuren und Mathematikern/Informatikern. Zum limitierenden und geschwindigkeitsbestimmenden Faktor der Forschung werden nunmehr die Analysetechnologien. Es zeichnet sich hier ein Schritt in Richtung auf eine neue theoretische oder „computerisierte“ Biologie ab. Diese wird vermutlich aus einer Kombination von vergleichenden Datenbanken, Simulationsmodellen und Analysewerkzeugen bestehen. Abzusehen ist allerdings auch, dass diese neue Art biologischer Forschung einen steigenden Effizienzdruck auf die Akademia ausübt und dass privatwirtschaftliche Organisationen in einzelnen Aufgabenfeldern einen deutlichen Wettbewerbsvorteil besitzen.

Diese Tendenz wird verstärkt durch zwei spezielle methodische Faktoren: Der hohe Grad an systematischer, automatischer Datengewinnung ist für die Spontaneitäten akademischer Forschung weniger geeignet als für gut organisierte Industrieforschung, und die hohe Kapitalintensität, ohne die moderne Forschung die kritische Masse für Effektivität nicht erreichen kann, ist eher vom privaten Kapital als von öffentlicher Förderung aufzubringen.

Entsprechend der Grundkonzeption des *Gentechnologieberichts*, die Analyse und Bewertung der Entwicklungen in der Gentechnologie mit Blick auf die Originalquellen und Datensammlungen vorzunehmen, ist die folgende Darstellung in zwei Abschnitte gegliedert: Zunächst wird ein Überblick über die vorhandenen Daten und Datenquellen präsentiert, wobei angesichts der aktuellen Situation vor allem Informationsquellen aus dem Internet herangezogen wurden. Tatsächlich wird ein Großteil der vorhandenen Daten infolge ihres Umfangs, ihrer Komplexität und ihrer Dynamik auch nur über dieses Medium verfügbar gehalten. In diesem ersten Teil der Darstellung waren die Entstehungsbedingungen dieser Datenfülle ebenso wie die aus ihr erwachsenden Konsequenzen zu analysieren. Hierzu gehören die institutionellen Auswirkungen der Bioinformatik. In einem zweiten Schritt wird die Frage nach der Bedeutung der Genomforschung erhoben, indem die vorliegenden Daten zum Stand der Technik, zur Entwicklung von Grundlagenforschung und Anwendung sowie zum organisatorischen und forschungspolitischen Hintergrund der Genomforschung betrachtet werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich diese Gliederung lediglich aus systematischen und arbeitsökonomischen Rücksichten begründet. Keinesfalls soll damit die enge wechselseitige Verzahnung zwischen den beiden Ebenen Datensammlung und -bewertung geleugnet werden.

Vor diesem Hintergrund stehen die Ausführungen in diesem Abschnitt vor folgenden Fragen: Wie macht sich die neue Qualität der Genomforschung bemerkbar? Welche Indikatoren verweisen auf den angekündigten oder gar bereits stattgefundenen Paradigmenwechsel? Welche innerwissenschaftlichen und außerwissenschaftlichen Strategien resultieren aus diesem Wandel? Wo steht die Genomforschung in Deutschland? Reichen die bisherigen organisatorischen und finanziellen Regulierungsmechanismen aus, um auf diese Dynamik zu reagieren? Und: Ist der wissenschaftliche Umstrukturierungsprozess mit den bisherigen Mitteln zu bewältigen?



Genomische Daten

Für die Präsentation von Informationen im Bereich der Genomforschung hat sich mittlerweile das Internet als zentrale Informationsquelle etabliert, so dass auch der *Gentechnologiebericht* auf diese Primärquelle zurückgreift. Die Besonderheiten dieser Informationsquelle führen zu bestimmten Konsequenzen für die Berichtsarbeit und sind zugleich erste Indikatoren für den angesprochenen Paradigmenwechsel in der biologischen Forschung. Aus diesem Grund ist hier zunächst diese besondere Datenlage mit Rücksicht auf die neuen Techniken der Informatik darzustellen.

Die schnelle Entwicklung der Informationswissenschaften führte in den letzten Jahren zur Ausbildung neuer Techniken der Ultrahochdurchsatz-Datenerfassung (*high-through-put*). Damit einher ging die Entwicklung von immer preiswerteren und effizienteren Speichertechnologien. Im Rahmen dieses Trends wurden auch die erforderlichen Datenbank-Technologien weiterentwickelt und zunehmend in so genannte Wissensmanagement-Systeme eingebunden. Diese Entwicklungen im Bereich der Informationswissenschaften zusammen mit der gerade in den Biowissenschaften enorm vorangetriebenen Datensammlung im Rahmen der Sequenzierung kompletter Genome führte zu einer riesigen Menge an bisher noch unausgewerteten Daten. Sie sind in Datenbanken gespeichert und größtenteils über das Internet zugänglich. Beispielsweise listet die Januarausgabe 2002 der Zeitschrift *Journal of Nucleic Acids Research* allein ca. 300 verschiedene molekularbiologische Datenbanken auf. Die seit 1990 erstellte *GenBank* des *National Catalogue of Biological Information* (NCBI) enthält eine Sammlung von mehreren Millionen Nukleinsäure-Sequenzen, in denen Baupläne und Steuerinformationen für die Ablesung von Genomen enthalten sind. Das entspricht einem Datenumfang von weit mehr als 3 Milliarden Buchstaben. Diese Datenbank wächst, wie viele andere molekularbiologisch-genetische Datenbanken, exponentiell - ihr Umfang verdoppelt sich in gleichbleibenden Zeitabschnitten.

Diese steigende Informationsfülle ist in sich ambivalent: Ihr bedrohliches Potenzial wird mit dem Bild einer exponentiell wachsenden „Datenlawine“ ausgedrückt, die kaum noch zu bewältigen ist. Die positive Seite dieser Entwicklung wird in der Annahme deutlich, die automatisierte Generierung von Daten leite ein neues Zeitalter „datengetriebener“ Forschung ein und löse die bisherige „hypothesengetriebene“ Forschung ab – die Erzeugung von Wissen werde also mehr und mehr vom Forscher auf den Computer verlagert. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass diese Trennung von Daten und Hypothesen als Kennzeichen zweier konkurrierender Forschungsprogramme bei näherer Analyse kaum haltbar ist. Wegen der innigen Verzahnung von Hypothesen und Daten in allen Forschungsprogrammen wird mit dieser Gegenüberstellung offensichtlich der tatsächliche

Forschungsprozess nur unzureichend wiedergegeben. So haben Kritiker zu Recht eingewandt, dass gerade die datengetriebene Forschung mit ihren überschießenden Datenmengen eine zunehmende Theoretisierung und überblickende Bestandsaufnahme erfordere.

Aus der genannten Situation ergeben sich einige grundsätzliche Probleme: So verschieden wie die einzelnen Forschungsgebiete der Biowissenschaften selbst sind die in diesen Bereichen anfallenden Datentypen. Viele Datenbanken sind deshalb heute untereinander und intern inkonsistent und heterogen (vgl. Abb. 5), d. h. die einzelnen Daten sind nicht in jedem Fall direkt miteinander vergleichbar, sie sind oft redundant und in verschiedenen Formaten gespeichert. Darüber hinaus sind die Daten und die gewählten teilweise hochgradig artifiziellen Terminologien oft instabil, da sie einer ständigen Aktualisierung unterworfen sind. So haben sich in der letzten Zeit nicht nur viele unterschiedliche Datentyp-Standards entwickelt, sondern auch unterschiedliche Zugriffsmethoden auf Datenbanken. Eine Konsequenz dieser Entwicklung ist, dass es zunehmend schwieriger wird, die Daten in den Datenbanken beispielsweise über *plug-ins* für Web-Browser einer breiteren Nutzung zugänglich zu machen oder über Suchmaschinen zu präsentieren. Vor allem führen sprachliche Unterschiede in fachspezifischen Terminologien zu Kommunikationsproblemen. Dieser Problemkomplex erschwert zunehmend Datenzugriff, Datensuche und Datenfilterung. Selbst der Datenaustausch in ein und derselben Datenbank ist von diesem Problem betroffen. Die Schwierigkeiten steigen, sobald es um die Interaktion zwischen verschiedenen Datenbanken und deren Nutzern geht. Unter diesem Gesichtspunkt kann der enorme Zugewinn an Daten mangels sinnvoller Zuordnung und Deutung letztlich sogar in einen Verlust an Information umschlagen.

Kommerzielle Datenbanken: Das berühmteste Beispiel einer kommerziellen Datenbank ist die Celera-Datenbank, die Daten des humanen Genoms enthält. Neben dieser liefern andere kommerzielle Datenbanken Inhalte über weitere biologische Informationen. Diese basieren entweder auf Nukleinsäure-Daten, wie die Gensequenzdatenbanken, die Expressionsdatenbanken und die SNP-Datenbanken, oder sie enthalten Protein-Daten, so die reinen Proteinsequenzdatenbanken und die Proteinstrukturdatenbanken. Wichtige kommerzielle Anbieter der jeweiligen Gruppen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt, ohne den Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben.

Tabelle 1: Einige Beispiele für biologische Datenbanken

| DNA-Sequenz-Daten | Gen-Expressions-Daten | Protein-Sequenz-Daten | Protein-Struktur-Daten | SNP-Daten |
|---------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------------|
| Celera (Genomdaten) | Incyte | Public | Public (PDB) | Public (The SNP Consortium) |
| Incyte (EST data) | Gene Logic | Incyte | Structural GenomiX | Genaissance |
| Public (GENBANK) | Curagen | | Inpharmatica | Variagenics |

(Quelle: Front Line Consulting; Bioinformatics Report 2001)

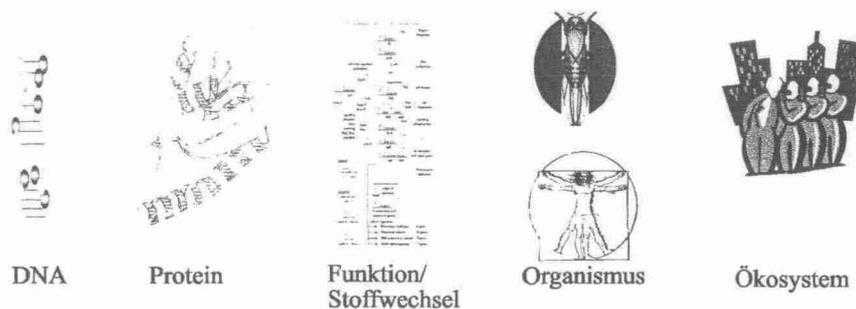
Einige der Anbieter sind jedoch gerade dabei, Ihre Geschäftsmodelle zu überdenken bzw. sich von ihren Aktivitäten als Datenbankanbieter zu trennen. Dies hat mehrere Gründe. Am naheliegendsten ist sicher die Tatsache, dass die Preise für den Zugang zu den Datenbanken in den letzten beiden

Jahren enorm gefallen sind und sich damit dieses Geschäft nicht mehr profitabel betreiben lässt. Beispiele hierfür sind die beiden amerikanischen Biotechnologiefirmen Celera und Incyte. Incyte hat sich von seinem Datenbankgeschäft mittlerweile komplett getrennt und verfolgt nun eine Geschäftsphilosophie des „*Drug Discovery and Development*“. Diese Kehrtwende beruht vor allem auf der zunehmenden Nutzung von öffentlich zugänglichen Datenbanken wie *GenBank*. Diese hat den anfänglichen Zeitvorsprung der kommerziellen Anbieter aufgeholt, enthält eine weit größere Datenbasis und eine fast vollständige Annotation. Desweiteren änderten sich auch die Patentstrategien der pharmazeutischen Industrie, weg von der Patentierung von DNA-Sequenzen mit zugeordneter Funktion hin zu einer zielgerichteten IP-Strategie mit Blick auf das Produkt „*drug*“. Somit sind derzeit vor allem Datenbanken mit Proteinstrukturen und SNPs sehr gefragt. Anders ist sicher die Situation bei Datenbanken, die Genexpressionsdaten oder Protein-Protein-Interaktionsdaten enthalten. Hier kann die pharmazeutische Industrie auf große interne und damit nur ihr selbst zugängliche Datenmengen zurückgreifen, so dass sie weniger auf kommerzielle Datenbanken angewiesen ist. Insgesamt sind die kommerziellen Datenbanken mittlerweile eher als ein zusätzliches Angebot zu betrachten, das institutionseigene oder öffentlich zugängliche Datenbanken wie die *GenBank* ergänzt. Dies spiegelt auch der Trend in der Bioinformatik-Branche wider: Mittlerweile gibt es fast nur noch Anbieter von Software und Analysetools sowie von Integrationsplattformen für die Vielzahl der verschiedenen Datenbanken.

1. Arten und Funktionen von Datenbanken*

Das stark angewachsene Wissen in den Biowissenschaften sowie das Interesse an einer wirtschaftlichen Umsetzung dieses Wissens hat zu einem verstärkten Forschungsaufwand im Bereich der Informationstechnik geführt. Die in diesem Zusammenhang eintretende Spezialisierung bedingte die Entwicklung neuer Forschungsfelder wie Genomik, Transkriptomik, Proteomik, Metabolomik, Pharmakogenomik und Bioinformatik (Stevens et al, 2001:180-188), um nur einige aufzuführen. Man ist bestrebt, die Erforschung von Lebewesen gleichzeitig und parallel auf mehreren Analyseebenen voranzutreiben:

Abbildung 1: **Verschiedene Analyseebenen bei der Erforschung von Lebewesen**



(Quelle: Schober)

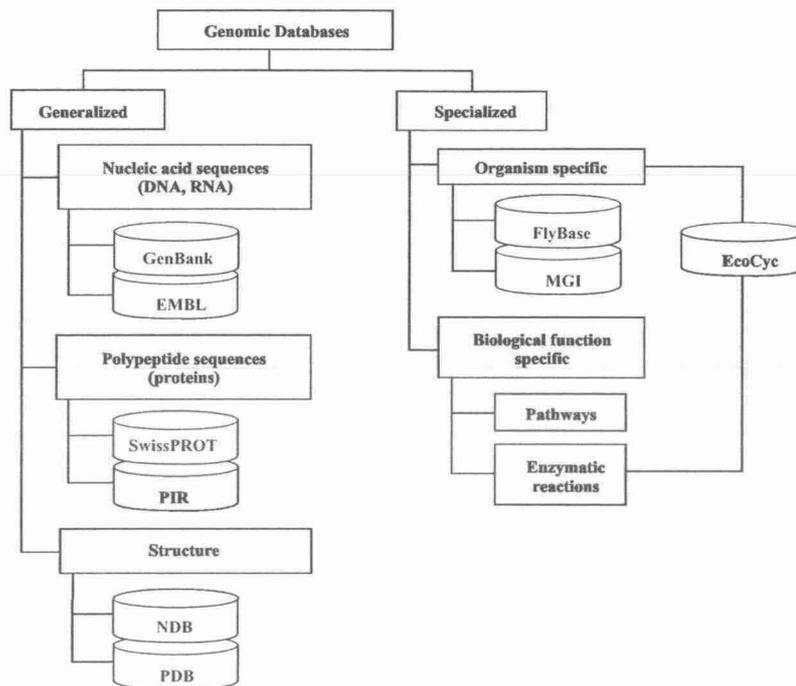
* Unter Nutzung der Ausführungen von D. Schober.

Entsprechend der Heterogenität der einzelnen Forschungsansätze fallen dabei große Mengen an unterschiedlichen Daten an, was wiederum besondere Datenbanken für die Speicherung, Bearbeitung und Veröffentlichung erfordert. Hinzu kommt, dass der notwendige Vergleich von Sequenzen, Sequenzabschnitten und genomischen Karten zwischen verschiedenen Spezies (sog. Homologievergleiche) nur über aufwändige algorithmische Suchverfahren in großen Datenbanken möglich ist. Gegenwärtig gibt es über tausend Datenbanken mit medizinischen, molekularbiologischen und genetischen Inhalten, in denen

- gattungs-, organ-, oder zellspezifisch
- der Informationsbestand (DNA) und
- seine Veränderung (Mutation),
- seine funktionell kontrollierte Ablesung (Transkriptom),
- seine Umsetzung in Biomakromoleküle (Proteom),
- seine Regulation (beispielsweise durch Signalketten),
- und seine Auswirkungen auf die Dynamik im Zellstoffwechsel (Metabolom)

dargestellt und mit zugehörigen bibliographischen Belegen und Zitaten versehen wird. Einen strukturierten Überblick über einige dieser Datenbanken gibt die folgende Grafik:

Abbildung 2: **Übersicht Genomische Datenbanken**

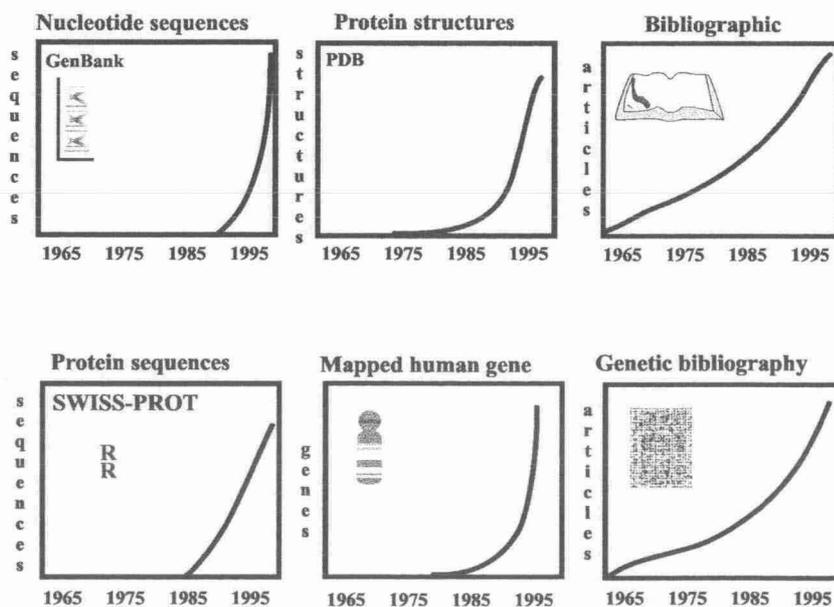


(Quelle: Schober)

Die Datenmenge, die im Zuge dieses systemischen Verfahrens für eine holistische, funktionelle bzw. prädiktive Erfassung des Gesamtsystems Organismus benötigt wird, ist entsprechend riesig. Die als Bauplan des Menschen in den Chromosomen liegende Information umfasst als Text ausgedruckt beispielsweise ca. 200 dicke Telefonbücher.

Der Umfang, vor allem jedoch die Wachstumsgeschwindigkeit der Datenbanken erzeugen gravierende Probleme: Ohne hochentwickelte Datenbank-Management-Systeme, ohne Datenbanktechnologien (*data warehousing*) oder spezielle Verfahren des „Datenbergbaus“ (*data mining*) und des Datenaufschlusses (*knowledge discovery*) können diese Datenmassen nicht mehr adäquat ausgewertet werden. Die Auswertung verlangt zudem eine „Annotation“ und „Kontextualisierung“ der gewonnenen Information. Dazu werden beispielsweise begriffsgebundene „Ontologien“, stichwortgetriebene (*Hyperlinking*) oder vernetzt-internetständige Großdatenbanken eingesetzt. (Der Begriff „Ontologie“ steht in diesem Zusammenhang für ein standardisiertes Gliederungs- und Begriffsschema für Daten eines Wissensgebietes.) Diese ermöglichen mathematisch-logische Analysetechniken zur Erkennung komplexer semantischer Strukturen, die bei freier Begriffswahl nicht auffindbar wären. Solche Verfahren werden gegenwärtig in der Genomforschung für die Analyse von DNA- und Proteinstrukturen und ihre Literaturrepräsentation angewendet.

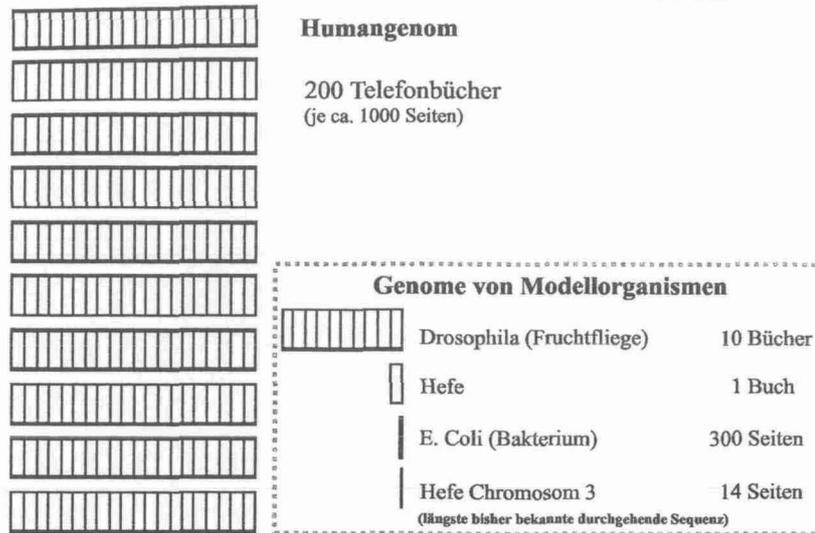
Abbildung 3: Wachstum von Datenbanken



(Quelle: Schober)

Abbildung 4: Das Humangenom im Vergleich zu anderen Genomen

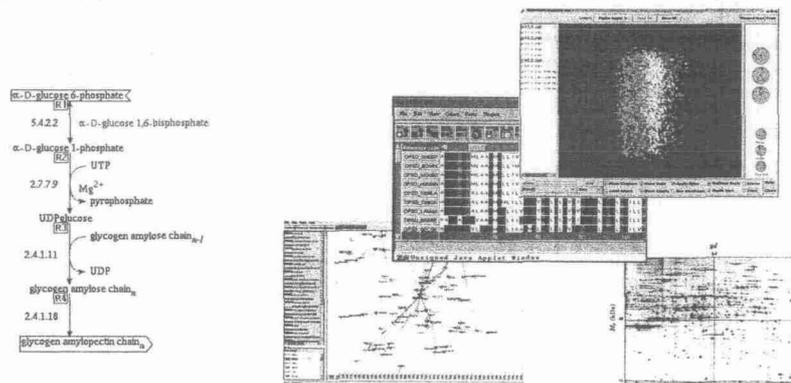
ORNL-DWG 91M-17472



(Quelle: Schober)

Die methodische Basis vieler automatisierter Auswertungstechniken bilden datenbanktechnische und algorithmische Verfahren aus der Bioinformatik. Die Herausforderung für die Weiterentwicklung dieser Techniken liegt darin, dass die Daten selbst in ganz unterschiedlichen Formaten vorliegen:

Abbildung 5: Datenbankformate



(Quelle: Schober)

Viele Datenbanken stellen einfache Textsammlungen (*flat files*) dar, andere hingegen sind im obigen Sinne komplexe Datenbank-Management-Systeme. Datenmodelle, Datenspeicherung, Datenanalyse und Abfragetechniken – all diese Instrumente wurden aufgrund des schnellen Fortschreitens der Entwicklung mehr oder weniger *ad hoc* eingeführt und sind daher kaum standardisiert. Ausnahmen bestätigen diese Regel: So ist die universelle Datenbank *GenBank* das Ergebnis einer langjährigen Zusammenarbeit zahlreicher Institute aus aller Welt. Dennoch gibt es immer noch kein gemeinsames Ordnungsschema für Daten, obwohl die Arbeit mit verschiedenen Datenbanken mehr und mehr zu einer unabdingbaren Voraussetzung wird. Auch hinkt die technische Umsetzung der biologischen Datenbanken den Möglichkeiten und Standards der Informatik oft noch hinterher. Gegenwärtig werden deshalb Anstrengungen unternommen, diese Datenbanksysteme auf ein technisch angemessenes Niveau zu heben. Modellierungs-, Management-, Analyse- und Abfragetechniken werden aktualisiert. In der folgenden Tabelle sind die häufigsten Datenbankabfragen und bioinformatischen Aufgaben, die von Molekularbiologen gestellt werden, aufgeführt:

Tabelle 2: Häufigkeiten von Datenbankabfragen

| Question class | Frequency |
|--|------------|
| Sequence similar searching | 28 |
| Nucleic acid vs nucleic acid | 39 |
| Protein vs protein | 6 |
| Unspecified sequence type | 29 |
| Search for non-coding DANN | 9 |
| Functional motif searchin | 35 |
| Sequence retrieval | 27 |
| Multiple sequence alignment | 21 |
| Restriction mapping | 19 |
| Secondary and primary structure prediction | 14 |
| Other DANN analyses including translation | 14 |
| Primer design | 12 |
| ORF analyses | 11 |
| Literature searching | 10 |
| Polygenetic analysis | 9 |
| Protein analysis | 10 |
| Sequence assembly | 8 |
| Location of expression | 7 |
| Miscellnnumerous | 7 |
| Total | 315 |

(Quelle: Schober)

Für folgende Aufgaben sind biologische Datenbanken derzeit besonders wichtig:

Nukleinsäureanalyse und Sequenzierung: Der Bauplan der Proteine ist in der DNA (bei manchen Organismen RNA) des Genoms textähnlich kodiert. Die Gesamtheit der Proteine eines Organismus nennt man Proteom. Allein im menschlichen Organismus existieren mehr als eine Million verschiedener Proteine. Das Alphabet der Proteine (d. h. der Bausteine dieser Fadenmoleküle) hat 20 Buchstaben; das der Nukleinsäuren vier. Die Umsetzung von Informationen der DNA in Protein wird über den genetischen Code realisiert. Als Sequenzierung bezeichnet man die experimentelle, meist sogar automatisierte Ablesung von Genom- oder Proteomsequenzen. Man rechnet gegenwärtig mit etwa 35 000 Genorten auf dem menschlichen Genom, die jedoch an Erzeugung eines Vielfachen von Genprodukten beteiligt sind. Die Analyse von DNA- oder Proteinsequenzen geschieht mit Hilfe bestimmter mathematischer Verfahren.

Metadatenbank-Systeme als Interfaces für heterogene Datenbanken: Die Beantwortung komplexer biologischer Fragen erfordert den Zugang zu unterschiedlichen Datenbanken und deren Auswertung. Viele dieser Datenbanken werden von Fachleuten jedoch kaum genutzt, etwa weil ihre Existenz nicht allgemein in der *Scientific community* bekannt ist, sie schlecht zugänglich oder wenig benutzerfreundlich sind. Zudem sind die gesuchten Daten oft in verschiedenen Formaten repräsentiert oder die Zugriffsmethoden sind verschieden. Neben den klassischen so genannten relationalen Datenbanken gibt es objekt-orientierte Datenbanken, ACEDB-Datenbanken und als *flat file* organisierte Datenbanken. Über Metadatenbanken versucht man, alle diese syntaktisch und semantisch unterschiedlichen Formate über ein gemeinsames Interface zugänglich und inhaltlich durchsuchbar zu gestalten. Durch eine flexible Metadatenverwaltung wird das Wissensmanagement (*knowledge sharing and reuse*) erleichtert. Hierzu bedarf es der Standardisierung von Repräsentations- und Datenbank-Kommunikationssprachen – beispielsweise über semantische Wissensrepräsentationen wie Ontologien und entsprechende Metadatenbank-Interfaces für die dezentralisierte Abfrage. Weiterhin wird die Forschungsinfrastruktur durch die Entwicklung von internetbasierten Informationssystemen nachhaltig verbessert, die vielen Nutzern einen vereinheitlichten Zugang zu biologischen Datenbanken und Sammlungen ermöglichen.

Ressourcen und ihre Vernetzungen in der Molekularbiologie und Genetik: Die klassische Unterscheidung von Genotyp und Phänotyp eines Organismus spiegelt sich auch in den entsprechenden biologischen Datensammlungen wider. Der durch die Gensequenzen repräsentierte Genotyp, kann – blendet man die wichtige Dimension der Genexpression einmal aus – als festgelegt und weitgehend kopiertreu aufgefasst werden. Der Phänotyp hingegen repräsentiert ein hochgradig komplexes, variables und fluktuierendes Prozessgeschehen. Entsprechend gibt es statische Datenbanken (Kataloge), in denen feststehende Information abgelegt ist, und es gibt dynamische Datenbanken, die den Zeitablauf von Prozessen abbilden. Beide Formen sind insofern biologiespezifisch, als die Analysewerkzeuge, die Referenzen und die Annotationsmethoden den biologischen Notwendigkeiten angepasst sind. Die Analysewerkzeuge nutzen entweder den Textcharakter der genomischen Information oder den der biologischen Hintergrundinformation. Im ersten Fall werden mathematisch-statistische Textanalysen durchgeführt (Identitäten von Abschnitten, Ähnlichkeiten, statistische Häufigkeiten von Buchstabenkombinationen), im zweiten Fall *hypertext links* geschaffen, also Stichwortverbindungen zu anderen Informationsquellen, die den biologischen Kontext betreffen. Als Beispiel hier ein Exzerpt aus der Datenbank SWISS-PROT, in der Eiweißsequenzen aufgeführt und annotiert sind.

Abbildung 6: Datenbank SWISS-PROT

| General information about the entry | |
|-------------------------------------|---------------------------|
| Entry name | D1IP_HUMAN |
| Primary accession number | Q9NYX4 |
| Secondary accession numbers | None |
| Entered in Swiss-Prot in | Release 40, October 2001 |
| Sequence was last modified in | Release 40, October 2001 |
| Annotations were last modified in | Release 41, February 2003 |

| Name and origin of the protein | |
|--------------------------------|--|
| Protein name | D1 dopamine receptor-interacting protein calcyon |
| Synonyms | None |
| Gene name | None |
| From | <u>Homo sapiens (Human)</u> [TaxID: 9606] |
| Taxonomy | <u>Eukaryota</u> ; <u>Metazoa</u> ; <u>Chordata</u> ; <u>Craniata</u> ; <u>Vertebrata</u> ; <u>Euteleostomi</u> ; <u>Mammalia</u> ; <u>Eutheria</u> ; <u>Primates</u> ; <u>Catarrhini</u> ; <u>Hominidae</u> ; <u>Homo</u> . |

| References |
|--|
| [1] SEQUENCE FROM NUCLEIC ACID. MEDLINE=20165040; PubMed=10698743; [NCBI, ExpASY, EBI, Israel, Japan] <u>Lezcano N.</u> , <u>Mrzljak L.</u> , <u>Eubanks S.</u> , <u>Levenson R.</u> , <u>Goldman-Rakic P.</u> , <u>Bergson C.</u> : "Dual signaling regulated by calcyon, a D1 dopamine receptor interacting protein."; <u>Science</u> 287:1660-1664(2000). |

| Comments |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• FUNCTION: MAY HAVE A ROLE IN POTENTIATING CALCIUM ION-DEPENDENT SIGNALING.• SUBUNIT: Interacts with the D1 dopamine receptor (DRD1).• SUBCELLULAR LOCATION: Type III membrane protein (<i>Potential</i>).• TISSUE SPECIFICITY: EXPRESSED IN THE PYRAMIDAL CELLS OF PREFRONTAL CORTEX, IN HIPPOTHALAMUS AND IN CAUDATE NUCLEUS. NO EXPRESSION IN SPLEEN.• PTM: PROBABLY GLYCOSYLATED.• SIMILARITY: BELONGS TO THE NSG FAMILY. |

| Copyright |
|---|
| This SWISS-PROT entry is copyright. It is produced through a collaboration between the Swiss Institute of Bioinformatics and the EMBL outstation - the European Bioinformatics Institute. There are no restrictions on its use by non-profit institutions as long as its content is in no way modified and this statement is not removed. Usage by and for commercial entities requires a license agreement (See http://www.isb-sib.ch/announce/ or send an email to license@isb-sib.ch) |

Abbildung 6

Cross-references

EMBL AF225903; AAF34714.1; -. [[EMBL](#) / [GenBank](#) / [DDBJ](#)] [[CoDingSequence](#)]
MIM 604647 [[NCBI](#) / [EBI](#)].
GO [GO:0005887](#): Cellular component: integral to plasma membrane (*traceable author statement*).
[GO:0007212](#): Biological process: dopamine receptor signaling pathway (*traceable author statement*).
[GO:0007268](#): Biological process: synaptic vesicle transport (*traceable author statement*).
Ensembl Q9NYX4; Homo sapiens. [[Entry](#) / [Contig view](#)]
ProDom [[Domain structure](#) / [List of seq. sharing at least 1 domain](#)].
BLOCKS [Q9NYX4](#).
ProtoNet [Q9NYX4](#).
ProtoMap [Q9NYX4](#).
PRESAGE [Q9NYX4](#).
DIP [Q9NYX4](#).
ModBase [Q9NYX4](#).
SWISS-2DPAGE [Get region on 2D PAGE](#).

Keywords

Transmembrane: Glycoprotein.

Features

| Key | From | To | Length | Description |
|----------|------|-----|--------|---|
| DOMAIN | 1 | 87 | 87 | EXTRACELLULAR (<i>POTENTIAL</i>). |
| TRANSMEM | 88 | 108 | 21 | <i>POTENTIAL</i> . |
| DOMAIN | 109 | 217 | 109 | CYTOPLASMIC (<i>POTENTIAL</i>). |
| DOMAIN | 182 | 188 | 7 | POLY-ALA. |
| CARBOHYD | 73 | 73 | | N-LINKED (GLCNAC...) (<i>PROBABLE</i>). |

 [Feature table viewer](#)
 [Feature aligner](#)

Sequence information

Length: **217** Molecular weight: CRC64: **7B3ACA9042819F58** [This is a checksum on the sequence]
AA **23433 Da**

```

      10      20      30      40      50      60
      |      |      |      |      |      |
MVKLGCSFSG KPGKDPGDQD GAAMDSVPLI SPLDISQLQP PLPDQVVIKT QTEYQLSSPD

      70      80      90     100     110     120
      |      |      |      |      |      |
QQNFPDLEGQ RLNCSHPEEG RRLPTARMIA FAMALLGCVL IMYKAIWYDQ FTCPDGFLLR

     130     140     150     160     170     180
      |      |      |      |      |      |
HKICTPLTLE MYYTENDPER HRSILAAIGA YPLSRKHGTE TPAAWGDGYR AAKEERKGPT

     190     200     210
      |      |      |
QAGAAAAATE PPGKPSAKAE KEARKAAGS AAPPPAQ

```

Q9NYX4 in FASTA format

Man erkennt, dass es sich um eine strukturierte HTML-Datei handelt, in der Literaturreferenzen, Anmerkungen und die Eiweißsequenz aufgelistet sind. Neben standardisierten Angaben enthält die Darstellung Klartextinformationen sowie im untersten Abschnitt die Aminosäuresequenz des betreffenden Proteins. Zur Verknüpfung dieser Informationen mit anderen Daten dienen die unterstrichenen *hypertext links*. Die Zugangscodes im Abschnitt „*cross references*“ erlauben den schnellen Zugriff auf andere Datenbanken.

Am wichtigsten sind jedoch Analysewerkzeuge, die diese Datenbank mit ganz anders strukturierten Datenbanken – etwa von Gensequenzen, Proteinstrukturen oder Protein-Protein-Interaktionen – verbinden, also die hier gegebene Information in einen sinnvollen biologischen Kontext stellen. Neben dem direkten „Verlinken“ mit diesen Zusatz-Informationen, wie sie in diesem Beispiel dargestellt sind, spielen dabei noch besondere „Metadatenbanken“ eine große Rolle.

Weitere Aspekte molekularbiologischer Datenbanken: Für den Biologen und Mediziner stellen molekularbiologische Datenbanken wichtige Service-Werkzeuge für die Informationsgewinnung und -verarbeitung dar. Man benutzt im Prinzip mathematische und informatische Verfahren, um Zugang zu gespeicherter Information zu erhalten und um eigene kostspielige Messungen und Experimente einzusparen. Hinderlich wirken sich der oft begrenzte Bekanntheitsgrad und die geringe Zugänglichkeit der Daten aus. Weitere Probleme entstehen mit der oft komplexen Datenstruktur und der begrenzten Zugänglichkeit von Datenwerkzeugen, Literaturhinweisen und anderen Hilfsmitteln.

Datenbankkenntnis: Von den ca. 1 000 vorliegenden Datenbanken nutzt der durchschnittliche Benutzer typischerweise drei bis zehn. Die meisten der vernachlässigten oder unbekanntenen Datenbanken mögen tatsächlich irrelevant sein; es könnten sich jedoch im Zuge der Erweiterung der bekannten Datenquellen auch neue Lösungen für bestehende Sachprobleme ergeben oder Redundanzen im Forschungsbetrieb vermieden werden. Dabei verhindert die beschriebene, oft chaotische Struktur der Datenbanken häufig den geordneten Überblick. Gegenwärtig werden deshalb Metadatenbanken entwickelt, die eine intelligente Verknüpfung von Datenbanken erlauben (z. B. Dbcat). Deren Problem ist jedoch, dass ihre Aufrechterhaltung extrem aufwändig ist und ständige Aktualisierung erfordert. Alternativ dazu werden Suchmaschinen (z. B. PubMed) eingesetzt, die auf die Suche nach Literaturreferenzen oder zusammengefassten Expertisen spezialisiert sind. (Erstaunlich hierbei auch die Empfindlichkeit und Treffsicherheit der gar nicht disziplinär ausgerichteten Suchmaschine „Google“!) Ihre Nutzung gehört mittlerweile zum Standard der Forschung. Eine wirkliche Arbeitserleichterung wird aber vermutlich erst eintreten, wenn das Konzept von begrifflich strukturierten Ontologien breitere Anwendung in den Datenbanken findet.

Komplexität der Informationsstruktur: Die im Internet über Browser zugänglichen Datensuchmaschinen mögen für einfache Anfragen ausreichen. Gewöhnlich bekommt man jedoch bei ihrer Nutzung für komplexere Fragestellungen Schwierigkeiten. Oft sind die Suchbegriffe zu speziell oder thematisch zu stark eingeeengt. In diesem Fall führt die Suche nur zu einem Teil der im Internet vorhandenen Informationen. Oder man sucht mit zu weit gefassten Begriffen. In diesem Fall „ertrinkt“ der Nutzer in einer Überzahl irrelevanter Treffer, deren Durchmusterung dann ebenso zeitraubend wie frustrierend ist. Eine gewisse Abhilfe können hier neben ontologiebasierten Suchmaschinen datenbankorientierte Suchsprachen bieten (etwa SQL). Gegenwärtig werden auch spezielle Anfragesprachen angeboten und weiterentwickelt (z. B. XML, Xpath oder Xquery). Deren Nutzung ist jedoch derzeit noch wenig komfortabel und ihre Anwendung noch beschränkt.

Literaturinformation: Kaum ein Datenbank-Rechercheergebnis ist vollständig ohne die Aufführung der dahinter stehenden Informationsquellen. Spezielle Datenbanken für Literatur-Referenzen wie PubMed (unter www.ncbi.nlm.nih.gov) helfen bei der Suche nach entsprechenden Quellen-Informationen. Allerdings ist es ein erhebliches Problem, dass diese Datenbanken teilweise unvollständig sind (ältere Referenzen fehlen, oder von neuerer Information ist nur der international meistgefragte Anteil vorhanden). Viele online-Quellen sind nur für Abonnenten oder zu nicht unerheblichen Kosten zugänglich. Im Gegensatz zur klassischen Nutzung von Bibliotheken ist dieser Sachverhalt für weniger begüterte Projekte ein erheblicher Wettbewerbsnachteil.

Datenbankschnittstellen: Die Verbindung von räumlich entfernten Datenbanken wird durch internetfähige Schnittstellenprogramme in Metadatenbanken ermöglicht (DBGET/LinkDB, Entrez, Tambis oder SRS). SRS beispielsweise bietet als WWW-Portal den vereinheitlichten Zugang auf 500 Datenbanken über eine SRL (*sequence retrieval language*) genannte Datenbank-Sprache. Hierüber ist es möglich, Sequenzen ganz verschiedener Formate miteinander in Beziehung zu setzen und über eine genaue Formulierung des gesuchten Informationspakets z.B. Vergleiche und Suchen vorzunehmen. SRS vermittelt auch Hypertextverbindungen und die Berechnung mathematisch-statistischer Parameter im Rahmen der Standardmethoden. Auf diese Weise ist es ein Werkzeug, das Datenintegration, Datenanalyse und grafische Darstellung verbindet. Außerdem wird „computational biology“, also die mathematische Auswertung von Gen-Daten unterstützt. Einige weitere Metadatenbanken zur Datenbank-Integration sind BioNavigator, Kleisli, DiscoveryLink und die Ontologie-basierte TAMBIS-Metadatenbank.

Einteilung und Klassifikation von molekularbiologischen Datenbanken:

1 nach Datenbankinhalt:

- DNA-Sequenzen/genomische Karten
- RNA-Sequenzen/Genexpression
- Proteine/Metabolismus
- Struktur/Visualisierung
- Phylogenetik
- Metadatenbanken

2 nach Datenbankstruktur:

- relationale DB
- objekt-orientierte DB-Systeme
- objekt-relationale DB
- Textdateien mit Zeilentypen-Definition
- OPM (*object protocol model*, ein objektorientiertes Modell, für wiss. Zwecke speziell angepasst)
- ACEDB (speziell für genomische Daten entwickeltes *data management system*, das auch irregulär formulierte Daten behandelt)

3 nach Verbindungswegen:

- Hypertext-Verbindung
- Textreferenzen
- Koinzidenzdateien
- Ontologien
- Datenquellen und Eingabemodus

- aus „research community“
- aus anderen DB
- aus wissenschaftlicher Literatur
- Abfrage- und Findungsstrategie
- feste Frageschemata
- ad hoc-Anfrage über Interface
- Web-Browser (Cut&Paste, Navigation durch Mausclick)
- Perl-Scripts (häufigste Form, XML-Standards zum Datenaustausch)
- CORBA-API's
- Dateiübertragung (FTP)
- indirekte Datenfindung mittels Interface-System (wie SRS)

Links: <http://everest.bic.nus.edu.sg/bm1106-2000/db.html>
<http://www.infobiogen.fr/services/dbcat/file/dbcat.html>
<http://www3.oup.co.uk/nar/database/c/>

Metadatenbank zur Gentechnologie (<http://dbs.bbaw.de/gen>): Die dargestellte Datenlage, das exponentielle Wachstum der Datenmenge und die enorme Heterogenität der im Internet verfügbaren Datenquellen erschweren einem „informierten Laien“ die Information ebenso wie der *AG Gentechnologiebericht*. Dies gilt umso mehr, als für den vorliegenden Bericht neben rein naturwissenschaftlichen Informationen zusätzlich ökonomische, soziale, ethische, ökologische, politische und philosophische Aspekte der Problematik berücksichtigt werden sollten. Die Zahl der möglichen Informationsquellen und deren Heterogenität nimmt damit nochmals erheblich zu, selbst wenn man sich auch hier allein auf die im Internet verfügbaren Daten beschränkt.

Da es die Aufgabe der *AG Gentechnologiebericht* ist, Daten zu allen berichtsrelevanten Themenfeldern zu sammeln, zu strukturieren und aufzuarbeiten sowie diese dann mit Blick auf aktuelle Problemlagen mit Hilfe von neu zu entwickelnden Indikatoren zu bewerten, entstand innerhalb der Gruppe die Idee der Etablierung einer Metadatenbank zur Gentechnologie (BBAW-Portal). Funktion dieser Datenbank ist es, die vorhandenen Informationsquellen (Weblinks) zum Thema Gentechnologie möglichst umfassend zu sammeln, nach bestimmten Kriterien zu strukturieren und mit einem Kommentar der AG zu versehen. Diese Metadatenbank dient dabei nicht nur als Werkzeug für die Berichtsarbeit der Gruppe, sondern kann zugleich als hochaufbereitete Informationsquelle von der interessierten Öffentlichkeit genutzt werden. Zu diesem zweiten Zweck wurde die Metadatenbank für die Präsentation im Internet bearbeitet, mit einem Suchapparat versehen und der Öffentlichkeit auf der Website der *AG Gentechnologiebericht* zugänglich gemacht.

Diese ständig überarbeitete und aktualisierte Datenbank enthält derzeit ca. 325 Datenblätter (davon 250 vollständige). Weitere 200 Quellen sind gesammelt. Die Datenquellen betreffen die Gentechnologie in einem umfassenden, die Grenze einzelner Disziplinen überschreitenden Sinn. Beispielsweise sind die Themenfelder Bioethik, Biopolitik, Biotechnologie, Gentechnologie, industrielle, landwirtschaftliche und medizinische Anwendungen der Gentechnologie, Gentherapie sowie Gendiagnostik in die Erfassung aufgenommen.

Ein typisches Datenblatt unserer Datenbank enthält den Namen der Website, die URL-Adresse, eine Stichwortliste sowie einen Kommentar der AG. Zusätzlich sind Anbieter (Ministerien, Parteien, Parlament, Kirchen, Unternehmen, NGO, Wissenschaft, Presse) und Adressaten (Wissenschaft, Öffentlichkeit) der Information kenntlich gemacht. Man kann die Informationsquellen nach Kon-

tinente und Ländern sortieren und die Art der Information (Datenbank, Linkliste, Firmenpräsentation, elektronische Publikation, Diskussionsplattform, Projektbeschreibung etc.) abfragen. Der Kommentar enthält u.a. zusätzliche Sachinformationen über die Art der Quelle, über den Aufbau der Website sowie zu fachwissenschaftlichen, ökonomischen, ethischen oder politischen Aspekten.

Mit dieser Art der Aufarbeitung von im Internet verfügbaren Informationsquellen ist ein erster – im weiteren Verlauf der Tätigkeit der AG Gentechnologiebericht (www.gentechnologiebericht.de) auszubauender – Schritt zur Strukturierung des benannten komplexen Datenfeldes getan.

2. Entwicklung und Ausbildungssituation in der Bioinformatik^{*}

Aus der Darstellung der Datenlage im vorigen Abschnitt ging hervor, dass sich der paradigmatische Charakter der Genomforschung vor allem am hohen Datenaufkommen, dem Grad der Automatisierung, der Parallelisierung von Arbeitsgängen sowie der hochtechnischen Umsetzung dieser Forschung erkennen lässt. Zudem wurde die Notwendigkeit deutlich, in der Übergangsphase von der Molekular- und Zellularbiologie zur industriellen Forschung mit all ihren medizinischen und ökonomischen Anwendungsfeldern die bereits vorhandenen Daten strukturiert aufzuarbeiten, zu sammeln und zu ordnen sowie sie systematisch allen Interessenten zugänglich zu machen.

Aus diesem Grund wird gerade im Bereich der Genomforschung eine enge Zusammenarbeit von biowissenschaftlichen und informationstechnologischen Teildisziplinen erforderlich. Dabei werden jedoch die Standardverfahren aus Mathematik, Informatik und Computertechnologie den biologiespezifischen Anforderungen stets nur teilweise gerecht. Damit entsteht der Bedarf nach einem neuen interdisziplinären Ansatz, der gemeinhin als Bioinformatik bezeichnet wird (www.bioinformatik.de), wegen seiner bisherigen spezifischen Ausrichtung jedoch angemessener „Genominformatik“ genannt werden müsste. Diese neue Disziplin umfasst verschiedene Methoden zur Interpretation von Gen- und Proteinsequenzen, aber auch zur computergestützten Neugestaltung von Molekülen. Hierzu reichen die Datenerfassung und der gezielte Zugriff auf Datenbanken allein nicht mehr aus. Immer bedeutender wird die spezifische Datenanalyse, die nur noch mit modernsten Methoden der Informatik umgesetzt werden kann. Die Aufgaben dieser Disziplin beschränken sich zunächst auf die Verarbeitung, Annotation und Analyse von Sequenz-, Genom- und Strukturdaten. (Reich 2000:93-110). Eine Erweiterung des Arbeitsfeldes durch die neuen Forschungsgebiete der Metabolomik oder Transkriptomik zeichnet sich derzeit ab, ist aber noch wenig ausdifferenziert. Auch in diesem Fall hätte man es aber noch nicht mit einer „Bioinformatik“ im umfassenden Sinne zu tun, deren Zuständigkeit sicherlich sehr viel weiter gefasst werden müsste (vgl. <http://bioinformatics.oupjournals.org/>). Mögliche Einsatzgebiete der Bioinformatik wären beispielsweise: Molekulare Medizin, Pharmazie, Diagnostikaeinsatz, Bio- und Gentechnologie, Lebensmittelbereich, Umweltschutz, Grundlagenforschung, Neuroinformatik etc. Beispiele für den Einsatz von Methoden der Informatik zur Bearbeitung biochemischer Probleme sind: Strukturanalyse von Gen- und Proteinsequenzen, Visualisierung chemischer Strukturen, Computer gestützte Synthesen, Reaktions- und Stoffdatenbanken, Prozesssteuerung in der Biotechnologie sowie Auswertung von Sensor- und optischen Daten mit Methoden der Mustererkennung und der künstlichen Intelligenz zur Automatisierung chemischer und biologischer Analysen und Synthesen.

^{*} Unter Nutzung der Ausführungen von Vingron sowie Schomburg und Vingron.

In Deutschland hat sich die Bioinformatik bereits früh etabliert. Die Entwicklung begann am DKFZ in Heidelberg (BSA-Programm), in Braunschweig, Bielefeld und Göttingen. Schon seit 1985 gibt es jährliche Treffen zur Bioinformatik (*German conference of bioinformatics*). Eine Bioinformatik-Koordinierungsgruppe aus verschiedenen Fachgesellschaften schuf dann den Rahmen für eine erste Förderphase durch das BMBF (1994-1998), das damit auf die Gründerwelle in der Genomforschung reagierte. In dieser Phase standen Verbundprojekte zu den Themenfeldern „Sequenzanalyse“, „molekulare Evolution“ und „*Protein-ligand docking*“ (an den Standorten Bonn, Bielefeld und Braunschweig) im Vordergrund. In der zweiten Förderphase wurden ein DFG-Schwerpunktprogramm ausgeschrieben, das Helmholtz-Netzwerk Bioinformatik (HNB) gegründet, DFG-Zentren zur Förderung von Lehre und Forschung ins Leben gerufen sowie BMBF-Kompetenzzentren zur Förderung anwendungsorientierter Forschung und weiterführender Ausbildung etabliert. Die fünf DFG-Zentren (Bielefeld, München, Leipzig, Saarbrücken, Tübingen) erhalten 25 Mio. € für fünf Jahre, die sechs BMBF-Kompetenzzentren (Braunschweig, Berlin, Halle/Gatersleben, Jena, Köln, München) 50 Mio. € für ebenfalls fünf Jahre (Förderbeginn war hier der Juli 2001). Die BMBF Kompetenzzentren haben im einzelnen folgende Schwerpunktsetzung:

- *Berlin*: Genombasierte Bioinformatik (Genvorhersage, Sequenzanalyse, Expressionsanalyse, Modellierung, Struktur). Institutionell wird dies durch zwei C3-Professuren an der FU und der HU Berlin über einen MSc-Studiengang gesichert, sowie durch eine FH-Professur für ein Aufbaustudium.
- *Braunschweig*: Infektionsbiologie (Modellierung der Interaktionen, Datenbanken, Werkzeuge). Es existiert ein gemeinsamer Ausbildungsgang zwischen TU, GBF und der Firma Biobase.
- *Gatersleben/Halle*: Anwendung der Bioinformatik in der Pflanzenbiologie. Ergänzt durch einen Studiengang Bioinformatik in Halle.
- *Jena*: Molekulare Medizin (Modellierung molekularer Kommunikation in gesunden und kranken Zellen). Hier kommt es zu einer Zusammenarbeit zwischen Forschergruppen und der Klinik.
- *Köln*: Integration von Genom, Proteom, Metabolom. Es gibt einen einjährigen postgraduierten Studiengang.
- *München*: Genomanalyse und -annotation. An der HMU wird ein Studiengang Bioinformatik angeboten.

Mit Bildung des NGFN (siehe dort) sind die Zentren in Braunschweig, Berlin und München in die Strukturen des Nationalen Genomforschungs-Netzwerks integriert.

Der aktuelle Förderschwerpunkt „Ausbildungs- und Technologieinitiative Bioinformatik“ des BMBF wurde etabliert, um die in Deutschland vorhandenen Bioinformatik-Aktivitäten zusammen zu führen und mit anderen Wissensgebieten zu vernetzen. In Verbundprojekten sollen in interdisziplinären Arbeitsgruppen unter Beteiligung der Anwender leistungsfähige Bioinformatik-Werkzeuge entwickelt werden. Ein zentrales Ziel ist die Schaffung gemeinsamer bioinformatischer Standards. Gleichzeitig zielt die Initiative darauf ab, Aufbaustudien- und Ausbildungsgänge zu konzipieren und diese kurzfristig zu realisieren.

Hinsichtlich der Ausbildung von Bioinformatikern ist zunächst die Frage zu stellen, ob eher die grundständige Ausbildung in einem eigenständigen Bioinformatik-Studium sinnvoll ist, oder ob die Fortbildung von bereits ausgebildeten Fachwissenschaftlern aus den Lebenswissenschaften in Aufbaustudiengängen vorangetrieben werden sollte. Mit dieser zweigleisigen Struktur der Ausbildung reagierte man auf den ursprünglich hohen Bedarf an Bioinformatikern, der auch durch inter-

nationales Fachpersonal nicht abzudecken war (vgl. den Studienführer Biologie/Bioinformatik des Verbands deutscher Biologen (<http://www.studienfuehrer-bio.de>). Für die grundständige Ausbildung spricht die langfristig bessere berufliche Perspektive der Ausgebildeten. Gegen eine eng an den Standards der Informatik ausgerichtete Ausbildung wurde hingegen eingewandt, es müsse sichergestellt sein, dass die notwendige Anbindung von spezifisch auf die Mathematik oder die Informatik ausgerichteten Verfahren an die Themenfelder der Biologie gelingt. Hier wird die Herausforderung deutlich, die sich aus dem interdisziplinären Charakter der Bioinformatik ergibt und die mit der Vermittlung von Verfahren aus der Informatik in den speziellen Kontext von Laborbiologie und medizinischer Forschung entsteht. Eine solche interdisziplinäre Abstimmung scheint in der Praxis oft nur bedingt realisiert. Für die zweite Variante der Fortbildung bereits ausgebildeter Biologen spricht deshalb die schnelle Einsetzbarkeit der Abgänger sowie deren biologischer Hintergrund. Allerdings muss im Gegenzug häufig eine zu geringe Kenntnis im Bereich der Informatik und Computerwissenschaft in Kauf genommen werden.

Prinzipiell ist auch zu fragen, ob die hohen Ausbildungsquoten, die auf den enormen Bedarf Mitte der 1990er Jahre zugeschnitten waren, langfristig eine Vermittlung aller ausgebildeter Bioinformatiker sicherstellen. Verlässliche Zahlen zu den Hochschulabgängern im Bereich der Bioinformatik und auch zu den tatsächlich in diesem Sektor tätigen Wissenschaftler liegen bisher allerdings nicht vor. Es gibt keine deutschlandweite Erhebung zu Studierendenzahlen, deren Zusammensetzung (etwa nach Geschlecht oder Nationalität) sowie vor allem zu einer fachspezifischen Ausrichtung und dem Lehrangebot der Studiengänge. Nach unserer Kenntnis wird aktuell keine Studiengangsevaluation bioinformatischer Studiengänge durchgeführt und ist mittelfristig auch von keiner Institution geplant. So verzeichnen beispielsweise die Seiten des Centrums für Hochschulforschung (CHE) (<http://www.che.de/index.php?ns47=1>) zwar verschiedene Rankinglisten von verwandten Studienfächern und der diese Fächer anbietenden Universitäten (so u.a. für Biochemie oder Informatik), eine Erweiterung in Richtung auf die Bioinformatik wurde bisher jedoch noch nicht vorgenommen, da die existierenden Studiengänge noch zu jung sind. Auch liegt der Interessenschwerpunkt des CHE auf bereits etablierten Studiengängen mit nachweisbaren Abgängerzahlen.

Die Gründe für das Desiderat einer bundesweiten Erhebung zur Ausbildungssituation in der Bioinformatik liegen also zunächst in der sich erst entwickelnden universitären Ausbildung. So läuft die Ausbildung an verschiedenen Hochschulen derzeit erst an; Abschlüsse liegen noch nicht vor. Damit einhergehend ist aktuell eine enorme Diversität der möglichen Ausbildungsgänge und Abschlüsse zu verzeichnen:

- *Ausbildungsformen:* Grundständige Ausbildung an Universitäten und Fachhochschulen oder speziellen Zentren (z.B. Jenaer Centrum für Bioinformatik JCB (www.imb-jena.de/jcb) oder postgraduelle Weiterbildung an Akademien für Weiterbildung (z.B. Akademie für Weiterbildung der Universitäten Heidelberg und Mannheim).
- *Institutionen:* Hochschulen, Fachhochschulen, weitere Bildungsträger
- *Abschlüsse:* Universitätsdiplom, FH-Diplom Informatiker, Masterstudiengang MSc, Bachelorstudiengang BSc, Laborpersonal: die Ausbildungen von technischem Laborpersonal in Berufskollegs (beispielsweise an der Jörn-Zürn-Gewerbeschule in Überlingen).

Darüber hinaus steht einer bundesweiten Erhebung die Tatsache entgegen, dass die Ausbildung Ländersache ist. Auch die in der Bioinformatik bereits tätigen Forscher sind schwer zu ermitteln,

weil diese beispielsweise wegen der interdisziplinären Struktur des Berufsbildes als Mitglieder ganz unterschiedlicher Fachgesellschaften auftreten (GDCh, BioMiP, Dechema, GI, GMDS).

Aus den genannten Gründen sind auch die vorliegenden Studien zum Thema nur bedingt aussagekräftig. Einen ersten Überblick zum Ausbildungsstand in der Bioinformatik liefert beispielsweise der Studien- und Forschungsführer Bioinformatik von Hofestädt und Schnee (2002). Eine Sondierung des Feldes durch direkte Nachfrage bei den ausbildenden Institutionen erweist jedoch die Defizite der vorliegenden Daten. Auch wird deutlich, dass keine standardisierte Erhebung vorgenommen wurde, die Einträge stark in Länge und Informationsgehalt variieren und die Auflistung der Studienorte und -angebote unvollständig ist. Auch über das Internet sind Linklisten zum Thema verfügbar. Beispielsweise liefert www.studienfuehrer-bio.de/spektrum_suche.php3 eine Liste, die in etwa der des angeführten Studienführers entspricht und die Universitäten und Fachhochschulen nennt, die Bioinformatik als selbstständiges Studienfach anbieten. Allerdings führt eine Nachfrage im Detail auch hier auf unvollständige Angaben. So existiert beispielsweise bereits eine Verlinkung mit der Fachhochschule Flensburg, deren Studiengang jedoch aktuell noch gar nicht begonnen hat. Ähnliche Lücken im Detail finden sich auch in anderen Internetquellen (www.studienfuehrer-bio.de/suche_vdbiol.php3 oder www.hochschulkompass.hrk.de).

Angesichts dieser unübersichtlichen und unvollständigen Datenlage hat die *AG Gentechnologiebericht* im WS 2002/03 begonnen, eine eigene Sondierung des Feldes vorzunehmen. Ziel war es, die derzeit erst einsetzende Entwicklung der Bioinformatik-Ausbildung von Beginn an mitzuverfolgen und so die Grundlage für eine professionellere Erhebung zu legen. Eine solche Erhebung hätte vorab u.a. folgende Fragen zu klären: Sind nur Studiengänge zu berücksichtigen, bei denen ein wissenschaftlicher Grad erworben werden kann? (Diplom, Bachelor of Science, Master of Science, PhD). Muss eine Unterscheidung zwischen Universitäten, Fachhochschulen und privaten Trägerschaften vorgenommen werden? Wie ist mit Aufbau-Studiengängen oder Zertifikatskursen zu verfahren? Inwieweit sind die unterschiedlichen inhaltlichen Ausrichtungen der einzelnen Studienangebote zu berücksichtigen? Wie ist mit Studierenden aus Diplom-Informatik- oder Biologiestudiengängen zu verfahren, deren Vertiefungs- oder Nebenfach Bioinformatik darstellt, was im Abschlusszeugnis jedoch nicht unbedingt ausgewiesen sein muss?

Zum Zeitpunkt der Berichterstellung liegt eine über ein vorläufiges Frageraster standardisierte Erhebung an 37 Studienorten vor:

- **Fertig gestellt** ist die Erhebung für sechs Studienorte (Uni Berlin [FU], Halle, Heidelberg, Köln, Tübingen, FH Weihenstephan), drei weitere (FH Flensburg, Uni Magdeburg, Potsdam) sind ohne signifikante Ausbildungszahlen.
- **Unvollständige Daten** liegen zu 15 weiteren Studienorten vor.
- **Unbeantwortet** blieben bislang die Anfragen bei vier Studienorten.

Zuordnungsproblem: Eine bisher unklare – zu anderen Informationen widersprüchliche und nur bedingt der Bioinformatikausbildung zuzurechnende – Datenlage besteht schließlich bei neun Studienorten.

Studierendenzahl: Auf der Basis der vorläufigen Auswertung von 14 Studienorten ergibt sich eine Gesamtstudierendenzahl von 2359 Personen. Da die Studiengänge erst seit wenigen Semestern laufen, sind noch keine relevanten Absolventenzahlen zu verzeichnen.

Ausbildungsgänge: Die Erhebung aller angefragten Studienorte (37) ergibt folgende Studiengänge: 10 (+1) Diplom Universität, 4 Diplom Fachhochschule (davon 1 Dipl. Ing., 3 Dipl. Inf.),

9 (+2) Master, 9 Bachelor sowie 2 (+1) Zertifikatskurse. (Die Zahlen in den Klammern verweisen auf Unklarheiten in der Zuordnung angebotener Ausbildungen).

Methodenkritik: Schwierigkeiten in der Zuordnung und Interpretation der Daten ergeben sich a) für alle Forschungseinrichtungen ohne eigenständigen Abschluss (beispielsweise die *Research Group Bioinformatics* in Heidelberg), b) für die Ausbildung im vertiefenden Nebenfachstudium (Ausbildung von Diplominformaticern), c) für gemeinsam verlaufende Studiengänge mit einer Spezialisierungsoption während des gesamten Studiums (beispielsweise Biologie und Informatik in Frankfurt a.M.), d) für Studiengänge mit spezifischem Ausbildungsschwerpunkt (beispielsweise Biomathematik in Greifswald, Medizinische Informatik in Braunschweig oder Biometrie in Hannover).



Bedeutung der Daten

1. Genomforschung als Grundlagenforschung

1.1 Stand der Technik^{*}

Überblick: Die paradigmatische Bedeutung der Genomforschung ist in nicht unerheblichem Maße auch durch die Entwicklung bestimmter Techniken bedingt. Hierzu zählen molekularbiologische Verfahren zur Klonierung und Modifikation von Nukleinsäuren (DNA und RNA) ebenso wie dramatische Verbesserungen im Bereich der Computertechnologie, sowohl der Hard- als auch der Software. Von besonderer Bedeutung waren und sind jedoch neue, automatisierbare Hochleistungsverfahren zur Charakterisierung von Nukleinsäuren und Proteinen. Die zentrale Funktion solcher Hochdurchsatzverfahren für die Dynamik der Forschung macht das Beispiel der DNA-Sequenzierertechnik deutlich. Die klassischen Verfahren (Maxam-Gilbert-Methode, Sanger-Methode) hätten es in ihrer ursprünglichen Form in absehbarer Zeit nicht erlaubt, auch nur die Sequenzierung von Kleingenomen (etwa von Bakterien), geschweige denn von Genomen höherer Eukaryonten zu verwirklichen. Erst die Entwicklung der ABI-Sequenzierereinheiten (im Labor von LeRoy Hood; kommerzialisiert durch Applied Biosystems) machte ein solches Unterfangen möglich. Einen weiteren vergleichbaren „Quantensprung“ bedeutete die Einführung von Kapillarsequenziergeräten. Ein anderes Beispiel für die forschungsleitende und -treibende Funktion der methodischen Verfahren ist das *expression profiling* (dabei wird ein Muster der Ablesungsintensität aller Gene im Genom erstellt). Hierbei kommt die so genannte Chip- oder Array-Technik zum Einsatz, eine Analysetechnik, bei der die Sonden auf geeignete Oberflächen aufgebracht und en bloc analysiert werden. Ähnliche Bedeutung kommt der Hochdurchsatzanalyse von *Proteinen* mittels der Massenspektrometrie-Methode ESEI/MALDI-TOF zu. Dabei werden Proteinbruchstücke nach ihrem Masse/Ladungsverhältnis getrennt und mit bekannten Eiweißbruchstücken unter Verwendung von Datenbanken verglichen und damit identifiziert.

Neben der Bedeutung dieser Techniken für die Dynamik der Grundlagenforschung ist stets auch ihre ökonomische Funktion zu berücksichtigen. So stellt der Zugriff auf die modernsten Tech-

^{*} Unter Nutzung der Ausführungen von Bostanci.

nologien oft einen entscheidenden Wettbewerbsvorteil dar. Dies wurde beispielsweise im Fall der Sequenzierung des Humangenoms bei der Konkurrenz zwischen dem internationalen Konsortium und der Firma CELERA deutlich. Da es hier nicht nur um Grundlagenforschung, sondern vor allem um ökonomische Verwertungsinteressen geht, entscheidet der Zugriff auf die neuen Kapillarsequenzierer auch die Erschließung eines ökonomisch lukrativen Feldes.

Mögliche *Aufgabenfelder* der zukünftigen Technologieentwicklung sind vor allem

- die Automatisierung der Klonierung
- die Automatisierung der Massenspektrometrie sowie
- die Automatisierung der Strukturbestimmung von Expressionsprodukten

Sequenzierungsverfahren: Nach wie vor werden heute sogenannte Large-scale-Sequenzprojekte mit Sequenzierautomaten durchgeführt, die auf dem klassischen Verfahren von Fred Sanger basieren. Dieses wird von *Applied Biosystems* vermarktet. Im Gegensatz zur physikalischen Kartierung (*mapping*) von Genomen, wo es aktuell keine Innovationen in der Technik gibt, ist im Bereich der DNA-Sequenzierung eine anhaltende Innovation zu verzeichnen: Eine zweite Generation von Sequenziertechnologien ermöglicht bereits heute eine etwa zehnfach höhere Geschwindigkeit und Genauigkeit der Sequenzierleistung. Zugleich werden die Kosten gesenkt. Es ist zu erwarten, dass Techniken wie die *high-voltage capillary and ultrathin electrophoresis* eine Sequenzierung wichtiger Krankheitsgene erlauben, indem sie die Fragmenttrennungsraten erhöhen und es in Kombination mit der *resonance ionization spectroscopy* möglich machen werden, stabile Isotope als Marker zu verwenden. Eine dritte Generation von gellosen Sequenzierverfahren, die vor allem bei der Sequenzierung des Humangenoms zum Einsatz kommt, soll ebenfalls die Effizienz des Sequenzierverfahrens um weitere Größenordnungen verbessern.

Hierbei werden folgende technologische *Schwerpunkte* gesetzt:

- Identifizierung von DNA-Bausteinen durch Markierung und Trennung mittels Durchflusszytometrie (*enhanced fluorescence detection*)
- Ablesung der Basensequenz mittels *scanning tunneling* oder *atomic force*-Mikroskopie
- Hochsensitive massenspektrometrische Analyse von DNA
- Sequenzermittlung durch Analyse überlappender Bruchstücke mittels Hybridisierung (Bindung) von zueinander passenden Molekülen (www.ornl.gov/hgmis/publicat/primer/toc.html)

Die derzeit erprobten neuen Techniken könnten sich in folgenden *Aspekten* von dem Standardverfahren von Sanger unterscheiden:

- *in der Detektion:* Nachweis der Nukleotide durch optische (beispielsweise Fluoreszenz) oder elektrische Verfahren
- *in der Zahl der DNA Moleküle:* Die Arbeit mit einzelnen DNA Molekülen würde die Kosten für die aufwändige Amplifikation sparen.
- *bei den Trennungsvorgängen für die DNA Moleküle:*
 - 1 Trennung über Gelelektrophorese
 - 2 Trennung durch Anheftung der DNA-Moleküle an eine Oberfläche: Die Moleküle liegen in einer einzigen Schicht und man hat die Möglichkeit, individuelle Moleküle räumlich trennscharf aufzulösen.

3 Trennung durch punktförmiges Aufbringen auf eine Oberfläche – ein Verfahren, das enorm zeitaufwändig ist, wenn man beabsichtigt, eine große Anzahl unterschiedlicher DNA Moleküle zu analysieren.

4 klassische Mikro-Arrays

- *in der Länge der gelesenen Sequenzen:* Bei sehr langen DNA-Molekülen scheinen derzeit physikalische Sequenzierverfahren aussichtsreicher als chemische.

Hier einige Beispiele für sich abzeichnende neue Techniken:

- *Sequenzierung durch exonukleolytischen Abbau markierter DNA:* Bei dieser Methode wird ein DNA-Molekül verwendet, bei dem mindestens ein Strang aus fluoreszierenden Basen aufgebaut ist. Diese Basen werden eine nach der anderen entfernt, bestimmt und so die Sequenz ermittelt. Dieses Verfahren funktioniert nur mit einzelnen Molekülen und würde bei der Verwendung mehrerer Moleküle Probleme bei der Synchronisierung aufwerfen. Ein weiteres Problem besteht darin, zunächst einmal den fluoreszierenden DNA-Strang zu synthetisieren.
- *Sequenzierung durch Synthese:* Dieses Verfahren wird von SOLEXA verwendet. Dabei werden einzelsträngige DNA-Fragmente auf einer Oberfläche fixiert, und die Synthese des komplementären Strangs erfolgt zyklisch Base für Base. Die Bausteine sind fluoreszenzmarkiert. Nach dem Einbau wird die Markierung entfernt, und es schließt sich ein weiterer Synthese- und Fluoreszenzbestimmungs-Schritt an. Bei diesem Verfahren können zahlreiche Sequenzen in einem Arbeitsgang bestimmt werden, da viele verschiedene Fragmente auf einer Oberfläche fixiert werden können. Die Arbeit mit einzelnen Molekülen hat den Vorteil, dass dabei der aufwändige Prozess der Amplifizierung entfällt. Die Lokalisierung und Sequenz jedes DNA-Moleküls lässt sich mittels der CCD-Kameratechnologie (*solid-state charged coupled device*) feststellen. Problematisch an diesem Verfahren ist die Länge der synthetisierten DNA-Moleküle: Für eine aussichtsreiche De-Novo-Sequenzierung wäre eine Länge von 100-150 Basen wünschenswert. Bislang sind jedoch erst Längen von 20-30 Basen realistisch. Damit wäre es lediglich möglich, DNA-Sequenzen mit der Referenz-Sequenz zu vergleichen, die das Humangenomprojekt zur Verfügung stellt.
- *Sequenzierung, bei der das DNA-Molekül durch eine kleine Pore einer Membran gezogen wird:* Dieses Verfahren beruht nicht auf radioaktiver oder Fluoreszenzmarkierung mit nachfolgender optischer Charakterisierung, sondern auf Konduktivitätsunterschieden. Verschiedene DNA-Basen passieren diese Poren unterschiedlich gut und erzeugen so eine basenspezifische Differenz in der Konduktivität, die man messen kann. Das Verfahren wird zur Zeit exploriert.
- *Sequenzierung durch Ausrichtung von DNA-Molekülen, wodurch die Basenfolge identifiziert werden kann.* Ein Verfahren dieser Art wird offensichtlich von US Genomics erprobt (www.usgenomics.com).
- *Sequenzierung durch Massenspektrometrie:* Die Sequenzierung von *Proteinen* durch Massenspektrometrie ist heute ein gängiges Verfahren. Die Anwendung dieses Verfahrens auch für die Sequenzierung von DNA scheint sich hingegen erst im Bereich der Entwicklung zu bewegen.

Sequenzierungsstrategien: Unter den alternativen Sequenzierungsstrategien bestimmen vor allem die *whole-genome shotgun strategy* (WGS) und das *map-based sequencing* (MBS) den Markt. In der scientific community herrscht weitgehend Konsens darüber, dass das MBS-Verfahren für weitere große Sequenzierungsprojekte zu teuer ist. Aus diesem Grund befürwortet man die WGS-Methode, auch wenn man eingestehen muss, dass dieses Verfahren für die Untersuchung großer

Genome nicht in allen Punkten zufriedenstellend ist. Es ist jedoch zu erwarten, dass in naher Zukunft die Genome durch eine Kombination von WGS-Verfahren mit konventionellen Mapping-Informationen sequenziert werden (vgl. www.ornl.gov/hgmis/publicat/hgn/hgn.html oder www.the-scientist.com).

Bei der WGS- oder *shotgun*-Methode werden zunächst einzelne Fragmente sequenziert, und diese Sequenzen anschließend zusammengesetzt. Dabei besteht der erste Schritt der Ermittlung der Sequenz in der räumlichen Anordnung der primären Sequenzdaten durch überlappende Anordnung einzelner Fragmente (Ordnung kurzer Reichweite). Die aus diesem Schritt resultierenden Assemblagen werden dann in einem zweiten Schritt in der STS-Karte (*sequence-tagged sites*) des Humangenoms verankert (Ordnung langer Reichweite). Bei der MBS- oder *map*-Methode hingegen wird zuerst die Reihenfolge der Fragmente im Genom festgelegt, und diese werden erst danach sequenziert. Dort besteht also der erste Schritt in einer räumlichen Anordnung einzelner Fragmente, gefolgt von einer lokalen Auflösung, die durch Sequenzierung erreicht wird. Die technischen Details der Verfahren sind den Webseiten www.ncbi.nlm.nih.gov/about/primer/index.html oder www.genome.iastate.edu/edu/doe/ zu entnehmen.

Es besteht offensichtlich Konsens darüber, dass zunächst einmal eine einzige Referenzsequenz für das Genom einer Spezies ausreicht (beispielsweise aus dem Human-Genom-Projekt), und dann nur noch mögliche Variationen dieser Referenz analysiert zu werden brauchen. Eine De-novo-Sequenzierung bereits bekannter Sequenzen aus Gründen der Kontrolle oder aus komparatistischen Motiven wird selbst in der „post genomic“-Ära als forschungspolitisch unattraktives Unterfangen betrachtet. Damit wird ein Trend fortgesetzt, der bereits in der klassischen biowissenschaftlichen Forschung die methodologisch geforderte Wiederholung von Experimentalansätzen lediglich als Möglichkeit der Wiederholbarkeit versteht, deren tatsächliche Umsetzung in der Zeit von Big Science an den Erfordernissen wissenschaftlichen Outputs gemessen wird und so den Restriktion des „*publish or perish*“ unterliegt. Wahrscheinlich werden aus dem gleichen Grund auch zukünftige DNA Sequenzierungen nach der *shotgun*-Strategie erfolgen. Lange Sequenzen werden also auch weiterhin durch Zusammensetzung aus überlappenden Sequenzen von Subfragmenten kombiniert werden.

Problematisch und in der Literatur kaum thematisiert ist jedoch die Frage, wie die durch verschiedene Methoden erstellten Genkarten aufeinander abgebildet und damit direkt miteinander vergleichbar gemacht werden können. Um nützlich sein zu können, muss eigentlich jeder neue Kartentyp mit den bereits existierenden Karten abgestimmt werden (www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/human). Grundsätzlich ist zudem die Frage zu stellen, ob die verschiedenen genetischen Verfahren überhaupt als „Kartierungen“ gelten können, denn es handelt sich meist um eindimensionale Kataloge oder Datenbasen. Die letzte größere Innovation auf dem Feld der genetischen Kartierung bleibt offensichtlich immer noch die STS-Methode, die bereits um 1990 eingeführt wurde.

SNPs (*single nucleotide polymorphisms*): Die größte Herausforderung für die genetische Kartierung stellen jedoch die sogenannten SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) dar – einzelne Buchstabenvarianten im Genom, die wahrscheinlich viel zur Individualität von Lebewesen der gleichen Art beitragen. Über sie hofft man, genetische Elemente identifizieren zu können, die an komplexen, nicht-mendelnden genetischen Krankheiten beteiligt sind. Dieses Ziel soll über ein Screening großer Gruppen von Individuen erreicht werden. (Bei der traditionellen Analyse wird hingegen die Kopplung von Genmarkern mit der erblichen Übertragung eines Merkmals in Familien untersucht.) Initiiert durch den Wellcome-Trust hat sich hierzu ein Konsortium pharmazeutischer Unternehmen

gebildet (vgl. <http://snp.cshl.org>), das sich die Aufgabe gestellt hat, 300.000 SNPs zu kartieren. In Großbritannien wird gegenwärtig eine Biobank mit DNA-Proben von 500.000 Freiwilligen angelegt, um die SNP-Bestimmung voranzutreiben. In Deutschland sind die Max-Planck-Institute für Psychiatrie und für Biochemie eine ähnlich ambitionierte, aber deutlich kleiner dimensionierte Zusammenarbeit mit Glaxo Smith Kline eingegangen (www.stmwvt.bayern.de/inex.html?target=/presse/pressearchive/ab2001/2002/02/pm019.html).

Mit den SNPs wird einerseits oft die Hoffnung verbunden, eine individuenbasierte Medizin zu etablieren: Möglicherweise könnten aufgrund neuer Erkenntnisse über SNPs Medikamente und Therapien maßgeschneidert für einzelne Patienten oder sehr kleine Patientengruppen konzipiert werden. Andererseits kulminieren Ängste in dem Szenario einer Gesellschaft mit Klassenunterschieden aufgrund einzelner Genmerkmale und entsprechenden medizinischen Konsequenzen. Auch in den einschlägigen Industrien sind die SNPs einerseits als ein Versprechen gehandelt worden, mehr Medikamente auf den Markt bringen zu können, andererseits aber auch als Bedrohung, da individualisierte Medikamente kleine Zielgruppen hätten und damit weniger profitabel wären (Uhlenbrock 2001:661-674). Jedenfalls wirft die SNP-Forschung eine ganze Reihe von Fragen auf: Wie etwa werden die Definitionen von Krankheiten, Patienten und deren Rechten durch die neue Technologie beeinflusst? Und wie interagieren Kontrollbehörden und ungeduldige Unternehmen bei der Implementation dieser Technologie (Bayertz et al. 2001:287ff.)?

Ausblick: Die Ziele der Technologieentwicklung sind vielfach durch ideale Wunschvorstellungen geprägt, etwa indem man postuliert, in weniger als einem Tag ein komplettes menschliches Genom zu sequenzieren. Auch wenn dieser Wunsch möglicherweise nicht realisierbar bleibt, so haben die Unternehmen doch bereits damit begonnen, neue Techniken zu entwickeln, die es ermöglichen werden, möglichst schnell das gesamte menschliche Genom mit entsprechenden Referenzsequenzen zu vergleichen (vgl. <http://www.solexa.com>). Eine der Folgen einer solchen Möglichkeit wäre es vermutlich, dass die mit viel Mühe und Finanzaufwand ermittelte Sequenz des Human-Genom-Projekts ihre wissenschaftliche Autorität als Referenzsequenz einbüßte. Prioritätsstreitigkeiten und die Frage nach dem normierenden Maßstab könnten die Folge sein. In diesem Fall wäre es für viele wissenschaftliche Fragestellungen von großer Bedeutung, welche Sequenz als Orientierungspunkt gewählt würde.

Es bleibt jedoch abzuwarten, welche der genannten Techniken in der Zukunft den Markt bestimmen wird. In jedem Fall wird es einige Jahre brauchen, bis diese kommerziell in großem Umfang in Forschung und Industrie einzusetzen sind. Insofern wird die Sequenzierungsforschung noch einige Jahre lang durch die heute üblichen Verfahren bestimmt sein.

1.2 Forschungsobjekte

Die aussagekräftigsten Informationen über die paradigmatische Rolle der Genomforschung entstammen entsprechend der bisherigen Darstellung aus dem Internet. Es stellt sich nun die Frage, an welchen Kriterien die Entwicklung und der Umfang der Genomforschung am deutlichsten abzulesen sind. Auch in diesem Fall ist die Anzahl und der Umfang der einschlägigen Datenquellen zwar einerseits bereits ein Indiz für die exponierte Bedeutung der Genomforschung, erschwert jedoch andererseits auch den strukturierten Zugriff auf die Daten. Will man deshalb zum Zwecke des Überblicks eine vorläufige Ordnung in diese Daten bringen und sucht man zudem nach aussagekräftigen Indikatoren, die Aussagen über Status quo und Entwicklungstrends in diesem Sektor

erlauben, so bietet sich zunächst ein Blick auf die Anzahl und die Art der in den Datenbanken aufgenommenen Forschungsobjekte an. Im Fall der Genomforschung können diese Daten ganz unterschiedliche Ebenen des Systems Organismus betreffen. Lässt man diese Unterschiede zunächst außer acht, so wären zunächst die unterschiedlichen Arten von Lebewesen aufzulisten, die jeweils zum Forschungsgegenstand der Genomik werden.

Anzahl der Arten: Angaben über die Anzahl der Arten, über die Informationen in den Datenbanken zusammengetragen werden, sind beispielsweise von der *NCBI Taxonomy Homepage. How Many Organisms Are In The Sequence Databases?* abzurufen (www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy/taxonomyhome.html). Zu berücksichtigen ist bei dieser Information allerdings, dass die Aufnahme und die Zählung in der folgenden Tabelle nichts über die Anzahl der aufgenommenen Sequenzen der einzelnen Organismen aussagt. Es kann sich um ein kleines Stück von „*random genomic DNA*“ oder um ein ganzes Genom handeln.

Tabelle 3: **Zahl der Arten in der NCBI-Datenbank (Stand 01.2002)**

| | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|
| Gesamt | 15849 | 22779 | 32466 | 43038 | 61365 | 87034 | 113734 | 124148 |
| Viren | 1685 | 1903 | 2445 | 2714 | 3319 | 4082 | 5303 | 5958 |
| Eubakterien | 2894 | 3793 | 6007 | 8616 | 14191 | 22585 | 28149 | 30439 |
| Archaeobakterien | 154 | 227 | 376 | 544 | 1003 | 1697 | 2038 | 2089 |
| Eukaryoten | 10323 | 15846 | 22512 | 29812 | 41235 | 56780 | 76059 | 83414 |

| | Zunahme (t) | Zunahme (l) |
|------------------|-------------|-------------|
| Gesamt | 683 % | 26,9 % |
| Viren | 253 % | 28,3 % |
| Eubakterien | 951 % | 20,3 % |
| Archaeobakterien | 1256 % | 6,2 % |
| Eukaryoten | 708 % | 30,5 % |

Zunahme (t): Zunahme in der Zahl der Arten seit der Einsetzung der NCBI Taxonomy Database
 Zunahme (l): Zunahme in der Zahl der Arten in den letzten 12 Monaten

Einteilung nach Genomen: Da die Zahl aller Arten, die Gegenstand der Genomforschung sind, nach dieser Tabelle offensichtlich zu umfangreich ist, um eine überblickende und aussagekräftige Erhebung zu ermöglichen, ist eine weitere Fokussierung der Betrachtung auf diejenigen Forschungsobjekte denkbar, bei denen diese Forschung bereits weit fortgeschritten oder gar abgeschlossen ist. Es wäre somit eine Auflistung der derzeit bereits komplett erfassten Genome sinnvoll.

Komplettierte Genome: Angaben über die bisher komplettierten Genome enthalten u.a. folgende Verzeichnisse:

- die Datenbanken des KEGG in Kyoto (Hyperlink „<http://genomes.ad.jp/kegg>“)
- die NCBI-Datenbank Complete genomes (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/index.html>)

- die Metadatenbank der Firma *Integrated Genomics Inc.*
(<http://ergo.integratedgenomics.com/GOLD/completegenomes.html>)
- das Verzeichnis des Rockefeller Instituts *Completely sequenced genomes*
(<http://www.nslj-genetics.org/seq>).
- die Liste der komplettierten Genome beim EBI (Hyperlink „<http://www.ebi.ac.uk/genomes>“)

Letztere verzeichnete am 01.08.2001 bzw. am 30.01.2003 folgende Zahlen (je einzeln aufgeführter) kompletierter Genome:

Tabelle 4: Zahlen der zu den beiden Stichtagen 1.8.2001 und 30.1.2003 komplettierten Genome

| | 01.08.2001 | 30.01.2003 |
|------------------|------------|------------|
| Viren | 612 | 840 |
| Phagen | 89 | 112 |
| Archaeobakterien | 10 | 16 |
| Eubakterien | 46 | 89 |
| Eukaryototen | 5 | 8 |

Über Links ist dabei jeweils ein Zugriff auf die Originalsequenzen und ein Verweis auf die Originalarbeiten möglich. Daran kann man erkennen, dass auch noch diese Zahlen für eine differenzierte Analyse zu groß sind. Zudem wäre auch damit lediglich eine Momentaufnahme in einem täglich wachsenden Datenfeld erreicht. Fokussiert man die Betrachtung deshalb weiter, beispielsweise auf die komplettierten Genome von Eukaryoten, so nennt das entsprechende aktuelle Verzeichnis am EBI (www.ebi.ac.uk/genomes) bereits acht Exemplare (Stand: 30.01.03):

- *Arabidopsis thaliana*
- *Caenorhabditis elegans*
- *Drosophila melanogaster*
- *Encephalitozoon cuniculi*
- *Homo sapiens*
- *Plasmodium falciparum*
- *Saccharomyces cerevisiae* strain S288 C
- *Schizosaccharomyces pombe* strain 972h

Einteilung nach Arten von Lebewesen: Eine andere Form der Einteilung ergibt sich, wenn man die in den Datenbanken aufgenommenen Arten zu drei oder vier Großgruppen zusammenfasst und beispielsweise zwischen mikrobiologischen, pflanzlichen und tierischen Genomprojekten unterscheidet und von diesen noch einmal das Humangenomprojekt abgrenzt.

Mikrobiologische Genomprojekte international: Mikroorganismen besitzen kleine Genome, die verhältnismäßig schnell und kostengünstig zu sequenzieren sind. Darüber hinaus verspricht die Entdeckung von Genen, die für die pathogenen Eigenschaften verantwortlich sind, gute Ansatzpunkte zur Entwicklung der Infektionsbekämpfung, insbesondere von Antibiotika. Daher wundert es nicht, dass weltweit fast 90 mikrobielle Genomprojekte durchgeführt werden. Über den Stand der

mikrobiologischen Genomprojekte gibt die TIGR Database (www.tigr.org/tdb/mdbcomplete.html) Auskunft. Hier werden folgende Projekte und Genome genannt:

Tabelle 5: Mikrobiologische Genomprojekte

| Genom (Strain) | Publikation | Institution (Funding) |
|--|---|--|
| <i>Aeropyrum pernix</i> (K1) | Kawarabayasi et al., DNA Research 6: 83-101 (1999) | Biotechnologie Center (NITE) |
| <i>Agrobacterium tumefaciens</i> (C58) | Wood et al., Science 294: 2317-2323 (2001)/ Goodner et al., Science 294: 2323-2328 (2001) | University of Washington Genome Center / Cereon (NSF / Cereon) |
| <i>Aquifex aeolicus</i> (VF5) | Deckert et al., Nature 392:353 (1998) | Diversa (DOE / Diversa) |
| <i>Archaeoglobus fulgidus</i> (DSM 4304) | Klenk et al., Nature 390: 364-370 (1997) | TIGR (DOE) |
| <i>Bacillus halodurans</i> (C-125) | Takami et al., Nuc. Acid Res. 28: 4317-4331 (2000) | Japan Marine Science and Technology Center |
| <i>Bacillus subtilis</i> (168) | Kunst et al., Nature390: 249-256 (1997) | International Consortium |
| <i>Borrelia burgdorferi</i> (B31) | Fraser et al., Nature, 390: 580-586 (1997) / Casjens et al., Mol Microbiol, 35: 490-516 (2000) | TIGR (Mathers Foundation) |
| <i>Buchnera</i> sp. (APS) | Shigenobu et al., Nature 407: 81-86 (2000) | Univ. Tokyo /RIKEN |
| <i>Caulobacter crescentus</i> | Nierman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 4136-4141 (2001) | TIGR (DOE) |
| <i>Campylobacter jejuni</i> (NCTC 11168) | Parkhill et al., Nature 403: 665-668 (2000) | Sanger Center (Beowulf Genomics) |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> (CWL 029) | Kalman et al., Nat Genet 21: 385-389 (1999) | UC Berkeley & Stanford (Incyte) |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> (AR 39) | Read et al., Nuc. Acids Res. 28: 1397-1406 (2000) | TIGR (NIAID) |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> (J138) | Shirai et. al., Nuc. Acid Res. 28: 2311-2314 (2000) | Japanese Consortium (Japanes Society for the Promotion of Science) |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> (serovar D ; D/UW-3/Cx) | Stephens et al., Science 282: 754-759 (1998) | UC Berkeléy & Stanford (NIAID) |
| <i>Chlamydia muridarum</i> (Nigg) | Read et al., Nuc. Acids Res. 28: 1397-1406 (2000) | TIGR (NIAID) |
| <i>Clostridium acetobutylicum</i> (ATCC 824) | Nolling et al., J. Bacteriol. 183: 4823-4838 (2001) | Genome Therapeutics (DOE) |
| <i>Deinococcus radiodurans</i> (R1) | White et al., Science 286: 1571-1577 (1999) | TIGR (DOE) |
| <i>Escherichia coli</i> (K12 Strain MG 1655) | Blattner et. al., Science 277: 1453-1474 (1997) | Univ. Of Wisconsin (NHGRI) |

| Genom (Strain) | Publikation | Institution (Funding) |
|---|--|---|
| <i>Escherichia coli</i> (157:H7 Strain EDL 933) | Perna et al., Nature 409: 529-533 (2001) | Univ. Of Wisconsin (NHGRI / NIAID / Univ. Wisconsin) |
| <i>Escherichia coli</i> (O157:H7 RIMD 0509952) | Hayashi et. al., DNA Research 8: 11-22 (2001) | Japanese Consortium (Japanese Society for the Promotion of Science) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> (KW 20) | Fleischmann et al., Science 269: 496-512 (1995) | TIGR (TIGR) |
| <i>Halobacterium sp.</i> (NRC-1) | Ng et. al., Proc Natl Acad Sci USA 97: 12176-12181 (2000) | Halobacterium genome consortium (NSF) |
| <i>Helicobacter pylorii</i> (26695) | Tomb et. al., Nature 388: 539-547 (1997) | TIGR (TIGR) |
| <i>Helicobacter pylorii</i> (J99) | Alm et. al., Nature 397: 176-180 (1999) | Astra Research Center Boston / Genome Therapeutics (Astra Research Center Boston / Genome Therapeutics) |
| <i>Methanobacterium thermoautotrophicum</i> (delta H) | Smith et al., J. Bacteriology 179: 7135-7155 (1997) | Genome Therapeutics /Ohio State Univ. (DOE) |
| <i>Lactococcus lactis</i> (IL 1403) | Bolotin et al., Genome Res. 11: 731-753 (2001) | GENOSCOPE |
| <i>Listeria innocua</i> (Clip 11262, rhamnose-negative) | Glaser et al., Science 294: 849-852 (2001) | GMP (Institut Pasteur) |
| <i>Listeria monocytogenes</i> (EGD-e) | Glaser et al., Science 294: 849-852 (2001) | EC Consortium (EC) |
| <i>Methanococcus jannaschii</i> (DSM 2661) | Bult et al., Science 273: 1058-1073 (1996) | TIGR (DOE) |
| <i>Mesorhizobium loti</i> (MAFF 303099) | Kaneko et al., DNA Res, 7: 331-338 (2000) | Kazusa DNA Research Inst. |
| <i>Mycobacterium leprae</i> | Cole et al., Nature 409: 1007-1011 (2001) | Sanger Center (The New York Community Trust) |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (H37Rv, lab strain) | Cole et al., Nature 393: 537 (1998) | Sanger Center (Wellcome Trust) |
| <i>Mycoplasma genitalium</i> (G-37) | Fraser et al., Science 270: 397-403 (1995) | TIGR (DOE) |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (M129) | Himmelreich et al., Nuc. Acid Res. 24: 4420-4449 (1996) | Universität Heidelberg (DFG) |
| <i>Mycoplasma pulmonis</i> (UAB CTIP) | Chambaud et al., Nuc. Acid Res. 29: 2145-2153 (2001) | GENOSCOPE |
| <i>Neisseria meningitidis</i> (MC58 ; ATCC BAA-335) | Tettelin et al., Science 287: 1809-1815 (2000) | TIGR (Chiron Corp.) |

| Genom (Strain) | Publikation | Institution (Funding) |
|--|--|---|
| <i>Neisseria meningitidis</i> (Serogroup A strain Z2491) | Parkhill et al., Nature 404: 502-506 (2000) | Sanger Center (Wellcome Trust) |
| <i>Pasteurella multocida</i> (Pm70) | May et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 3460-3465 (2001) | University of Minnesota (USDA-NRI / Minnesota Turkey Growers Association) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (PAO1) | Stover et al., Nature 406: 959-964 (2000) | University of Washington PathoGenesis (Cystic Fibrosis Foundation PathoGenesis) |
| <i>Pyrococcus horikoshii</i> (OT3) | Kawarabayasi et al., DNA Research 5: 55-76 (1998) | Biotechnology Center (NITE) |
| <i>Rickettsia conorii</i> (Malish 7) | Ogata et al., Science 293:2093-2098 (2001) | Unites des Ricketties, CNRS Marseille / Information Genetique & Structurale, CNRS, Marseille (Hoechst Marion Roussel, Aventis Pharma) |
| <i>Rickettsia prowazekii</i> (Madrid E) | Andersson et al., Nature 396: 133-140 (1998) | University of Uppsala (SSF / NFR) |
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (S288C) | Goffeau et al., Science 274: 563-567 (1996)/ Goffeau et al., Nature 387: (Suppl.) 5-105 (1997) | International Consortium (EC, NHGRI, Wellcome Trust, McGill University, RIKEN) |
| <i>Salmonella typhi</i> (CT18) | Parkhill et al., Nature 413: 848-852 (2001) | Sanger Center (Beowulf Genomics) |
| <i>Salmonella typhimurium</i> (LT2) | McClelland et al., Nature 413: 852-856 (2001) | GSC |
| <i>Sinorhizobium meliloti</i> (1021) | Galibert et al., Science 293: 668-572 (2001) | European & Candian Consortium / Stanford University (European Union) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (N315) | Kuroda et al., Lancet 357: 1225-1240 (2001) | NITE / Jutendo University (NITE) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (TIGR4 ; ATCC BAA-334) | Tettelin et al., Science 293: 498-506 (2001) | TIGR (TIGR / NIAID / MGRI) |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> (M1) | Ferretti et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA 98: 4658-63 (2001) | University of Oklahoma (NIAID) |
| <i>Streptomyces avermitilis</i> (ATCC31267) | Omura et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA 98: 12215-12220 (2001) | The Kitasato Institute |
| <i>Streptomyces coelicolor</i> (A3) | Bentley et al., Nature 417: 141-147 (2002) | Sanger Center / John Innes Center (BBSRC / Beowulf Genomics) |

| Genom (Strain) | Publikation | Institution (Funding) |
|---|---|---|
| <i>Sulfolobus solfataricus</i> (P2) | She et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 7835-7840 (2001) | Canadian & European Consortium |
| <i>Synechocystis</i> sp. (PCC 6803) | Kaneko et al., DNA Res. 3: 109-136 (1996) | Kazusa DNA Research Inst. |
| <i>Thermoanaerobacter tengcongensis</i> (MB4) | Bao et al., Genome Research 12: 689-700 (2002) | Beijing Genomics Inst. (Chinese Academy of Science) |
| <i>Thermoplasma acidophilum</i> | Ruepp et al., Nature 407: 508-513 (2000) | Max Planck Institute für Biochemie |
| <i>Thermoplasma volcanium</i> (GSS1) | Kawashima et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97: 14257-14262 (2000) | AIST |
| <i>Thermotoga maritima</i> (MSB8) | Nelson et al., Nature 399: | TIGR (DOE) |
| <i>Treponema pallidum</i> (Nichols) | Fraser et al., Science 281: 375-388 (1998) | TIGR / Univ. Texas (NI-AID) |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> (serovar 3) | Glass et al., Nature 407: 757-762 (2000) | Applied Biosystems / University of Alabama / Eli Lilly (Applied Biosystems / NIH / NIAID / Eli Lilly / UAB) |
| <i>Vibrio cholerae</i> (serotype O1, biotype Tor, N16961) | Heidelberg et al., Nature 406: 477-483 (2000) | TIGR (NIAID) |
| <i>Xanthomonas axonopodis</i> pv. citri (306) | Da Silva et al., Nature 417: 459-463 (2002) | ONSA Consortium (FAPESP / Fundcitrus / FUNECT-MS / CNPq) |
| <i>Xanthomonas campestris</i> pv. campestris (ATCC33913) | Da Silva et al., Nature 417: 459-463 (2002) | ONSA Consortium (FAPESP / Fundcitrus / FUNECT-MS / CNPq) |
| <i>Xylella fastidiosa</i> (9a5c) | Simpson et al., Nature 406: 151-157 (2000) | ONSA Consortium (FAPESP / Fundcitrus / CNPq) |
| <i>Yersinia pestis</i> (CO-92 Biovar orientalis) | Parkhill et al. | Sanger Centre (Beowulf Genomics) |

Diese Tabelle verdeutlicht zunächst den Umfang laufender Genomprojekte zu Mikroorganismen. Zugleich wird die Schwerpunktsetzung auf medizinisch relevante und damit auch ökonomisch interessante Arten (Krankheitserreger) offensichtlich. Darüber hinaus veranschaulicht die Tabelle die internationale und höchst komplexe Zusammenarbeit von Forschungseinrichtungen. Zugleich werden enge Kontakte mit verschiedenen Wirtschaftsunternehmen und Konsortien deutlich, was auf die grundsätzliche Problematik der Verbindung von Grundlagenforschung und Anwendung respektive von Wissenschaft und Wirtschaft hinweist. Schließlich wird auch ein erster Blick auf die nationale Verteilung der einzelnen Projekte möglich, wobei es zu berücksichtigen gilt, dass die Auf-

listung selbst von einer beteiligten und somit interessierten, ökonomisch ausgerichteten Institution (TIGR www.tigr.org/) erstellt wurde. Soweit eine eindeutige Zuordnung der Lokalisation möglich ist, sind von den genannten 64 Projekten 26 aus den USA (TIGR davon 15), sieben aus England (Sanger Center), ebenfalls sieben aus Japan, fünf aus Frankreich, nur zwei aus Deutschland (in der Tabelle markiert) und ein Projekt aus China. Dabei sind internationale (vor allem auch europäische) Kooperationen nicht berücksichtigt.

Mikrobiologische Genomprojekte in Deutschland (GenoMik): Die Förderaktivität zur Genomforschung an Mikroorganismen „GenoMik“ des BMBF zielt darauf ab, das Potenzial mikrobieller Genome für die Bekämpfung menschlicher Krankheiten, den Pflanzenschutz, die Beförderung einer nachhaltigen und umweltgerechten Landwirtschaft, die Verbesserung des Umweltschutzes und für neue Anwendungen in der biotechnologischen Produktion nutzbar zu machen. Für die Einrichtung von drei Kompetenzzentren wurden im Jahr 2000 über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren insgesamt ca. 20,45 Mio. € gewährt. Der Förderschwerpunkt soll kurzfristig die Schaffung international wettbewerbsfähiger Kompetenznetzwerke bewirken und hat langfristig die Etablierung von Ergebnis- und Technologieclustern der Genomforschung an Mikroorganismen in Deutschland zum Ziel. Die Netzwerke fokussieren ihre Aktivitäten auf drei Bereiche:

- Genomforschung an human- und tiermedizinisch relevanten Bakterien
- Genomforschung an Bakterien für die Analyse der Biodiversität und ihre Nutzung zur Entwicklung neuer Produktionsverfahren
- Genomforschung an Bakterien für den Umweltschutz, die Landwirtschaft und die Biotechnologie.

Pflanzliche Genomprojekte international: Von der Genomforschung an Pflanzen werden Beiträge zu innovativen Problemlösungen in den Bereichen Gesundheit, Ernährung, Land- und Forstwirtschaft, Industrieproduktion und Umwelt erwartet. Aus den Forschungsergebnissen sollen sich Impulse für eine qualitative Verbesserung von Pflanzen und ihrer Inhaltsstoffe ergeben. Hieraus leiten sich zudem neue Möglichkeiten zu einer ressourcenschonenden, umweltverträglichen Produktion von Wirkstoffen für die Industrie ab. Von den Forschungsergebnissen erhofft man sich eine umweltfreundliche und zuverlässige Erzeugung von Nahrungsmitteln mit maßgeschneiderten Qualitätsmerkmalen. Außerdem will man mit Hilfe von pflanzlichen Produktionssystemen in verschiedenen Sparten des produzierenden Gewerbes und der Industrie bestehende Produkte ersetzen oder in Pflanzen Produkte mit neuartigen Eigenschaften erzeugen. Dies soll durch gezielte Züchtung von Pflanzen mit genau definierten und auf die genannten Bereiche abgestimmten Eigenschaften erreicht werden.

Zu den Genomprojekten an Pflanzen sind international umfangreiche Informationsquellen vorhanden. Als europäische Beobachtungsinstanz (European Mirror) von Pflanzengenom-Datenbanken versteht sich der Server WWW GRAIN (<http://grain.jouy.inra.fr/grain.html>). Wichtige Kooperationen und Organisationen sind auch über die Seiten des UKCropnet abzurufen. Auch hier stehen Saat- und Nutzpflanzen im Vordergrund. Zu vielen Arten und Gattungen existieren jeweils spezifische Datenbanken und Kooperationen. Zu nennen sind beispielsweise die einschlägigen Websites der *Arabidopsis Information Ressource* (TAIR) (www.arabidopsis.org/home.html), eine Compositen-Metadatenbank (<http://compositdb.ucdavis.edu>), das *Maize Mapping Projekt* (MaizeDB) (www.maizemap.org/index.htm), die *Curcubit Genetics Cooperative* (CGC) (www.umresearch.umd.edu/CGC), Datenbanken der Weinbauinstitute (<http://www.genres.de/>)

eccdb/vitis/) sowie Datenbanken für Gräser (www.gramene.org). Das *Plant Ontology TM Consortium* (POC) bemüht sich derzeit um eine festgelegte und vereinheitlichte Annotation der Pflanzen-Datenbanken.

Pflanzliche Genomprojekte in Deutschland (GABI): Im Juli 1999 startete in Deutschland das Pflanzen-Genomprojekt GABI, in dessen Mittelpunkt die Genomanalyse wichtiger Kulturpflanzen steht. Das Forschungsprojekt GABI soll Deutschland in eine internationale Spitzenposition auf dem Gebiet der Pflanzen-Genomforschung bringen. Zu diesem Zweck wurde in Deutschland bereits im Jahr 1998 vom BMBF die Initiative „Genomanalyse im biologischen System Pflanze – GABI“ lanciert. Nach Bekanntmachung des GABI-Forschungsschwerpunktes durch das BMBF wurden insgesamt 63 Projektanträge mit einem Fördervolumen von 36,9 Mio. € vom BMBF bewilligt. Die Veröffentlichung weiterer Ausschreibungen mit aktualisierten Förderschwerpunkten ist geplant. Als wesentliche Ziele von GABI wurden die Stärkung der wissenschaftlichen Basis der Pflanzengenomforschung und die Erlangung umfassender Informationen über Struktur und Funktion bedeutsamer Pflanzengenome definiert. Die inzwischen angelaufenen Projekte verteilen sich auf fünf Schwerpunkte: „Ressourcententren und Bioinformatik“, „Arabidopsis“, „Gerste“, „Zuckerrübe“ sowie „Diverse Kulturpflanzen“. Den größten Umfang haben die Arbeitsschwerpunkte Arabidopsis, Gerste und die Ressourcententren. In einer weiteren Förderphase sollen Themen aufgegriffen werden, in denen gezielt solche Teile des Genoms untersucht werden, die für die Nutzung der Pflanze als Produktionssystem von besonderem Interesse sind. Ein zentrales Instrument zur Verwirklichung dieser Absicht ist die Erfassung und Nutzung von Biodiversität. (Unter Diversität von Ökotypen oder als genetische Diversität werden in diesem Zusammenhang die im Labor erzeugten Mutantenlinien verstanden.) Ziel der neu zu beginnenden Projekte ist ein Beitrag zur Weiterentwicklung von Pflanzen als ökonomisch optimierte und ökologisch verträgliche Systeme zur Produktion von Nahrungsmitteln und Rohstoffen aus dem Primär- und Sekundärstoffwechsel sowie anderer hochwertiger Biomoleküle. Für diese Fördermaßnahme ist im Rahmen von GABI zunächst ein Zeitraum von drei Jahren vorgesehen.

Einteilung nach Modellorganismen: Eine weitere Möglichkeit zur Strukturierung der Datenfülle neben der Einteilung nach bereits bestimmten Genomen oder den Arten von untersuchten Lebewesen ergibt sich, wenn man berücksichtigt, dass die biologische Forschung maßgeblich durch die jeweils verwendeten Modellorganismen bestimmt wird. Zu diesen gibt es in anderen Naturwissenschaften kein methodologisches Pendant. So haben beispielsweise in der Geschichte der Genetik ganz bestimmte Organismen eine Leitfunktion bei der Entstehung und Etablierung von Theorien übernommen. Man kann diese Geschichte deshalb auch aus der Perspektive eines Wechsels von Modellorganismen schreiben – ausgehend von der Platterbse *Pisum* als Repräsentant der Mendel-Genetik über *Drosophila* als Modellorganismus der Morganschen Chromosomentheorie, den *Bakteriophagen T4* in der Phagengenetik, das Bakterium *Escherichia coli* in seiner Rolle bei der Aufklärung des genetischen Codes bis hin zur aktuellen Vielfalt an Modellorganismen in der Genomik.

Die Funktionen von Modellorganismen sind vielfältig. Aufgrund von unterschiedlichen Strukturen und Funktionen der als Modell gewählten Arten können diese ganz verschiedene Aufgaben in wissenschaftlichen, technischen, medizinischen und ökonomischen Kontexten erfüllen. Modellorganismen spielen beispielsweise eine entscheidende Rolle bei einem der zentralen Themen der zukünftigen Genomforschung: der Funktionsanalyse von Genen. Für dieses Themenfeld werden neben der Expression auf RNA- und Protein-Ebene vor allem die Folgen der gezielten Ausschaltung, der Modifizierung und Über- bzw. Fehlexpression von Genen untersucht. Aus ethischen

Gründen lassen sich solche Untersuchungen nicht am Menschen durchführen. Funktionsanalysen werden deshalb an Modellorganismen wie Hefe, Fliege, Fadenwurm, Zebrafisch, Maus und Ratte durchgeführt. Modellorganismen werden auch bei der phänotypischen Charakterisierung von Mutanten wichtige Funktionen erfüllen. Sie sind zudem im Kontext von Wirtschaftsinteressen bedeutsam: Zur Aufklärung pathogenetischer Prozesse beispielsweise muss das Netzwerk der Interaktionen verstanden werden, die bei der Umsetzung des genetischen Programms auftreten. Hierfür müssen neben dem Gesamtgenom auch die einzelnen Komponenten dieses Netzwerkes, die Gene und Genprodukte des Menschen und anderer wissenschaftlich oder kommerziell interessanter Organismen, identifiziert und ihre Beziehungen zueinander und ihre Funktion aufgeklärt werden. Daneben werden Mutanten systematisch im Hinblick auf veränderte Genexpressionsmuster und pathophysiologische Abnormalitäten untersucht werden müssen. Es wird deshalb essentiell sein, über eine große Anzahl von Mutanten zu verfügen, die systematisch, schnell und kostengünstig produziert werden können.

Dem Internet sind einige Listen der häufigsten Modellorganismen in der Genomik zu entnehmen. Zudem werden unterschiedliche Ranking-Listen erstellt, wobei die Kriterien zur Einordnung der Organismen in solche Ranking-Listen allerdings variieren können. Zwei Beispiele für solche Listen sind:

- die *GTop 82 Species des Laboratory of Gene Product Informatics* und des *National Institute of Genetics in Japan* (<http://spock.genes.nig.ac.jp/%7Egenome/org.html>)

Eine Sichtung der genannten Tabellen ergab im Herbst 2002 folgende internationale Verteilung (ermittelt anhand von Websites, auf die in der Tabelle bei den entsprechenden Organismen verwiesen wurde):

GTop Organisms (82 Species):

| | |
|---------------|-----|
| USA | 29 |
| (davon TIGR* | 17) |
| England | 9 |
| Japan | 3 |
| Frankreich | 7 |
| Deutschland | 3 |
| Andere Länder | 31 |

* TIGR: The Institute for Genomic Research (Unternehmen v. C. Venter)

Erneut ist es sinnvoll, sich auf spezifische Modellorganismen zu konzentrieren und dazu die in der Literatur immer wieder genannten zu wählen:

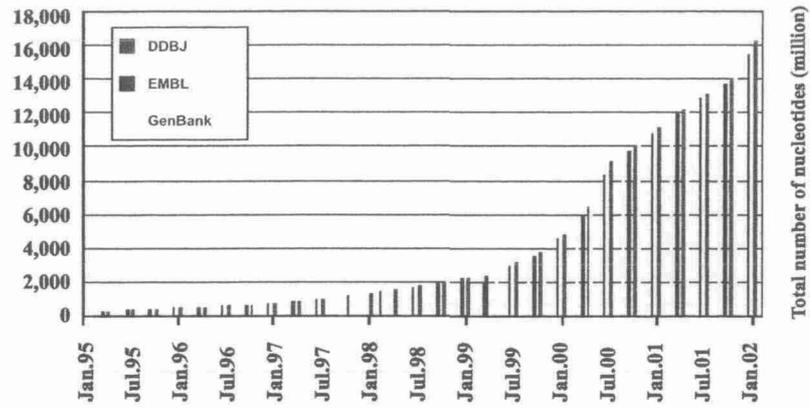
- Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) (<http://arabidopsis.org/>, <http://ukcrop.net/agt/>)
- *Escherichia coli* (www.genome.wisc.edu)
- Fugu (*Takifugu rubripes*), (www.jgi.doe.gov/fugu/index.html)
- *Pneumocystis carinii*
- Rind (*Bos taurus*) (<http://bos.cvm.tamu.edu/>)

- Ratte (*Rattus norvegicus*) (<http://ratmap.gen.gu.se/>)
- Fadenwurm (*Caenorhabditis elegans*) (<http://www.sanger.ac.uk/Teams/Team20/> , <http://elegans.swmed.edu/genome.shtml>)
- Mensch (*Homo sapiens*) (www.hgc.gov.uk; www.ornl.gov/hgmis/home.html; www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/human)
- Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) (http://www.sanger.ac.uk/Projects/S_cerevisiae/)
- Chlamydien (*Chlamydomonas reinhardtii*) (www.biology.duke.edu/chlamy/)
- Maus (*Mus musculus*) (www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/mouse/)
- Hefe *Schizosaccharomyces pombe* (http://www.sanger.ac.uk/Projects/S_pombe/)
- Zebrafisch (*Danio rerio*) (zfin.org)
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Dictyostelium discoideum* (www-biology.ucsd.edu/others/dsmith/dictydb.html)
- Reis (*Oryza sativa*) (www.rice-research.org)
- Krallenfrosch (*Xenopus laevis*)
- Tau-, Frucht- oder Essigfliege (*Drosophila melanogaster*) (<http://flybase.bio.indiana.edu>; www.ncbi.nlm.nih.gov/PMGifs/Genomes/7227.html)
- Malariaerreger (*Plasmodium falciparum*)
- Mais (*Zea mays*)

Eine Übersicht über die Modellorganismen liefert die Website www.eb.tuebingen.mpg.de/deutsch/pr/forschung_am_mpi/html/modelle/modellorg_uebersicht.htm. Interessanterweise wird bei einem Blick auf den historischen Gang der Komplettierung von Genomdaten deutlich, dass keinesfalls der Standardorganismus der Morganschen Chromosomentheorie (*Drosophila melanogaster*) oder das „Haustier“ der Molekularbiologen *E. coli*, sondern vielmehr das Bakterium *Haemophilus influenzae* 1995 als erstes vollständig sequenziertes Genom vorlag (1,8 Millionen Basenpaare, 1749 Gene). 1997 folgte dann die Entschlüsselung der Genomsequenz der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* mit 12 Millionen Basenpaaren und 6000 Genen und 1998 schließlich die 99%ige Sequenzierung des Genoms vom Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* mit 100 Millionen Basenpaaren und 20.000 Genen. Drei Viertel der Gene des Fadenwurms besitzen große Ähnlichkeit mit den ca. 5000 bekannten menschlichen Genen.

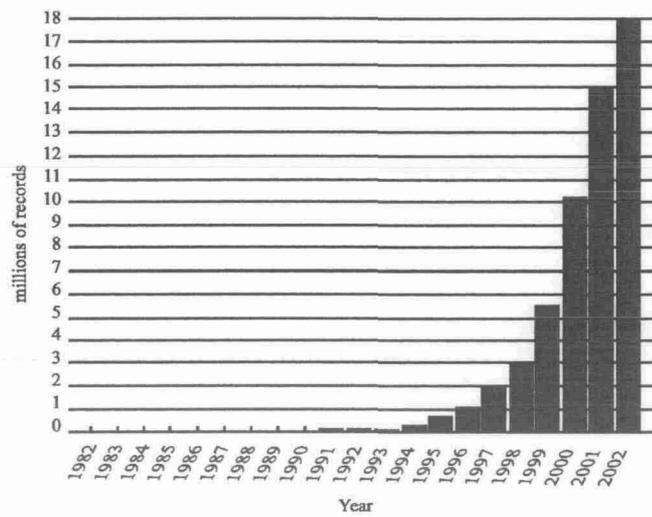
Entwicklungsdynamik der Datenbanken: Wie bereits in den einleitenden Überlegungen zur Datenlage im Feld der Genomforschung deutlich wurde, ist der Umfang an heterogener Information im Bereich der Genomforschung enorm groß und wächst zudem exponentiell. Diese Datenlawine ist auch am Wachstum einschlägiger Datenbanken zu Genomdaten ablesbar, wie exemplarisch das Wachstum der Datenbanken DDBJ, EMBL und GenBank zeigt:

Abbildung 7: Wachstum einzelner Datenbanken: DDBJ, EMBL, GenBank



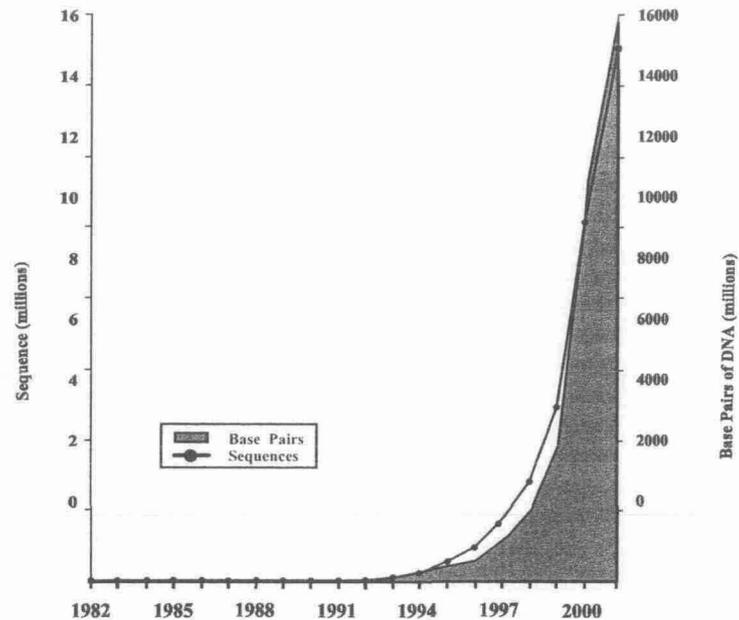
(Quelle: DDBJ)

Abbildung 8: Wachstum der EMBL-Datenbank



(Quelle: EMBL 03.2002)

Abbildung 9: Wachstum der GenBank



(Quelle: GenBank)

„Modellorganismus“ Mensch (Das Humangenomprojekt): Das Projekt der vollständigen Sequenzierung des Genoms des Menschen hat wohl von allen molekularbiologischen Forschungsvorhaben die größte Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit auf sich gezogen. Die Idee für ein solches Projekt entstand Mitte der 1980er Jahre. 1985 wurde auf einer internationalen Konferenz in Santa Cruz, Kalifornien, zum ersten Mal konkret über die Möglichkeit nachgedacht, das gesamte menschliche Genom zu sequenzieren. 1987 wurden durch den amerikanischen Kongress Mittel in Milliardenhöhe für die Umsetzung dieses Vorhabens bereit gestellt. 1988 erfolgte im Anschluss an eine Tagung in Cold Spring Harbour die Einrichtung einer internationalen Koordinierungsstelle. 1990 startete das Human Genome Project (HGP) offiziell; die vorgesehene Laufzeit betrug 15 Jahre (www.eb.tuebingen.mpg.de/deutsch/pt/forschung_am_mpi/html/modelle/modellorg_uebersicht.htm). Ziel des HGP war es, den Aufbau und die Funktion der gesamten menschlichen DNA zu entschlüsseln, d. h. die vollständige Sequenzierung der 3,2 Milliarden Basenpaare des menschlichen Genoms, die Identifizierung der etwa 35.000 Gene, die nur etwa 1-2 % der gesamten DNA ausmachen, die Beschreibung der Funktionen aller Gene und ihrer Produkte im physiologischen Umfeld der Zelle sowie das Verstehen von zellulären Abläufen und deren Störungen (Krankheiten). 1992 wurde die private Forschungsgesellschaft The Institute for Genomic Research (TIGR) (www.tigr.org/) durch den amerikanischen Molekularbiologen Craig Venter gegründet. 1993 schloss sich die Gründung des Sanger Centre (www.sanger.ac.uk/) durch den Wellcome Trust (www.well.ox.ac.uk/) und das UK Medical Research Council an. Das Humangenomprojekt

gewann ab Mitte der 90er Jahre an Fahrt und die Summe der Sequenzdaten nahm rasch zu. Diese „Massenproduktion“ von Daten war den bereits genannten leistungsfähigen DNA-Sequenzierautomaten zu verdanken. Das Projekt selbst förderte das Zusammenwachsen bisher getrennter Fachrichtungen und sogar die Entstehung eines neuen Forschungsgebiets – die Bioinformatik. Mit Hilfe des Internets konnten neu ermittelte Daten sofort veröffentlicht und weltweit miteinander verglichen werden.

Ein internationales Abkommen (die so genannte Bermuda-Konvention) verpflichtet alle Partner im HGP, die gewonnenen Sequenzdaten unverzüglich zu veröffentlichen. Erst 1995 setzte die deutsche Beteiligung an dieser Forschung durch das Deutsche Humangenom Projekt (DHGP) ein (www.dhgp.de; www.fvdhgp.de/; www.pst.fhg.de). Es wurde als gemeinsame Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), der akademischen Wissenschaft und der Wirtschaft gestartet. Über die beteiligten akademischen Einrichtungen gibt die nähere Darstellung der organisatorischen Strukturen der Genomforschung unten Auskunft. Im Frühjahr 1998 kündigte der amerikanische Genomforscher Venter an, die Sequenzierung des Humangenoms mindestens drei Jahre früher als die internationale Genomprojekt-Gruppe HGP abschließen zu können. Dazu gründete er mit einem Hersteller von Sequenzierautomaten das Unternehmen Celera, das über einige hundert Hochleistungs-Sequenziermaschinen verfügte. Er begann im September 1999 mit der Sequenzierung und steigerte seine Sequenzierkapazität auf mehrere Millionen Basenpaare pro Tag. Bereits im Januar 2000 lagen nach Firmenangaben 90 % des menschlichen Genoms in einer Rohfassung vor. Aufgeschreckt durch diese Ankündigung steigerte man auch beim Internationalen Human-Genom-Projekt das Tempo. Es wurden zusätzliche Fördermittel bewilligt, bestehende Zusagen mit vorgezogenem Zeitplan eingelöst und der angekündigte Abschluss der Sequenzierung um zwei Jahre vorverlegt. Ende 1999 veröffentlichten die HUGO-Forscher die fast vollständige Sequenz des Chromosoms 22 mit seinen 34 Millionen Basenpaaren. Am 26. Juni 2000 stellten der Leiter des HGP Francis Collins und Celera-Chef Venter gemeinsam die Rohfassung der Human-genomsequenz (*working draft*) vor. Noch bestehende Lücken würden in den folgenden drei Jahren geschlossen werden, und 2003 sollte die genaue Gesamtsequenz vorliegen. Im Februar 2001 publizierten beide Initiativen ihre Arbeiten.

1.3 Perspektiven der Genomforschung

Vorhersage von Proteinstrukturen: Die bioinformatischen Teile der Genomforschung werden sich zunehmend auf die „funktionelle Genomik“ konzentrieren, d.h. auf die Genprodukte selbst sowie deren Expressionsintensität, Struktur und Funktion. Unter den Genprodukten interessieren vor allem die Proteine. Die Summe aller zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer definierten Zelle unter gegebenen Bedingungen exprimierten Proteine, das *Proteom*, ist im Unterschied zum immer gleichen Genom veränderlich. In einer gegebenen Zelle werden nur etwa zehn Prozent aller Gene exprimiert. Die Expressionsaktivität hängt dabei von zahlreichen Faktoren ab. Die exprimierten Gene bilden die Grundlage des *Phänotyps*. Das Proteom gibt Auskunft über Entwicklungszustand, Funktion, Ernährungs- und Gesundheits-/Krankheitszustand einer Zelle, des betreffenden Organs und des gesamten Organismus. Derzeit fehlen noch die Methoden, das Expressionsmuster eines Genoms vorherzusagen. Auch die analytischen Techniken zur Beschreibung des Proteoms, d.h. die Methoden der *Proteomik*, sind noch nicht weit genug entwickelt. Mit Hilfe der heute wichtigsten Komponenten der Proteomik (2D-Elektrophorese, Massenspektrometrie, Bioinformatik) können

zwar viele derjenigen Proteine analysiert werden, die in relativ großer Menge in einer Zelle vorkommen. Zahlreiche wichtige andere Proteine (z.B. Regulatorproteine) finden sich dagegen nur in so geringer Zahl, dass sie mit den zur Zeit verfügbaren Techniken noch nicht zufriedenstellend untersucht werden können. Außerdem kann in der Regel nicht festgestellt werden, in welchen Bereichen (Kompartimenten) einer Zelle sich einzelne dieser Proteine befinden.

Eine zweite Komponente der funktionellen Genomik bildet die Aufklärung und Vorhersage von Proteinstrukturen. Hier nimmt die Bedeutung der Bioinformatik in steigendem Maße zu. Strukturdaten sind wichtig, da Proteine zwar als Fadenmoleküle hergestellt werden, sich jedoch im Organismus zu komplizierten räumlichen Strukturen formen oder sehr präzise in die räumlichen Strukturen von Zellmembranen eingefädelt werden. Auch die Funktion der Proteine in der Zelle hängt stark von ihrer räumlichen Struktur ab, die in einer komplexen Art und Weise u.a. von der Textstruktur des Fadenmoleküls (d.h. von der Aminosäuresequenz) bestimmt wird. Die Feststellung der Proteinstruktur (z.B. durch Röntgenkristallstruktur-Analyse oder Kernresonanzspektren) ist deshalb ein wesentlicher Erkenntnisbaustein der funktionellen Genomik. Sie ist jedoch experimentell sehr aufwändig, zum Teil auch prinzipiell schwierig, weil die Strukturen nicht direkt aus den Experimenten sichtbar werden, sondern über Vergleich mit mathematischen Modellen ermittelt werden. Deshalb gewinnt die Analyse der in den leichter zugänglichen Sequenztexten indirekt enthaltenen Strukturinformation als eines der wichtigsten Gebiete der Datenbankauswertung von Genom- und Proteinsequenzen zunehmend an Bedeutung. Man versucht dadurch, das bisher ungelöste Problem der direkten Vorhersage aus den hoch komplexen physikalischen Sachverhalten zu umgehen, indem man aus der Ähnlichkeit zwischen der Sequenz von Proteinen heuristisch auf eine vergleichbare räumliche Struktur schließt. Hierzu werden Methoden der analytischen Geometrie von mathematischen Strukturen im 3-dimensionalen Raum eingesetzt. (http://us.expasy.org/spot/hpi/hpi_link.html ; www.ebi.ac.uk/proteome/; www.ncbi.nlm.nih.gov/About/proteinsurvey/)

Evolutionäre Verwandtschaft: Das Genom jeder Bakterien-, Virus-, Pflanzen- oder Tierart ist einzigartig und der „Text“ dieses Genoms ist bis auf geringfügige Abwandlungen für alle Mitglieder der Art im Prinzip gleich. Dennoch unterliegen die arteigenen „Texte“ wegen geringfügiger Kopierfehler bei jeder Neusynthese von DNA einer zwar langsamen, aber über zahlreiche Generationen hinweg doch merklichen Veränderung. Gleichwohl kann man die evolutionäre Verwandtschaft von Arten an der immer noch vorhandenen Ähnlichkeit ihrer Genome erkennen. So sind viele Genomsequenzen von Menschen und Schimpansen zu 98,5% miteinander identisch. Zu anderen Säugetieren nimmt diese Ähnlichkeit rasch ab. Sie sinkt weiter, sobald es um andere Tierklassen geht. Dennoch ist selbst zu dem Menschen so „fernen“ Lebewesen wie der Taufleie immer noch eine erkennbare Ähnlichkeit in den Genomsequenzen vorhanden, die je nach Genomabschnitt bis zu 70 % beträgt. Solche Ähnlichkeitsmuster kann man für die Aufstellung von Stammbäumen der Evolution verwenden. Der Vorteil der Genomik besteht dann darin, dass nicht nur bestimmte Sequenzabschnitte miteinander verglichen werden können, sondern ganze Genome. Damit kann die Anordnung genetischer Einheiten mit Blick auf ihre mögliche evolutionäre Genese analysiert werden. Es hat sich herausgestellt, dass die auf diese Weise erstellten Stammbäume große Ähnlichkeit mit denen haben, die auf Grund anatomischer Verwandtschaft erstellt wurden. So entsprechen die anatomisch sichtbaren Verwandtschaften zwischen den zahlreichen Arten von Primaten in der Alten und der Neuen Welt im Großen und Ganzen den Stammbäumen der molekularen DNA-Sequenzen. Probleme bereiten hier zahlreiche evolutionäre Aspekte, die einer einfachen mathematischen Deutung entgegenstehen. So ist bis heute nicht völlig geklärt, ob Schimpansen oder Gorillas

die nächsten Verwandten des Menschen sind. Die Analyse phylogenetischer Stammbäume ist ein wichtiges Gebiet der datenbankgestützten theoretischen Biologie. Aber auch für die Auffindung von Wirkstoffen und für das praktische Studium des Verhältnisses zwischen Wirt und Parasiten oder Krankheitserregern und der Ausbreitungswege etwa von Virusepidemien u.a. ist die Analyse von Sequenzdatenbanken heute unabdingbar. Diese Methoden sind stark von der Qualität und der Zugänglichkeit der Sequenzdatenbanken abhängig.

Stoffwechselregulation: Bei allen Vorgängen des Stoffwechsels reagieren Proteine oder andere Makromoleküle respektive Moleküle mittlerer Größe auf physikalisch-chemische Weise miteinander. Zu diesen Vorgängen gehören auch die Neusynthese von Proteinen entsprechend der „Bauvorschriften“ des Genoms und die weiteren durch diese Proteinkonstitution festgelegten Wechselwirkungen. Den dynamischen Ablauf und die Kontrolle solcher Prozesse kann man durch so genannte „regulatorische Stoffwechselwege“ beschreiben. Mit Hilfe solcher zusammenfassender Darstellungen des Stoffwechselgeschehens lassen sich auch pathologische Veränderungen oder Störungen erkennen. Auch Krebs ist in diesem Sinne eine Stoffwechselkrankheit, die überwiegend auf erworbenen Veränderungen in regulatorischen Teilen des Genoms beruht. Stoffwechseldatenbanken, die die im Körper ablaufenden Reaktionen und Biokatalysatoren beschreiben, sind damit ein wichtiges Werkzeug im Arsenal der Molekularbiologie und Genetik. Die entsprechenden metabolischen Datenbanken liefern auch Daten zur Erstellung von Software, die Teilaspekte des Stoffwechsels simulieren und dadurch ggf. neue Aussagen über das System liefern kann.

Genexpression: Jede Zelle eines Organismus besitzt im Prinzip die gleiche Genominformation in Form der Sequenz der Basen der DNA. Im arbeitsteiligen Geschehen des mehrzelligen Organismus werden jedoch in jedem Zelltyp und letztlich in jeder einzelnen Zelle jeweils unterschiedliche Bereiche des gesamten Genoms abgelesen. Man nennt diesen differentiellen Ablesevorgang die Genexpression. Da erst diese differentielle Genaktivität das funktionelle Geschehen des Genoms widerspiegelt, ist sie das eigentlich interessante biologische Phänomen. Hier muss die Untersuchung von zeitlichen regulatorischen Abläufen in der Zelle und von Funktionszuständen (darunter auch Krankheiten) einsetzen. Heute verwendet man zu diesem Zweck so genannte DNA- oder RNA-Chips (auch Genexpressions-Chips oder Microarrays genannt), kleine Kunststoffplättchen, auf denen Marker für Tausende von Genen aufgetragen sind. Mit deren Hilfe kann man ablesen, wie viel Boten-RNA von jedem zum Genom gehörenden Gen abgelesen worden ist. Diese riesigen Mengen an gewonnenen Daten werden erneut in Datenbanken gespeichert und zur Analyse in internetständigen Datenbanken angeboten. Diese sind ein wichtiges Werkzeug der Molekularbiologie geworden.

Genvariation und genetisch bedingte Merkmale und Krankheiten: Das Genom der einzelnen Individuen einer Art ist weitgehend identisch. Dennoch treten von Individuum zu Individuum geringfügige Unterschiede (in der Größenordnung von 1:1000 „Textbuchstaben“) auf – diese sind für die vererbten Unterschiede zwischen den Individuen verantwortlich (z.B. Augenfarbe, Blutgruppen usw.). Dieses Phänomen bezeichnet man als „genetische Diversität“. Viele dieser kleinen Variationen sind auch für eine Disposition zu bestimmten Krankheiten verantwortlich. Die Grenze zwischen „normalen“ Variationen und krankheitsspezifischen Abweichungen ist dabei offenbar fließend. Zudem unterscheidet man heute Erbkrankheiten im engeren Sinne, bei denen ein eindeutiger Defekt („Druckfehler“) im Genom weitervererbt wird, von komplexen Krankheiten, bei denen sich ein Krankheitsbild erst aufgrund eines komplizierten Wechselspiels zwischen den Variationen vieler Gene sowie „externen“ Faktoren wie Umwelt- und Lebensbedingungen einstellt.

Auch Informationen über die Variation von Gensequenzen sind, zusammen mit den zugehörigen Informationen über Erbgang, Merkmale und weiteren Daten, in verschiedenen genetischen Datenbanken abgelegt. Gegenwärtig wird an einer globalen Datenbank der menschlichen genetischen Diversität gearbeitet, die eine neue Dimension molekularer Information eröffnet und zahlreiche neue Erkenntnisse für die Anwendung in der Biomedizin verspricht. Es sei nicht verschwiegen, dass es bereits Proteste gegen ein solches Projekt gegeben hat – die Kritiker befürchteten den Missbrauch derartiger Informationen zur rassistischen Diskriminierung bestimmter Bevölkerungsgruppen (vgl. u.a. Olsen 2001).

Links: <http://ariel.ucs.unimelb.edu.au:80/~cotton/mdi.htm>
<http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html>
<http://srs.ebi.ac.uk/srs6bin/cgi-bin/wgetz?-page+databanks+-newId>

2. Anwendung der Genomforschung in der Medizin

Bereits in den bisherigen Darstellungen wurde deutlich, wie wichtig das medizinisch-therapeutische Anwendungspotenzial für die paradigmatische Rolle der Genomforschung ist (Raem et al. 2000). Im Detail bietet diese medizinische Anwendung der Gentechnologie den Gegenstand des zweiten Teils unserer Ausführungen. In der Entschlüsselung des Genoms sieht man eine der Voraussetzungen dafür, das Krankheitsgeschehen nun auf der Basis molekularer Ursachen zu verstehen und von der bisherigen symptomorientierten zu einer immer stärker ursachenorientierten Medizin zu wechseln. In diesem Sinn wird die Genomforschung als Voraussetzung für neue Formen der Prävention und Therapie betrachtet (www.geneclinics.org/). Auch die Baupläne vieler Krankheitserreger wie Prionproteine, Viren, Bakterien und Pilze sind in Form genomischer Information gespeichert. Mit der Kenntnis der Gene oder des Genoms dieser Erreger und dem Vergleich mit nicht-pathogenen Formen soll die medizinische Forschung erstmals in der Lage sein, Mechanismen der Virulenz umfassend aufzuklären. Als eine zentrale Aufgabe der Genomforschung wird damit neben der Analyse der Genprodukte und deren biologischer Funktionen die Zuordnung zu krankheitsrelevanten, organspezifischen und entwicklungstypischen Merkmalen genannt. Vor allem erhofft man sich durch die Weiterentwicklung adäquater Technologien für die Herstellung von Gen-Chips und durch die bessere Interpretation von Micro-Array-Daten sowie durch systematische Ansätze zur Zusammenführung des Wissens über Erbkrankheiten und deren Symptome eine Identifizierung von immer mehr Krankheitsgenen.

Als eine Voraussetzung für die Entwicklung neuer Strategien im Kampf gegen Infektionskrankheiten wie Tuberkulose, Typhus oder Magenkrebs wird die Kenntnis der vollständigen Genome der entsprechenden pathogenen Mikroorganismen angesehen. Man setzt darauf, dass auf der Grundlage dieser Genomdaten mit Hilfe intelligenter rechnergestützter Verfahren molekulare Angriffspunkte („*drug targets*“) identifiziert und modelliert werden können. Die Kenntnis dieser Angriffspunkte soll dann die gezielte Herstellung therapeutisch wirksamer Biomoleküle ermöglichen.

Verschiedene Szenarien entwerfen zudem eine neue Medizin, bei der die genetische Konstitution eines Menschen eine entscheidende Rolle für die individuelle Auswahl und Dosierung von Medikamenten spielt. Eine solche *Pharmakogenetik* soll fester Bestandteil zukünftiger klinischer Studien werden und unzureichende Wirkung sowie unerwünschte Nebenwirkungen von Medikamenten vermeiden helfen.

(Pharmako)genomische Forschung gewinnt zur Untersuchung der molekularbiologischen Pathogenese von Krankheiten und bei der Entwicklung von neuen Arzneimitteln zunehmend an Bedeutung. Vielversprechend könnten (pharmako)genomische Forschungsansätze auch für die Erforschung seltener Krankheiten und die Entwicklung so genannter *orphan drugs* sein. Als *orphan drugs* werden die „Waisenkinder“ unter den Arzneimitteln bezeichnet, die der Behandlung von Personen mit schweren Krankheiten dienen, die bei weniger als fünf von 10.000 Personen auftreten. Rechnet sich die Entwicklung von *orphan drugs* unter den normalen Marktbedingungen für Sponsoren zunächst nicht, so wurden in der EU nach amerikanischem Vorbild mit den Verordnungen (EG) Nr. 141/2000 und (EG) Nr. 847/2000 im Jahr 2000 Anreizstrukturen zur Entwicklung von *orphan drugs* für pharmazeutische Hersteller geschaffen. Es zeichnet sich ab, dass mit den Verordnungen das Interesse von Sponsoren an der Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung von Patienten mit seltenen Krankheiten deutlich gestiegen ist: Bis 8. Mai 2003 wurden der europäischen Arzneimittelbehörde 261 Anträge vorgelegt (EMEA/COMP/1173/03) (<http://www.emea.eu.int/whatsnewp.htm>, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/comp/738101de.pdf>, <http://www.rarediseases.org/>).

Medizinische Zielsetzungen des DHGP: Als eines der wichtigsten Ziele der Humangenomforschung wird die Aufklärung der molekularen Ursachen von genetisch bedingten Erkrankungen genannt. Darunter versteht man sowohl monogene Erbkrankheiten als auch multifaktoriell bedingte Erkrankungen wie Krebs oder einige der so genannten „Volkskrankheiten“ wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes. Man geht davon aus, dass durch die Sequenzierung des menschlichen Genoms die Identifizierung der genetischen Krankheitsursachen wesentlich erleichtert wird. Man erhofft sich neue Möglichkeiten für die prädiktive Diagnostik sowie für die konventionelle und gentherapeutische Behandlung dieser Erkrankungen. Dabei wird die systematische Suche nach Mutationen, die beim Menschen mit Krankheiten assoziiert sind, als vordringlich angesehen. Hier ist zu berücksichtigen, dass viele genetisch bedingte Erkrankungen, z.B. kognitive und psychische Störungen, am Tiermodell nicht untersucht werden können, sondern die direkte Einbeziehung von Patienten und deren Familien erfordern. Man erhofft sich, dass die Einführung von „DNA-“ oder „Gen-Chips“ („*Microarrays*“) die Erkennung von Mutationen in den nächsten Jahren stark vereinfachen wird, insbesondere in Verbindung mit neuen Markern zur regionalen Kartierung von Gendefekten. Der Entwicklung solcher Methoden wird deshalb eine hohe Priorität eingeräumt.

3. Forschungspolitischer Kontext: Organisation der Genomforschung

Bereits in den bisherigen Überlegungen wurde deutlich, dass sich die paradigmatische Rolle der Genomforschung auch darin bemerkbar macht, dass sie besondere Auswirkungen auf die gesellschaftliche Organisation von biomedizinischer Forschung und deren Finanzierung besitzt. Die in der Genomforschung anfallenden Arbeiten sind nur dann umsetzbar, wenn der moderne Trend zur „Big Science“ so gesteuert wird, dass die institutionalisierte Forschung eine neue Qualität erreicht.

Diese „Big Science“ ist aber von strukturell ganz anderer Natur als etwa physikalische wissenschaftliche Großprojekte wie Teilchenbeschleuniger. Auch ein Vergleich zwischen der aktuellen Entwicklung in den Lebenswissenschaften und den Industrialisierungstendenzen innerhalb der Chemie im ausklingenden 19. Jahrhundert würde sicherlich interessante Unterschiede zu Tage

bringen. Offensichtlich ist, dass die Organisation und die industrielle Nutzung biowissenschaftlicher Erkenntnisse derzeit noch zu einer wesentlich stärker verteilten, heterogeneren und damit beweglicheren Forschungs- und Unternehmenslandschaft führt, als die industrielle Umsetzung der Chemie in Form einer großindustriellen Anwendung. Ob es sich dabei um eine vorläufige Erscheinung handelt, die in der Zukunft wieder verschwindet, wird sich zeigen. Zumindest sind mit den historisch anders gearteten Rahmenbedingungen offensichtlich aber bestimmte unvergleichliche Entwicklungen gegeben: So ist die moderne Genomforschung von Anfang an ein globales Unterfangen gewesen. Die innerwissenschaftliche Kooperation erfolgt global, es bilden sich internationale Forschungsnetzwerke. Zudem wird gerade im Feld der Genomforschung deutlich, wie fließend die Grenzen zwischen der Grundlagenforschung und der Anwendung sind. Zwischen innerwissenschaftlichen Zielsetzungen und ökonomischen Zielsetzungen kann nur noch bedingt unterschieden werden. Da zudem öffentliche Forschungsförderung bei den aufwändigen Projekten natürliche Grenzen hat, könnte in Zukunft auch allgemein relevantes Grundlagenwissen verstärkt auf der Basis privater Finanzierung entstehen. Solche zunehmende Vermengung von Grundlagen- und Anwendungsforschung hätte allerdings auch die negative Tendenz, bevorzugt anwendungsnahe und schnelle Ergebnisse versprechende Forschung zu fördern. Die arbeitsteilige Zusammenarbeit der Forscher und Wissenschaftszweige führt zunächst zu einer innerdisziplinären Kooperation von Forschergruppen und einer interdisziplinären Zusammenarbeit verschiedenster Fachzweige. Die Genomforschung vernetzt so die Biologie mit der Medizin und Teilen der Natur- und Ingenieurwissenschaften. Eine wichtige Rolle kommt dabei der Einrichtung und der Förderung von *Kompetenznetzwerken* und *Kompetenzzentren* zu.

Dieser Trend wird auch in den Forderungen einschlägiger Interessenverbände der Wissenschaft deutlich (beispielsweise das Positionspapier des Wissenschaftlichen Koordinierungskomitees SCC: http://www.fvdhgp.de/FVWebneu/Nat_Genomforschungsnetz.pdf). Die Förderung integrativer Strukturen auch innerhalb der Grundlagenforschung durch geeignete Ausschreibungen und Gutachterverfahren wird dort als zentraler Punkt erachtet. Die dafür zu definierenden Verfahren sollen auch ein Instrument der Erfolgskontrolle und der Bewertung nach internationalen Vergleichsmaßstäben enthalten. Die ökonomische Komponente der Genomforschung wird darin offensichtlich, dass alle Projekte nach den genannten Forderungen ein Technologietransferkonzept enthalten sollen (Ausgründung, Auslizenzierung von Patenten). Die in der Genomforschung führenden Arbeitsgruppen in Deutschland an den Universitäten, MPIs und den Helmholtz-Zentren werden in diesem Zusammenhang zur freiwilligen verstärkten Zusammenarbeit interdisziplinär und untereinander ermutigt. Die zu fördernden Netzwerke oder Zentren sollen ergänzend und komplementär zu existierenden Strukturen innerhalb des DHGP eingerichtet werden und unter anderem folgenden Zwecken dienen:

- Förderung von weltweit führender, vernetzter Spitzenforschung in Deutschland
- Bildung von Keimzellen für die „Clusterbildung“ von Technologien und Ergebnissen, die die Ausgründung international kompetitiver Biotechfirmen ermöglichen
- Anwerbung von Spitzenforschern aus dem Ausland.

Das internationale Humangenomprojekt ist heute ein loser Verbund nationaler Genomforschungsprojekte aus weltweit über 30 Ländern. Auch in dieser Hinsicht ist das HGP ein historisch einmaliges Unternehmen – nicht nur wegen der veranschlagten Kosten von 3 Milliarden Dollar. Die Arbeit am Projekt erforderte die koordinierte und arbeitsteilige Tätigkeit von Forscherteams auf

der ganzen Welt. Deutsche Forscher bearbeiteten in diesem Forschungsnetzwerk die Chromosomen 7, 11, 21 und X. In den USA, Großbritannien, Frankreich, Deutschland und Japan entstanden mit öffentlichen Mitteln zudem große Genomforschungszentren, die die notwendigen personellen und materiellen Ressourcen für diese aufwändige Forschung bereitstellen. Die ökonomische Bedeutung der Genomforschung wird vor allem daran ersichtlich, dass sich in Konkurrenz zum Humangenomprojekt auch private Firmen an der Entschlüsselung des Humangenoms beteiligen. Ihr Ziel war die Patentierung und die Veräußerung der gewonnenen Informationen an die Pharmaindustrie. Die privaten Unternehmen konzentrieren sich deshalb bevorzugt auf die Sequenzierung von codierenden DNA-Abschnitten, die allerdings weniger als 3 % des gesamten Humangenoms ausmachen. Die Patentierung solcher DNA-Sequenzen ist jedoch derzeit davon abhängig, dass diese Sequenzen noch nicht in öffentlichen Datenbanken erfasst wurden und im Patentantrag zudem die zugehörigen Funktionen genannt werden.

Mehr noch als die Genomsequenzierung – deren Durchführung sich bereits jetzt nahezu ausschließlich auf große Forschungszentren konzentriert – wird die Aufklärung der Funktion, Interaktion und Regulation von Genen spezielle Kompetenzzentren erfordern, die aufgrund ihrer methodischen Breite und Ausstattung in der Lage sind, diese Probleme systematisch und von mehreren Seiten anzugehen. Bei der Erfassung und Verknüpfung der dabei anfallenden enormen Datenmengen (Sequenzhomologien, Protein-Protein- und Protein-DNA-Interaktionen, 3D-Struktur von Proteinen und Nukleinsäuren, DNA-Varianten und phänotypische Merkmale beim Menschen und Modellorganismen) kommt der Bioinformatik eine Schlüsselrolle zu.

3.1 Genomprojekte in Deutschland

a.) Das Deutsche Humangenomprojekt (DHGP)*

Struktur und Aufbau: Wie bereits in Abschnitt 1.2 näher ausgeführt, war das DHGP auch für die deutsche Forschungslandschaft von seiner Größe, seinen Strukturen und seinen Zielen her ein neuartiges Projekt. Das DHGP ist ein vom BMBF gefördertes Forschungsprogramm, das von 1995 bis 2003 läuft und in zwei voneinander unabhängige Förderphasen geteilt ist. Neben dem BMBF beteiligt sich die Wirtschaft über den „Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V.“ (FV) und die DFG an der Finanzierung. Die Ziele des Deutschen Humangenomprojekts sind wie folgt formuliert:

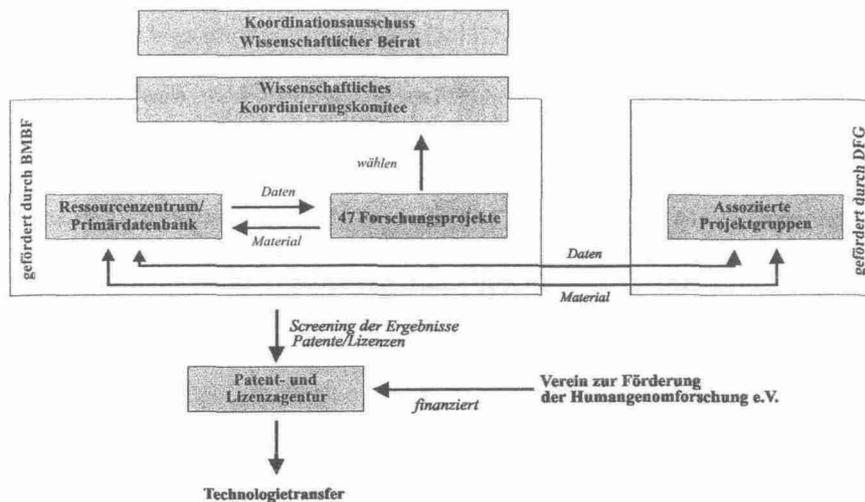
- Systematische Identifizierung und Charakterisierung von Struktur, Funktion und Regulation menschlicher Gene, insbesondere medizinisch relevanter.
- Entwicklung von Hochdurchsatz- und Datenverarbeitungstechnologien.
- Wirtschaftliche Umsetzung wissenschaftlicher Ergebnisse.

In den Jahren 1996 - 1999 wurde das DHGP mit 20 Mill. € jährlich aus Mitteln des BMBF gefördert. Für die zweite Förderphase stehen bis 2003 jährlich 23 Mill. € zur Verfügung.

Das DHGP besteht aus Arbeitsgruppen, der zentralen Serviceeinrichtung Ressourcenzentrum (RZPD), der Patent- und Lizenzagentur (PLA), dem Wissenschaftlichen Koordinierungskomitee (SCC) sowie dem Wissenschaftlichen Beirat (SAC).

* Unter Nutzung der Ausführungen von Wadzack.

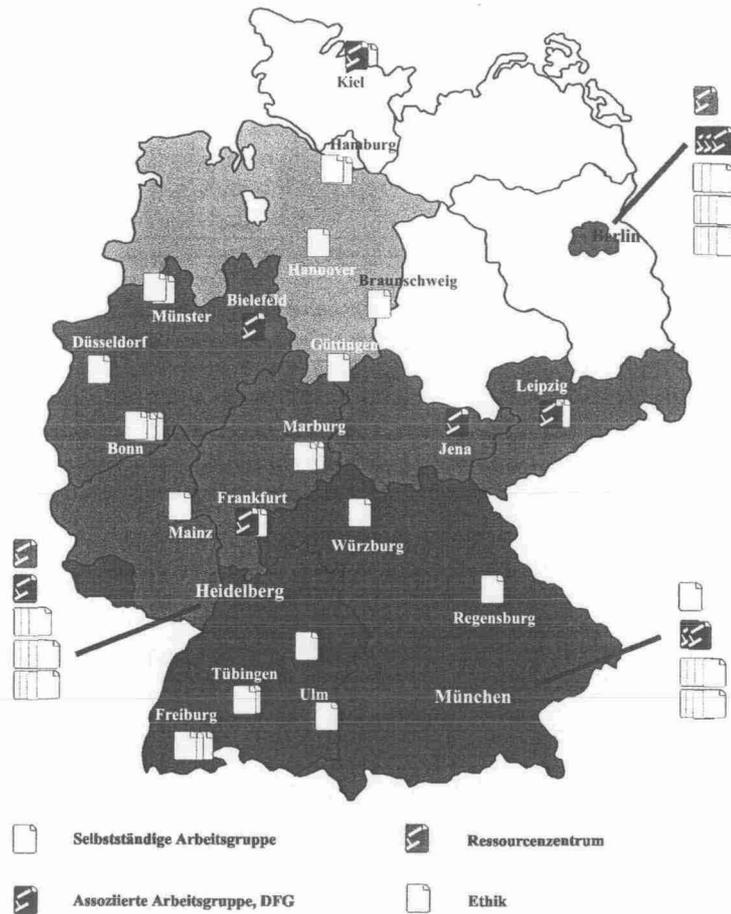
Abbildung 10: Organisationsstruktur des Deutschen Humangenomprojektes



Arbeitsgruppen: Im Deutschen Humangenomprojekt werden in der zweiten Förderphase (2000-2003) 50 Forschungsvorhaben realisiert, an denen über 100 Forschungsgruppen in ganz Deutschland beteiligt sind. Das DHGP besteht aus selbstständigen Arbeitsgruppen, die thematisch, strukturell und organisatorisch aufeinander abgestimmt sind. Sogenannte assoziierte Arbeitsgruppen werden von der DFG finanziert. Sie behandeln ebenfalls essenzielle Fragestellungen der Humangenomforschung, sind aber nicht in die systematische Datengenerierung eingebunden. Die aktuellen Projekte behandeln Themen zur Genexpression und -regulation, zu Modellorganismen, zur Bioinformatik und Biochiptechnologie, zu Krebs, Herz-Kreislauf-Leiden und weiteren Krankheiten. Die genomische Sequenzierung – auch von Modellorganismen – nimmt nur noch eine untergeordnete Stellung ein. Zu den ethischen, rechtlichen und sozialen Implikationen der Genomforschung (ELSI) gibt es zur Zeit zehn Projekte, die direkt vom BMBF koordiniert werden. (www.dhgp.de)

Das Ressourcenzentrum (RZPD) ist die zentrale Infrastruktureinrichtung des DHGP. Für die Generierung von Daten in einem vernetzten Forschungsmodell wie dem DHGP braucht man systematisch geordnetes, standardisiertes biologisches Material und eine zentrale Datenbank, in die die generierten Ergebnisse zurückfließen. Im Ressourcenzentrum werden DNA-Bibliotheken vom Menschen und von verschiedenen Modellorganismen in einer Sammlung angelegt und für die Forschungsgruppen zugänglich gemacht. Daten und biologische Materialien sind für die Öffentlichkeit frei zugänglich. Das RZPD bietet seine Dienstleistungen auch Wissenschaftlern aus der Industrie und außerhalb des Humangenomprojektes an. Das RZPD wurde im Juli 2000 in eine gemeinnützige GmbH übergeführt, um ein dauerhaftes Weiterbestehen als Serviceeinrichtung für die Genomforschung zu sichern.

Abbildung 11: Geographische Verteilung der Projekte des Deutschen Humangenomprojektes in der zweiten Förderphase 2000-2003



Technologietransfer im Deutschen Humangenomprojekt: Im DHGP ist eine Partnerschaft zwischen Wissenschaftlern, öffentlicher Hand und privatwirtschaftlichen Unternehmen eingegangen worden, die von den Betreibern als neue Ära auch in Bezug auf die wirtschaftliche Verwertung von Forschungsergebnissen eingeschätzt wird. Das Technologietransfermodell des DHGP wird getragen vom Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V. (FV) und der Patent- und Lizenzagentur (PLA) im DHGP.

Förderverein: Im Förderverein haben sich deutsche Pharma- und Biotechnologieunternehmen zusammengeschlossen, um die wissenschaftlichen Ergebnisse der Humangenomforschung nutzbar zu machen. 1996 von den acht Gründungsmitgliedern (ASTA Medica AG, Aventis Pharma Deutschland GmbH, BASF AG, Bayer AG, Boehringer Ingelheim International GmbH, Merck

KGaA, Roche Diagnostics GmbH und Schering AG) ins Leben gerufen, hat der Förderverein inzwischen sechs Biotech-Unternehmen aufgenommen (ARTEMIS Pharmaceuticals GmbH, B.R.A.I.N. AG, Develogen AG, Genprofile AG, LION Bioscience AG und MorphoSys AG) und steht weiteren Unternehmen, die in Deutschland Humangenomforschung betreiben, offen. Eines der zentralen Anliegen ist der Schutz des in den Forschungsergebnissen enthaltenen geistigen Eigentums der Forscher. Deshalb hat der Förderverein die Bildung der Patent- und Lizenzagentur (PLA) initiiert und finanziert. Der Förderverein entwickelt zusammen mit dem SCC und dem BMBF Konzepte und Rahmenbedingungen für die Zukunft der deutschen Genomforschung.

Patent- und Lizenzagentur (PLA): Viele Universitäten und Forschungseinrichtungen, deren Wissenschaftler im Rahmen des DHGP gefördert werden, verfügen über keine oder nur unzureichende Möglichkeiten, die vielfältigen Aufgaben eines professionellen Technologietransfers zu erfüllen. Das BMBF, die Fraunhofer-Patentstelle für die Deutsche Forschung und der Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V. haben daher beschlossen, hierfür eine zentrale Stelle in Deutschland einzurichten. Im Mai 1997 wurde an der Fraunhofer-Patentstelle die Patent- und Lizenzagentur im Deutschen Humangenomprojekt (PLA) gegründet. Die Finanzierung der PLA ist durch den Förderverein und die Fraunhofer-Patentstelle gesichert. Die PLA betreut die akademischen Arbeitsgruppen des DHGP bei der Patentanmeldung und übernimmt die anfallenden Gebühren und Honorare. Im Gegenzug erhalten die Mitglieder des Fördervereins ein auf drei Monate beschränktes Erstverhandlungsrecht für schutzrechtlich abgesicherte Erfindungen aus dem DHGP. Im Einzelnen stellt die PLA folgende Serviceleistungen für Forscher des DHGP und dessen Umfeld bereit:

- Aufbau und Pflege des Kontakts zu wissenschaftlichen Arbeitsgruppen
- Akquisition wirtschaftlich relevanter Erfindungen aus dem DHGP
- Prüfung von zur Veröffentlichung bestimmten Manuskripten, Präsentationsvorlagen, Datenbank-einträgen sowie Doktor- und Diplomarbeiten auf patentrelevante Inhalte
- Anmeldung von Patenten im Namen der jeweiligen Hochschulen und Forschungseinrichtungen
- Finanzierung der Schutzrechtsanmeldungen
- Verwertung von Patenten durch Lizenzvergabe an die Industrie oder Einbringung in Ausgründungen aus Hochschulen und Forschungseinrichtungen
- Organisation und Durchführung von Veranstaltungen zu Themen des gewerblichen Rechtsschutzes in den Lebenswissenschaften

Seit 1997 wurden mit Unterstützung der PLA mehrere hundert neue Gene sowie eine Reihe innovativer Technologien und Verfahren zum Patent angemeldet und der Industrie angeboten. Aus dem Umfeld des DHGP sind seit 1997 zwölf Unternehmen mit ca. 400 Arbeitsplätzen hervorgegangen, von denen das erste, GPC Biotech (München), im Frühjahr 2000 an die Börse gegangen ist.

Wissenschaftliche Inhalte und Ergebnisse des DHGP

Projektphase 1995 - 1999: Schwerpunkte der Forschungsaktivitäten der ersten Projektphase bildeten die Erstellung von Chromosomenkarten und das Sequenzieren des menschlichen Genoms sowie die Methoden- und Technologieentwicklung, vor allem auf dem Gebiet der Automatisierung von Routineprozessen. Projektgruppen des DHGP waren maßgeblich an der Sequenzierung der Chromosomen X, 7, 11 und 21 beteiligt. Anfang Mai 2000 wurde die vollständige Sequenz von

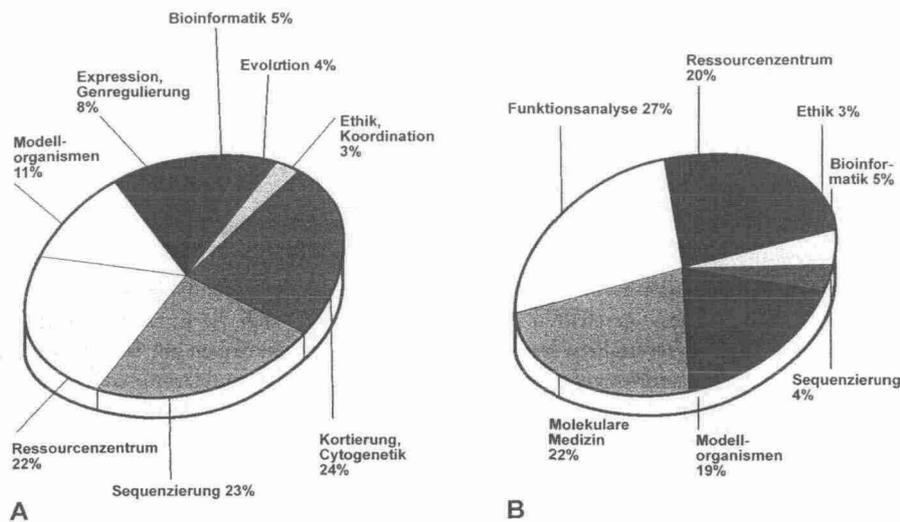
Chromosom 21 veröffentlicht, an deren Erarbeitung die drei deutschen Sequenzierzentren an der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung Braunschweig (www.gbf.de), am Institut für Molekulare Biotechnologie Jena (genome.imb-jena.de) und am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik Berlin (www.mpimg-berlin-dahlem.mpg.de) beteiligt waren. Das Projekt, an dem auch Gruppen aus Japan, Großbritannien und Frankreich arbeiteten, stand unter der Leitung einer Forscherin aus dem Deutschen Humangenomprojekt, Dr. Marie-Laure Yaspo vom Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik in Berlin. Chromosom 21 ist das zweite Chromosom, das vollständig sequenziert wurde. Auf ihm liegen unter anderem Gene, die bei Alzheimer, Autoimmunkrankheiten und Leukämie eine Rolle spielen. Die Arbeiten stellten u.a. einen wichtigen Orientierungspunkt für die Sequenzierung des gesamten Genoms dar, weil Chromosom 21 mit besonders hoher Genauigkeit sequenziert wurde. Neben dem deutschen Beitrag zur Sequenzierung des menschlichen Genoms standen verschiedene Forschungsprojekte zur Funktionsanalyse der molekularen, zellulären und physiologischen Bedeutung von Genprodukten im Mittelpunkt der ersten Förderphase des DHGP. Diese Forschungen wurden an Modellorganismen wie Maus, Ratte und Zebrafisch durchgeführt.

Projektphase 2000 – 2003: Die zweite, 2000 begonnene Förderphase des DHGP fokussiert noch stärker auf funktions- und anwendungsorientierte Projekte, in denen die Bedeutung der Sequenzdaten erforscht wird. Besonders die Wechselwirkungen der Gene und ihrer Produkte sowie die Untersuchung von genetisch beeinflussten Unterschieden in der Anfälligkeit für Krankheiten und der Reaktion auf pharmazeutische Wirkstoffe rücken in den Mittelpunkt des Interesses. Mit der Kenntnis der Sequenz des menschlichen Genoms sollen zunächst die 30.000–40.000 Gene des Menschen identifiziert und anschließend deren Funktionen untersucht und beschrieben werden – immer unter dem besonderen Blickwinkel der medizinischen Anwendung. Im Bereich der so genannten *systematischen Genomforschung* laufen innerhalb des DHGP drei international kompetitive Projekte, die sich mit der Identifizierung von Genen und der Beschreibung ihrer Funktion befassen:

- das cDNA-Konsortium
- das GeneTrap-Konsortium
- der ENU-Maus-Mutagenese-Screen.

Im Bereich der *molekularen Medizin* laufen innerhalb des DHGP Projekte, die sich u. a. mit Erkrankungen wie Krebs (Brustkrebs, gynäkologische Tumore, Leukämie), Autoimmunerkrankungen, Hämophilie und Fettleibigkeit befassen.

Abbildung 12: Inhaltliche Schwerpunktbildung im Deutschen Humangenomprojekt in Förderphase 1 (A) und Förderphase 2 (B). Prozentuale Verteilung der Fördermittel auf die thematischen Schwerpunkte.



Ergänzt wird das DHGP durch parallele Genomforschungsprogramme des BMBF und der DFG, die die unterschiedlichen Facetten der Genomforschung stärker fokussieren. Neben Initiativen zur Pflanzengenomforschung (GABI), Genomforschung an Mikroorganismen (GenoMik), Proteomforschung und Bioinformatik wurde im Jahr 2001 das Nationale Genomforschungsnetz „Krankheitsbekämpfung durch Genomforschung“ (NGFN) ins Leben gerufen, das sich stärker als das DHGP den Fragen der medizinisch klinischen Umsetzung der Genomforschung widmet.

b) Das Nationale Genomforschungsnetzwerk (NGFN)*

Vorgeschichte: Das Nationale Genomforschungsnetzwerk (NGFN) wurde im März 2001 als neue Initiative durch das BMBF präsentiert. Es soll das DHGP unterstützen. Nach der Aufklärung der Struktur des menschlichen Genoms steht die aufwändigere Funktionsanalyse im Zentrum der weltweiten Forschung. Der internationale Konkurrenzdruck insbesondere durch die USA, Japan und Großbritannien ist enorm. Die Aufwendungen in diesen Ländern betragen ein Vielfaches dessen, was in Deutschland bisher zur Verfügung steht, so investieren z. B. die USA jährlich eine Milliarde Dollar in diesem Bereich. Durch die Möglichkeit einer außerordentlichen Finanzierung aufgrund der UMTS-Mittel konnte die Bundesregierung mit der Etablierung des NGFN eine nachhaltige Investition auf diesem Feld tätigen und die mit der Förderung des DHGP eingeleitete Initiative stärken. Die politische Motivation zum DHGP und zum NGFN ist die gleiche, wenn

* Unter Nutzung der Ausführungen von Piontek.

auch die wissenschaftlichen Aufgaben entsprechend dem nationalen und internationalen Stand der Genomforschung zu den Zeitpunkten der jeweiligen Projektplanungen (1995 und 2000) unterschiedlich waren. Die Bundesregierung und die beteiligte Wissenschaft planen zur Zeit für einen mittelfristigen Zeitraum die Integration beider Projekte zu einem gemeinsamen, nationalen Schwerpunktprogramm. Mit der Präsentation der neuen Initiative NGFN wurde zugleich die organisatorische Grobstruktur und die Finanzierung für die ersten drei Jahren definiert. Die für den gleichen Zeitraum (2001–2003) bereits bestehende Gesamtfinanzierung der Genomforschung in Deutschland von 265,8 Mio. € (DHGP, Programme zur Pflanzengenomik, Mikrobengenomik und molekularen Ernährungsforschung) werden durch die zusätzlichen Mittel für das NGFN auf insgesamt 444,8 Mio. € für drei Jahre aufgestockt, womit Deutschland europaweit eine Spitzenposition übernimmt.

Forschungspolitische Vorgaben: Das NGFN baut auf den vorhandenen Strukturen auf und hat folgenden Forschungsschwerpunkt: Im Bereich der anwendungsorientierten Grundlagenforschung soll durch die Funktionsanalyse von Genprodukten die molekulare Grundlage zum Verständnis komplexer Krankheitsprozesse geschaffen werden. Hierzu gehört auch die Entwicklung und Anwendung von neuen Analyseverfahren sowie von leistungsfähigen Strategien zur Bewältigung sehr großer Analysen- und Datenmengen. Die Ergebnisse der Funktionsaufklärung sollen in enger Kooperation zwischen molekularbiologischer Grundlagenforschung und klinischer Forschung zur Verbesserungen in der Diagnostik und Therapie der großen Volkskrankheiten genutzt werden. Diese Schwerpunktsetzung im Bereich der medizinisch relevanten molekularen Genetik erfordert zugleich eine Verstärkung der Forschungsanstrengungen in den assoziierten Wissensgebieten Bioinformatik, Proteomforschung und der genetisch-epidemiologischen Methodenforschung. Mit den Forschungsergebnissen aus dem NGFN erhofft man sich eine erhebliche wirtschaftliche Bedeutung und eine Auswirkung auf die Sicherung von Arbeitsplätzen. Man geht davon aus, dass die Verwirklichung der inhaltlichen Ziele entscheidend davon abhängt, dass im NGFN das national verfügbare, einschlägige Forschungspotenzial gebündelt wird und durch effektive Maßnahmen zur interdisziplinären Kooperation zu einem funktionierenden Netzwerk zusammengeschlossen wird. Die forschungspolitischen Vorgaben für das NGFN sind denen des DHGP nicht unähnlich. Sie werden entsprechend dem Fortschritt der Genomforschung jedoch für das NGFN stärker fokussiert. Aufgrund der quantitativen Entwicklung des NGFN zu einem Großprojekt sind zudem verstärkte Bemühungen im Forschungsmonitoring und der Projektsteuerung erforderlich.

Struktur: Das NGFN besteht aus vier Strukturelementen – den forschenden Einrichtungen, den Gremien, dem Projektmanagement und einer Technologie-Transferstelle. Die forschenden Einrichtungen gliedern sich entsprechend ihrer Aufgaben im Rahmen des NGFN in einen Kernbereich, die „krankheitsbezogenen Netze“ und einen Bereich „Plattformtechnologien“.

Abbildung 13: Funktionsbeziehungen der Strukturelemente des NGFN

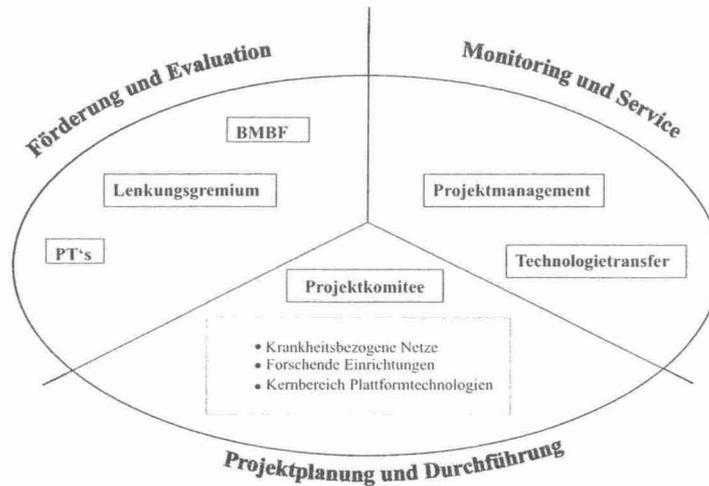
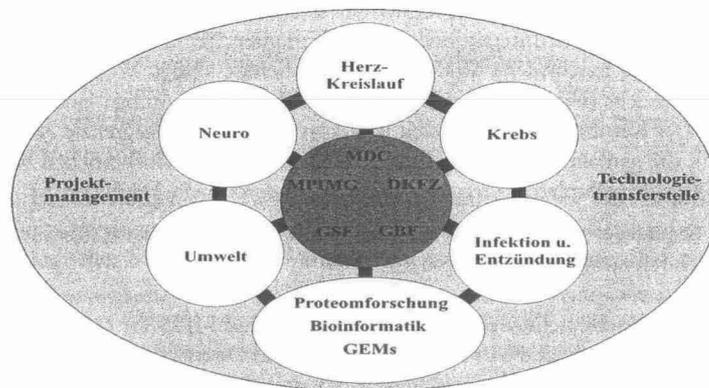


Abbildung 14: Forschende Einrichtungen des NGFN



Forschende Einrichtungen (1) (Kernbereich): Der Kernbereich des Nationalen Genomforschungsnetzes wurde durch die Vernetzung der fünf leistungsfähigsten nationalen Genomforschungszentren gebildet – dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg, der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig, dem GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit in München, dem Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) und dem Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik (MPIMG), beide in Berlin. Als grundlagenorientiertes Strukturelement innerhalb des NGFN betreibt der Kernbereich insbe-

Abbildung 15: Räumliche Verteilung der Einheiten des NGFN



sondere solche Projekte, bei denen besonders hohe Datenmengen zu Gen- und Proteinstrukturen zu bewältigen sind („gen-getriebene Hochdurchsatzforschung“, z.B. Sequenzhomologien, Protein-Protein- und Protein-DNA-Interaktionen, DNA-Varianten, Funktionsassays und Expressionsprofile). Dabei werden verschiedene Modellorganismen berücksichtigt. Weitere Schwerpunktaktivitäten des Kernbereichs sind die Technologieentwicklung und der Aufbau einer leistungsfähigen Bioinformatik. Der Kernbereich gliedert sich in sieben thematisch abgegrenzte Aufgabenbereiche („Plattformen“), die gemeinsam von den fünf beteiligten Institutionen betrieben werden. In den verschiedenen Kernbereichsplattformen werden die folgenden Inhalte bearbeitet:

- *Plattform 1:* Sequenzierung einzelner Genomabschnitte von Schimpanse, Rhesusaffe und Ratte für medizinisch relevante Fragestellungen
- *Plattform 2:* Untersuchung von Genexpressionsmustern, u.a. in verschiedenen Geweben („Gewebe-Arrays“) im Hochdurchsatzverfahren durch DKFZ und MPIMG
- *Plattform 3:* Erstellung von cDNA-Bibliotheken durch das Deutsche cDNA-Konsortium
- *Plattform 4:* „Fabrik“ zur Herstellung von rekombinanten Proteinen
- *Plattform 5:* Untersuchung des Modellsystems Maus
- *Plattform 6:* Genkartierungen und Genotypisierungen
- *Plattform 7:* Bioinformatik-Plattform

Insgesamt wird der Kernbereich des NGFN mit einem Finanzvolumen von 65 Mio. € (Zeitraum 2001 - 2003) gefördert.

Forschende Einrichtungen (2) (Krankheitsbezogene Netze): Das NGFN hat sich zum Ziel gesetzt, die Aufklärung der Funktion medizinisch relevanter menschlicher Gene voranzutreiben. Mit dieser Förderung wird die Absicht verfolgt, mit Hilfe der Erkenntnisse und Methoden der

funktionellen Humangenomforschung die Ätio-Pathogenese von Krankheiten aufzuklären und damit Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer Therapien zu identifizieren. Hierzu wurden fünf krankheitsorientierte Genomnetze zu folgenden Krankheitsgebieten etabliert: Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Infektionen und Entzündungen, Krebs, Erkrankungen des Nervensystems und umweltbedingte Erkrankungen. Durch die enge Verflechtung dieser krankheitsorientierten Genomnetze mit dem Kernbereich und den Plattformtechnologien sollen optimale Voraussetzungen für die Entwicklung von der Grundlagenforschung bis zur Umsetzung der Forschungsergebnisse in die Anwendung geschaffen werden.

- *Herz-Kreislauf-Erkrankungen:* Für die Bildung eines krankheitsorientierten Genomnetzes zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurden die vier Standorte Berlin, Göttingen, Lübeck und München ausgewählt.
- *Infektionen und Entzündungen:* Die funktionelle Genomanalyse zur Erforschung von Mechanismen in der Reaktion des menschlichen Organismus auf Entzündungen oder Infektionen mit verschiedenen Erregern soll im Nationalen Genomforschungsnetz insbesondere an den Standorten Berlin, Giessen, Hamburg, München und Tübingen im Mittelpunkt stehen.
- *Krebs:* An fünf Standorten (Berlin, Erlangen, Essen, Frankfurt/M. und München) sollen mit Hilfe der funktionellen Genomanalyse Schlüsselgene und molekulare Signalübertragungswege identifiziert und charakterisiert werden, um sowohl Diagnose und Prognose als auch die Behandlung von Krebserkrankungen zu verbessern.
- *Erkrankungen des Nervensystems:* Innerhalb des Genomnetzes zu Erkrankungen des Nervensystems soll die funktionelle Genomanalyse für wichtige neurologische und psychiatrische Erkrankungen durchgeführt werden. Das Netz wird von den fünf Standorten Bonn, Hamburg, Heidelberg, Marburg und München gebildet.
- *Umweltbedingte Erkrankungen:* Im Bereich der umweltbedingten Erkrankungen wurden die Standorte Berlin, Kiel und München ausgewählt. Das Ziel dieses Netzes ist es, Krankheiten mit genetischer Basis zu charakterisieren, deren auslösende Faktoren in der Umwelt (z. B. im Lebensstil westlicher Industriegesellschaften) zu finden sind.

Forschende Einrichtungen (3) (Plattformtechnologien): Mit den Plattformtechnologien hat das BMBF Forschungsstrukturen etabliert, die der Anwendung und Weiterentwicklung innovativer biotechnologischer Methoden und Verfahren dienen. Aufgrund ihrer Bedeutung als Schlüsseltechnologien auch für die Zielsetzungen des NGFN wurden mit der Bioinformatik und der Proteomforschung zwei dieser Plattformtechnologien in das NGFN integriert. Als weitere (dritte) methodologische Querschnittsaufgabe hat das Lenkungsgremium die Einrichtung von Genetisch-Epidemiologischen Methodenzentren (GEMs) als Schnittstelle für die Zusammenarbeit zwischen Kernbereich und klinischen Netzen befürwortet.

- *Bioinformatik:* Die Plattformtechnologie Bioinformatik wird durch die interdisziplinären Verbundprojekte BCB-Berlin (Berlin Center for Genome Based Bioinformatics), BFAM-München (Bioinformatik zur funktionellen Analyse von Säugetiergenomen) und dem Bioinformatik-Kompetenzzentrum Intergenomics in Braunschweig (www.intergenomics.de) gebildet.
- *Proteomics:* Wie bei der Bioinformatik werden auch in der Plattformtechnologie Proteomforschung insgesamt drei Verbundprojekte (Verbund Berlin, Verbund Dresden und Verbund München) zusammengefasst.

- **GEMs:** Die Genetisch-Epidemiologischen Methodenzentren unterstützen die klinischen Netze bei der Planung und Durchführung großer Patientenstudien, in denen Daten des präzise definierten krankheitsbezogenen Phänotyps (*disease driven research*) mit Daten von funktionellen Analysen selektierter Kandidatengene (*gene driven research*) zusammengeführt werden. Die diesbezügliche Infrastruktur des NGFN wird von sieben GEMs an den Standorten Berlin, Bonn, Göttingen, Kiel, Lübeck, Marburg und München gebildet.

Beteiligung von klinischen Strukturen: In vielen der krankheitsorientierten Netze des NGFN hat eine enge Verzahnung mit klinischen Förderschwerpunkten des BMBF stattgefunden. Insbesondere die medizinischen Kompetenznetze haben sich teilweise eng an das NGFN angeschlossen und stellen wichtige Aspekte des Phänotyps oder pharmakogenetische Fragestellungen in das Programm des NGFN ein. Über das Kompetenznetzprogramm sind auch Patientenvereinigungen in Kontakt mit der Genomforschung gekommen. Hier zeichnet sich in einzelnen Bereichen eine intensive Unterstützung der genetischen Forschungsvorhaben durch von entsprechenden Krankheiten Betroffene ab.

Gremien: Lenkungsgremium und Projektkomitee

- **Lenkungsgremium:** Das Lenkungsgremium nimmt die Steuerung und Kontrolle der Umsetzung des vom Parlament gebilligten Konzepts des BMBF zum nationalen Genomforschungsnetz wahr.
- **Projektkomitee:** Das Projektkomitee ist das Selbststeuerungsgremium des NGFN. Es besteht aus 12 Wissenschaftlern der geförderten Einrichtungen, die insgesamt die wissenschaftliche Struktur des NGFN repräsentieren:
 - fünf Repräsentanten des Kernbereichs, jeweils einer von den Standorten MDC, DKFZ, GSF, GBF und MPI MG,
 - fünf Repräsentanten der krankheitsbezogenen Netze, jeweils einer pro Erkrankungsgruppe von den Standorten Frankfurt/M. (Krebs), Berlin (Herz-Kreislauf), Giessen (Infektion), Bonn (Neuro), Kiel (Umwelt)
 - zwei Repräsentanten der Plattformtechnologien: Proteomics (München) und Bioinformatik (Berlin).

Durch diese Zusammensetzung des Projektkomitees ist gewährleistet, dass das vom Förderer intendierte Gesamtkonzept des NGFN mit seiner Gewichtung zwischen Grundlagenforschung und Methodik einerseits und krankheitsbezogener, klinischer Forschung andererseits im Selbststeuerungsgremium des NGFN zum Ausdruck kommt.

Technologietransferstelle: Die Koordinierungsstelle Technologietransfer für das NGFN (TT-NGFN) ist in der Fraunhofer-Patentstelle in München beheimatet (www.pst.fraunhofer.de). Sie stellt das Bindeglied zwischen den Bereichen Forschung, Erfindung und Patentierung sowie der wirtschaftlichen Verwertung dar und soll aufgrund ihres Know-hows Wissenschaftler und Industrie zusammenführen. Die Verwertungsagenturen stimmen sich eng miteinander ab, wobei die TT-NGFN die zentrale Koordinierungsstelle aller Innovationen des NGFN ist. Die TT-NGFN hat damit vier Aufgabenschwerpunkte:

- *Prüfung von Erfindungen* aus den Forschungsschwerpunkten des NGFN auf Patentwürdigkeit und wirtschaftliche Verwertbarkeit
- *Koordination der wirtschaftlichen Verwertung* schutzrechtlich gesicherter Erfindungen nach Anmeldung der Schutzrechte
- *Unterstützung der NGFN-Forschungsgruppen* bei Kooperationen innerhalb des NGFN sowie mit externen Arbeitsgruppen oder Industriepartnern beim Patentierungsprozess und bei Verhandlungen
- *Weiterbildungsmaßnahmen* für Wissenschaftler auf den Gebieten Patentwesen, Technologietransfer und Ausgründungen

Internationale Kooperationen: Die Aufklärung der Funktion medizinisch relevanter Gene des Menschen ist nicht nur das übergeordnete Ziel des NGFN, sondern bildet weltweit einen der zur Zeit wichtigsten Forschungsschwerpunkte für Forscher aus Klinik und Grundlagenforschung überhaupt. Aufgrund dieses Sachverhalts und ihrer international anerkannten Kompetenz sind eine Vielzahl der Wissenschaftler und Institutionen im NGFN auch an internationalen Kooperationsprojekten beteiligt. Es werden so alle Möglichkeiten internationaler Kooperation genutzt: Multilaterale Europäische Forschungskooperation und ihre Förderung durch die EU, bilaterale Forschungsabkommen auf staatlicher oder institutioneller Ebene ebenso wie die Zusammenarbeit einzelner Fachkollegen. Erst kürzlich wurde mit Hilfe eines deutsch-kanadischen Forschungsabkommens der Grundstein für eine internationale Zusammenarbeit des Kernbereichs des NGFN mit dem Nationalen Kanadischen Genetiknetz gelegt. Ein weiteres Beispiel ist das EMMA-Konsortium (*European Mouse Mutant Archive*, www.emma.rm.cnr.it) zur europaweiten Archivierung und Versendung von medizinisch relevanten Mausmutanten, das eng mit den Jackson-Laboratories in den USA zusammenarbeitet. Als deutsches EMMA-Mitglied ist das Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH (GSF) in München ein wichtiger Partner in diesem Verbund und gehört gleichzeitig dem NGFN an. Zudem besteht eine Einbindung der GSF und weiterer NGFN-Partner in das IMMC (*International Mouse Mutagenesis Consortium*). Das IMMC ist ein globales Projekt zur funktionellen Annotation des Säugetiergenoms, an dem Institutionen aus Deutschland, anderen europäischen Ländern sowie den USA, Japan und Australien beteiligt sind. Auch im Bereich der Genomanalyse wird auf internationaler Ebene zusammengearbeitet. Gemeinsam mit Wissenschaftlern aus Japan, Korea und China analysieren Plattformpartner des NGFN an der GBF in Braunschweig, dem MPI für Molekulare Genetik in Berlin und dem IMB Jena das Schimpansen-Chromosom 22. Dieses Chromosom entspricht dem menschlichen Chromosom 21. Weitere internationale Kooperationen existieren im Bereich der medizinischen Forschung. So werden z.B. auf dem Gebiet der genetischen Ursachen von Herz-Kreislaufkrankungen umfangreiche Arbeiten im Rahmen internationaler Kooperationen durchgeführt. Hier ist u.a. das deutsch-chinesische Labor für Molekulare Medizin zu nennen, das von der Chinesischen Akademie der Wissenschaften und dem Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch aufgebaut wurde und betrieben wird. Zu nennen sind ebenfalls die internationalen Kooperationen auf den Gebieten der Erkrankungen des Nervensystems und der umweltbedingten Erkrankungen. Für das Neuro-Netz Marburg sind die EU-Projekte „*Diet and Obesity*“ und „*Health Factors in Eating*“ relevant, die u.a. gemeinsam mit Kooperationspartnern in Großbritannien, Frankreich, Spanien, Italien und Slowenien bearbeitet werden. Weitere Kooperationen bestehen mit dem Pennington Biomedical Research-Center in Louisiana und der Columbia-University in New York. Durch eine enge Zusammenarbeit, u.a. bei

der Patientenrekrutierung, mit Universitäten in Israel, Palästina, aber auch mit Universitätskliniken in Ost-Europa ist das Neuronetz Bonn charakterisiert. Auf Gebieten wie der Alzheimer- oder Schizophrenie-Forschung existieren Kooperationen mit Universitäten in den Benelux-Ländern, den USA sowie mit Pharma-Firmen in der Schweiz und in Frankreich (Novartis Pharma, Basel; Aventis Pharma, Paris). Das Umweltnetz Kiel ist beteiligt an EU-Netzwerken zur Ausbildung in klinischer Genomforschung am Beispiel von Darmentzündungen und zur Erforschung der Psoriasis. Weitere Kooperationen bestehen mit klinischen Netzwerken in Norwegen und England zum Thema Darmerkrankungen.

Fördermaßnahmen im Umfeld des NGFN:

- **Gentherapie:** Im Zusammenhang mit seiner Gesamtstrategie zur Stärkung der Molekularen Medizin hat das BMBF im Gesundheitsforschungsprogramm 1993 und 1996 zwei Förderschwerpunkte zur somatischen Gentherapie („Forschungsvorhaben zur Therapie mit molekulargenetischen Methoden“ bzw. „Forschungsverbünde zur somatischen Gentherapie“) eingerichtet. In diesen beiden Förderschwerpunkten wird mit einem reichen Methodenspektrum (unterschiedliche virale und nichtvirale Vektorsysteme und Gentransferansätze) an der klinischen Anwendbarkeit der Gentherapie am Menschen und der Therapie verschiedener humaner Erkrankungen gearbeitet. Die Arbeit hat bei einzelnen Krankheitsbildern bereits die Phase klinischer Studien erreicht. Ein großer Teil der mit ca. 46 Mio. € (bis 2003) geförderten 164 Vorhaben ist in überregionalen Verbänden organisiert, die aus Grundlagenforscher und Kliniker bestehen. Rund 60 % dieser Forschungsvorhaben finden an Universitäten statt, etwa 35 % der Vorhaben werden an nicht-universitären Einrichtungen, oft Großforschungseinrichtungen, durchgeführt. An etwa 5 % der Projekte ist die Industrie beteiligt. Die in die BMBF-Förderschwerpunkte zur Gentherapie integrierten Untersuchungen beziehen sich unter anderem auf folgende Erkrankungen:
 - Tumorerkrankungen
 - AIDS
 - Herz-Kreislauf-Erkrankungen
 - Diabetes mellitus
 - Lebererkrankungen (z.B. Hepatitis B, C)
 - Cystische Fibrose (Mukoviszidose)
 - Neurologische Erkrankungen
 - Stoffwechselerkrankungen
 - Sepsis
 - Organinsuffizienz (gentherapeutische Ansätze zur Verbesserung der Allo- und Xenotransplantation)

Weitere Fördergelder für die Gentherapie in Höhe von ca. 2,8 Mio. € werden von 1995 bis zum Jahr 2003 im Rahmen des Förderschwerpunktes „Klinische Pharmakologie“ für den Verbund Berlin/Brandenburg bereitgestellt. In diesem Förderschwerpunkt werden unter anderem infrastrukturelle Maßnahmen für gentherapeutische Studien (Etablierung einer Vektordatenbank, Aufbau von GMP-Labors [GMP: „gute medizinische Praxis“, d.h. standardisierte Formen von Diagnostik und Therapie]) sowie verschiedene Vakzinierungsstrategien gegen Tumoren und für die Behandlung von Ischämie-Reperfusionsschäden am Herz gefördert. Im Programm Biotechnologie 2000 werden in den Jahren 1997 - 2001 insgesamt ca. 6, 2 Mio. € in den Schwerpunk-

ten „Biologische Sicherheitsforschung“ (Schwerpunkt: „Vektorentwicklung: Optimierung und Sicherheit“), „BioRegio“ und „Proteomics“ (Vektorentwicklung) investiert.

- Ethik: Ethische Fragen der Biowissenschaften (insbesondere in den Bereichen Medizin, Biologie und Biotechnologie) sind vor dem Hintergrund der weltweiten Forschung im Bereich der molekularen Biologie aktuelle Themen von hoher gesellschaftlicher Bedeutung. Im Zentrum des Interesses stehen zumeist Themen und Problemstellungen, die den wissenschaftlichen Fortschritt und seine Auswirkungen betreffen. Zur Bearbeitung dieser Themen ist ein interdisziplinärer Kontext erforderlich, der nur durch eine leistungsfähige Infrastruktur etabliert werden kann. Hierzu ist eine leistungsfähige Infrastruktur notwendig. Auf der Grundlage dieser Fördersicht (Erklärung des BMBF vom 28. Januar 1998) wurde der Aufbau eines Referenzzentrums für Ethik in den Biowissenschaften an der Universität Bonn gefördert (www.drze.de). Die Serviceleistungen des Referenzzentrums bestehen vornehmlich aus dem Aufbau und Betrieb einer zentralen Präsenzbibliothek, eines digitalen Referenz- und Informationsdienstes und eines wissenschaftlichen Berichtsdienstes. Das Referenzzentrum soll zu einer stärkeren internationalen Verbreitung deutschsprachiger bzw. aus Deutschland stammender Quellen beitragen und so die Präsenz der deutschen Wissenschaft auf internationaler Ebene verbessern. Die Höhe der Zuwendung beträgt für einen Zeitraum von ca. fünf Jahren insgesamt 2,55 Mio. €. Die Förderung von Forschungsprojekten zur Ethik in den Biowissenschaften, und zwar neben den ethischen auch der rechtlichen und sozialen Aspekte, war bereits Bestandteil des 1995 angelaufenen Förderkonzepts des DHGP.
- Das BMBF beabsichtigt, seine Unterstützung dieser Forschungsaktivitäten im Bereich der Molekularen Medizin weiter auszubauen. Hierzu sollen nach Beschluss der Bundesregierung auch Fördermittel des NGFN eingesetzt werden. In der öffentlichen Bekanntmachung dieser Förderabsicht hat das BMBF einen Stichwort-Katalog zu Aspekten der molekularen Medizin genannt, der vordringlich einer interdisziplinären Bearbeitung bedarf (Auszug):
 - Genetische Tests, Fortpflanzungsmedizin
 - Grundfragen des geistigen Eigentums und der Patentierung im biowissenschaftlichen Bereich sowie ihrer Auswirkungen auf die Wissenschaft, nationale und internationale Aspekte
 - Risiken in der molekularen Medizin
 - Entwicklung juristischer Parameter für die Bewältigung ethischer Fragestellungen einschließlich der Aufarbeitung der internationalen Rechtssituation
 - neue Möglichkeiten der Diagnostik und Fragen ihrer Anwendung
 - Umgang mit personenbezogenem Probenmaterial bzw. personenbezogener genetischer Information
 - Stammzellforschung, Keimbahntherapie, *Genetic Enhancement*
 - Status des Embryos, Verhältnis von Mensch und Tier
 - Vermittlung und Rezeption wissenschaftlicher Inhalte in Öffentlichkeit, Politik, Bildungswesen und Wissenschaft
 - Möglichkeiten der Regulierung zwischen staatlicher und individueller Verantwortung
 - gesellschaftliche Akzeptanz

3.2 Fördersituation in Deutschland

Nach den Ausführungen der Studie von *Consors Capital* (Consors 2002:46ff.) gleicht die Förderung der *Biotechnologie* in Deutschland allgemein einem „Dschungel“. Es gibt unterschiedliche Förder-töpfe, die von verschiedenen öffentlichen und nichtöffentlichen Stellen und Institutionen verwaltet werden. Consors Capital bieten deshalb mit ihrer Veröffentlichung einen Wegweiser an, in dem sie Fördermittelherkunft, Förderzweck, Förderungsgebiet, Förderungsart und Förderungsempfänger unterscheiden. Schwerpunkt bildet die Finanzierung von anwendungsbezogenen, d.h. in diesem Falle gewinnorientierten, Projekten der Biotechnologie.

Für den Bereich der *Genomforschung* ist die Übersicht der Unternehmensberatung *Ernst & Young* (Ernst & Young 2000:26ff.) insofern aussagekräftiger, als dem „Wettlauf um das menschliche Genom“ eigens ein Teil der Untersuchung gewidmet ist. Aus dieser Darstellung sind die – in Unternehmensgründungen mündenden – ökonomischen Verwertungsinteressen auf der Basis der Grundlagenforschung ebenso zu entnehmen wie die im Jahr 2000 in den USA anfallenden Patentanmeldungen in diesem Feld. Zugleich werden die Differenzen der Fördersummen zwischen Deutschland und den USA deutlich (1999 in Deutschland 33,2 Mio. € und in den USA 250 Mio. US Dollar). Auch wird die Problematik des verspäteten Einstiegs sowie der im internationalen Vergleich nur moderaten Förderung Deutschlands umfassend diskutiert.

Tabelle 6: Finanzübersicht zu den Förderschwerpunkten des NGFN

| Förderschwerpunkt | Laufzeit | Mio. € |
|---|-----------|--------|
| DHGP, 1. Förderphase (incl. RZPD) | 1995-1999 | 65 |
| DHGP, 2. Förderphase (incl. RZPD) | 1999-2003 | 88 |
| NGFN, Krankheitsnetze | 2001-2003 | 67 |
| NGFN, Kernbereich | 2001-2003 | 68 |
| NGFN, Plattformtechnologien | 2001-2003 | 33 |
| Gentherapie I | 1995-2003 | 33 |
| Gentherapie II | 1996-2003 | 14 |
| Gentherapie III | geplant | |
| Leitprojekt molekul. Medizin | 1998-2004 | 73 |
| Klin. Pharmakologie | 1995-2003 | 7 |
| Ethik | 1997-2005 | 16 |
| Genomanalyse an Pflanzen (GABI) | 1999-2004 | 54 |
| Genomanalyse an Mikroorganismen (GenoMik) | 2001-2004 | 32 |
| Biologische Sicherheitsforschung | 2000-2004 | 35 |
| BioRegio/BioChance | 1999-2003 | 45 |
| Proteomics | 2000-2005 | 72 |
| Bioinformatik | 2001-2006 | 48 |

(Quelle NGFN)

Gemäß dem DFG-Jahresbericht 2000 ist im Zusammenhang der Förderung der Genomforschung vor allem die Förderinitiative Bioinformatik hervorzuheben (31 Konzepte, 5 Standorte: Bielefeld, Tübingen, Leipzig, München, Saarbrücken, 5 Mill. €). Im Bereich der Investitionen für Forschung und Bildung hat Deutschland bei der Finanzierung der Genomforschung den zweiten Platz (hinter den USA) eingenommen. Für den Zeitraum vom 2001-2003 werden zusätzliche Mittel in Höhe von 178,95 Mio. € für die Krankheitsbekämpfung durch Genomforschung avisiert.

Deutsche Beteiligung, nationale Verteilung: Vergleicht man die finanziellen Anstrengungen bezüglich der Genomforschung in Deutschland mit denen im Ausland, so zeigt sich eine erhebliche Diskrepanz. In Deutschland flossen 1999 an projektgebundenen öffentlichen Fördermitteln jährlich rund 35,8 Mio € in die Genomforschung. Diese verteilen sich auf die Bereiche Humangenomforschung (20,45 Mio. €), Pflanzengenomforschung (2,55 Mio. €), Mikroorganismen (ca. 3,6 Mio. €) und Technologieentwicklung (ca. 10,2 Mio. €). In anderen Ländern – auch hier sind die USA führend – hatte die Förderung der Genomforschung eine ungleich höhere Priorität. In den USA übertraf allein die Förderung aus öffentlichen Mitteln die in Deutschland um rund das 10-fache. Als Beispiel kann die Humangenomforschung genannt werden, in die in den USA 1998 250 Mio. US \$ investiert worden sind. Hinzu kommen in den USA erhebliche Mittel aus privaten Quellen. Die Forschungsetats von Firmen wie *HGS (Human Genome Sciences Inc.)*, *Millennium Pharmaceuticals Inc.*, *Incyte Pharmaceuticals Inc.*, *Celera-PE-Biosystems Inc.* und anderer Biotechnologie-Firmen liegen nochmals in der gleichen Größenordnung wie die öffentliche Förderung. Für die Einrichtung des *Center for Genomics and Proteomics* an der Harvard University und eines weiteren Zentrums im Bereich der Nanotechnologie wurden allein 70 Mio. US \$ zur Verfügung gestellt.

Nach Angaben des BMBF* wird das NGFN von Seiten der Bundesregierung für den Zeitraum von 2001-2003 mit Sondermitteln in Höhe von 179 Mio € aus den Zinseinsparungen durch den Verkauf der Mobilfunklizenzen (UMTS) unterstützt.

Tabelle 7: Fördersummen des Biotechnologie-Rahmenprogramms 2001 (Angaben in Mio. €)

| | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 |
|---------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Strukturelle Maßnahmen | 39,5 | 43,0 | 40,0 | 41,0 | 41,0 |
| Basisinnovationen | 77,8 | 83,0 | 95,0 | 95,0 | 98,0 |
| Forschung für Anwendungen | 15,9 | 16,0 | 17,0 | 16,0 | 17,5 |
| Vorsorgeforschung | 12,5 | 12,0 | 14,0 | 14,0 | 14,5 |
| Summe | 145,7 | 154,0 | 166,0 | 166,0 | 171,0 |

(Quelle: BMBF)

Die Gesamtfördersumme des Biotechnologie-Rahmenprogramms von 2001-2005 beträgt 802,7 Mio €. Gefördert werden FuE-Vorhaben in Deutschland, die neben wissenschaftlichen Zielen (Biotechnologieprogramm) auch eine verstärkte Vernetzung der akademischen Forschung mit der Industrie bewirken sollen.

- **Daten zu den wissenschaftlichen Rahmenbedingungen in Deutschland***: In den Biowissenschaften sind in Deutschland im öffentlichen Bereich 30.000 Personen beschäftigt, davon 13.000 Wissenschaftler. Es gibt 250 Institute der universitären Forschung in den Biowissenschaften sowie 80 außeruniversitäre Forschungsinstitutionen.

* Quelle: BMBF Rahmenprogramm Biotechnologie 2001

IV

Grenzen der Genomforschung – Epigenetik

Die Entwicklung eines Organismus folgt nicht einem fest geschriebenen genetischen Programm, sondern geschieht auf epigenetischem Wege. Die Konsequenzen hieraus berühren verschiedene Aspekte, die in dem Gentechnologiebericht angesprochen werden, zum Beispiel die Aussagekraft genetischer Tests oder die Probleme der Klonierung durch Kerntransfer in Eizellen. Es ist daher angebracht, an dieser Stelle kurz auf die wissenschaftlichen Grundlagen epigenetischer Prozesse und ihre Bedeutung einzugehen.

Die etwa 30.000 bis 40.000 Gene des Menschen verteilen sich auf 23 Chromosomenpaare. Jeweils ein einfacher, haploider Chromosomensatz wird von der Mutter und vom Vater an die Nachkommen vererbt. Die befruchtete Eizelle, die Zygote, weist danach in der Regel einen normalen diploiden Satz aus 46 Chromosomen auf. Da praktisch sämtliche Körperzellen durch Zellteilung (Mitose) aus der befruchteten Eizelle hervorgehen, enthalten sie im Prinzip auch sämtliche Erbanlagen. Dass sich die verschiedenen Gewebe in morphologischer und physiologischer Hinsicht unterscheiden, beruht letztlich darauf, dass jeweils nur bestimmte Gene aktiv sind. Die entwicklungs- und gewebsspezifische Regulation der Genaktivität ist daher Grundlage jeden Entwicklungs- und Differenzierungsgeschehens. Die jeweilige Genaktivität wird durch eine Vielzahl so genannter epigenetischer Kontrollsysteme beeinflusst. Als Konsequenz daraus wird das jeweilige Muster aktiver und inaktiver Gene über die Zellteilungen hinweg „vererbt“. Es handelt sich dabei insbesondere um Modifikationen der DNA oder des Chromatins, aber auch um Mechanismen der RNA-Stabilitätskontrolle.

Bereits in der frühen Embryogenese beim Menschen spielen so genannte epigenetische Prozesse, bei denen die elterlichen Erbanlagen unterschiedlich programmiert sind, eine wesentliche Rolle. So zeigt sich, dass die väterlichen Gene bevorzugt die Entwicklung des extraembryonalen Gewebes steuern, die mütterlichen die des eigentlichen Embryo. Diese spezifische Programmierung findet vermutlich während der Keimzellbildung, aber auch unmittelbar nach der Befruchtung statt. Hierbei kommt es beim männlichen Vorkern zu einer Dekondensation des Chromatins. Damit einher geht der Austausch spezieller chromosomaler Proteine (der Protamine gegen Histone und Nicht-Histonproteine) als Voraussetzung für die Reprogrammierung des väterlichen Genoms. Dies geschieht noch vor der ersten DNA Replikation und wird allein durch das Zytoplasma der Oozyte gesteuert. In dieser Zeit bildet sich auch der mütterliche Vorkern heraus, dessen Lage unterhalb der Eioberfläche verschieden von dem des männlichen Vorkerns ist. Beide „konkurrieren“ um

bestimmte Chromatinproteine und Transkriptionsfaktoren im Zytoplasma der Oozyte. Es ist anzunehmen, dass die Unterschiede zwischen den beiden Vorkernen auch eine Rolle bei epigenetischen Modifikationen des Erbgutes spielen (*imprinting*) und für die unterschiedliche Aktivität der mütterlichen und väterlichen Erbanlagen in der frühen Embryogenese (s. o.) verantwortlich sind. Ebenso kann eine Behandlung von Mausembryonen mit bestimmten Substanzen auf dem Einzellstadium, die das Erbgut modifizieren, langfristige Auswirkungen auf die Embryonalentwicklung haben. Insgesamt liegen also klare Belege dafür vor, dass die Aktivierung des embryonalen Genoms schrittweise erfolgt und ein hoch koordinierter Prozess ist (Übersicht: Latham K. E.: Mechanisms and control of embryonic genome activation in mammalian embryos. *Int Rev Cytol* 193:71-124 (1999)).

Dieser Ablauf könnte beeinträchtigt werden, wenn bei der künstlichen Befruchtung mittels intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) die zeitlich und regional hoch koordinierte Modifikation der elterlichen Vorkerne beeinflusst wird. Tatsächlich wurden inzwischen erste Fälle beschrieben, bei denen sog. ICSI-Kinder ein verändertes Muster bestimmter imprimerter Gene aufwiesen. Zugleich zeigen diese Überlegungen, dass es beim Transfer eines somatischen Zellkerns in eine Eizelle nicht möglich ist, die elternspezifische Modifikation der Erbanlagen zu gewährleisten. Neben vielen anderen Faktoren dürfte dies ein Grund für die so geringe Erfolgsrate des Klonierens nach Kerntransfer sein.

Epigenetische Veränderungen, die eine unterschiedliche Genaktivität elterlicher Allele bedingen, spielen auch im späteren Leben eine Rolle. Einen allgemeinen Hinweis darauf liefern so genannte „uniparentale Disomien“. Diese gehen zum Beispiel auf die Verschmelzung einer nullisomen mit einer disomen Keimzelle für das gleiche Chromosom zurück. Es resultiert daraus eine diploide Zygote, die ein Chromosomenpaar aufweist, das nur von einem Elternteil stammt (uniparentale Disomie, UPD). Diese Situation kann aber auch ausgehend von einer trisomen Zygote eintreten, wenn ein elterliches Chromosom verloren geht. Angesichts der großen Häufigkeit von meiotischer Non-disjunction sind Keimzellen mit zusätzlichem oder fehlendem Chromosom keine Seltenheit. Kommt es als Folge einer UPD zu Entwicklungsstörungen, wird dies darauf zurückgeführt, dass die Aktivität bestimmter Gene dieses Chromosoms von der elterlichen Herkunft abhängig ist (Imprinting). So ist in bestimmten Arealen des Gehirns (Hippocampus, Cerebellum) nur das mütterliche UBE3A-Gen aktiv. Im Falle einer paternalen UPD 15 wird daher das betreffende Protein dort nicht gebildet und es kommt zum Angelman-Syndrom (AS). Der gleiche Effekt stellt sich ein, wenn das mütterliche Gen infolge einer Deletion verloren geht. Betrifft die Deletion das väterliche bzw. die UPD das mütterliche Chromosom 15, führt dies zum Prader-Willi-Syndrom. Hier ist das klinische Bild durch den Ausfall bestimmter väterlicher Gene bestimmt. Insgesamt sind 47 verschiedene UPDs möglich, von denen 30 bislang beobachtet wurden. Ein eindeutiger Imprinting-Effekt fand sich neben dem Chromosom 15 für paternale UPD 6 (transienter neonataler Diabetes mellitus), maternale UPD 7 (Silver-Russell-Syndrome), paternale UPD 11 (Beckwith-Wiedemann-Syndrom), maternale UPD 14 (Minderwuchs und vorzeitige Pubertät) und paternale UPD 14 (starker Minderwuchs mit Skelettdysplasie). Bei der in dieser Hinsicht sehr gut analysierten Maus fanden sich zehn derartige chromosomale Abschnitte mit elternspezifischem Imprintingmuster, wobei unklar ist, wie weit diese evolutionär konserviert sind.

Ein weiteres epigenetisches Phänomen betrifft die X-Inaktivierung im weiblichen Geschlecht. Der so genannte Dosiskompensationsmechanismus führt dazu, dass hier eines der beiden X-Chromosomen inaktiviert wird und dadurch die Zahl aktiver X-chromosomaler Gene in beiden Geschlechtern annähernd gleich ist. Die X-Inaktivierung findet in der frühen Embryogenese zufällig zwischen dem

väterlichen und mütterlichen X statt, bleibt dann aber über die Zellteilungen hinweg erhalten. Das heißt, daß jede Zelle monosom für die X-gebundenen Gene ist und weibliche Individuen Mosaik aus Zellen darstellen, in denen entweder das väterliche oder das mütterliche X aktiv ist. Die Inaktivierung des X-Chromosoms ist ein reversibler Prozeß, da in den Oozyten beide X aktiv sind, in der Spermatogenese hingegen X- und Y-Chromosom inaktiviert werden. Bei Individuen mit mehr als zwei X-Chromosomen kommt es zur Inaktivierung der überzähligen X-Chromosomen, was die geringen klinischen Auswirkungen gonosomaler gegenüber autosomalen Aneuploidien erklärt (Übersicht: B. Migeon, X-chromosome inactivation: molecular mechanisms and genetic consequences. *Trends Genet.* 10:230-235, 1994).

Der am besten untersuchte epigenetischen Mechanismus bei Säugetieren, den Menschen eingeschlossen, ist die Methylierung der DNA, die an spezifischen Stellen geschieht. Generell handelt es sich dabei um CG-Dinukleotide, z. B. in der Promotorregion von Genen, von denen das Cytosin durch ein Enzym methyliert wird. Diese Modifikation wird über die mitotischen Zellteilungen hinweg stabil weitergegeben, kann aber z. B. bei der Keimzellbildung auch wieder entfernt werden. Der differentiellen Genaktivität liegt ein spezifisches DNA-Methylierungsmuster zugrunde. In der Regel verhindert die Methylierung die Genexpression. Dieser Mechanismus spielt auch eine wichtige Rolle bei der Unterdrückung fremder Gene, die zum Beispiel als Folge einer Infektion mit Retroviren in die Zellen gelangen oder gezielt bei einer Gentherapie eingeführt werden. Dies hat wesentliche Bedeutung für den Erfolg derartiger Eingriffe und unterstreicht nur die Relevanz epigenetischer Prozesse.

Die DNA-Methylierung ist essentiell für die oben beschriebene X-Inaktivierung sowie das genomische Imprinting. Im Verlauf der Säugerentwicklung finden wiederholt umfassende Veränderungen im genomweiten Methylierungsmuster statt. Betroffen sind reifende Keimzellen, embryonale Stammzellen, die Zygote und die ersten Zellteilungsstadien. So erfolgt eine globale Demethylierung des Genoms zwischen dem Zweizell- und dem Blastozystenstadium, aber auch in den primordialen Keimzellen. Durch epigenetische Reprogrammierung wird die Totipotenz hergestellt, die als Voraussetzung für eine normale Entwicklung und Differenzierung angesehen wird. Es kommt aber auch zu einer Allel-spezifischen Demethylierung, die die imprimierten Genloci kennzeichnet. Während der Gametogenese, vermutlich auch noch im Vorkernstadium, erfolgt dann das spezifische Imprinting, das über die nachfolgenden Zellteilungen erhalten bleibt und für die monoallelische Expression der jeweiligen Gene verantwortlich ist.

Als Folge der Methylierung können bestimmte regulatorische Proteine an die DNA binden, die weitere epigenetische Veränderungen nach sich ziehen, die die Struktur des Chromatins betreffen und komplexe Modifikationen verschiedener chromosomaler Histone bedingen. Auch diese Histone-Kodierung geschieht während der ersten Stunden nach der Befruchtung parallel zu der beschriebenen DNA-Methylierung. Der Vollständigkeit halber soll noch erwähnt werden, dass es eine dritte Form epigenetischer Regulation auf der Ebene der RNA gibt. Es handelt sich um so genannte RNA-Interferenz-Mechanismen (RNAi), die zu einem Verlust der Expression der jeweiligen Gene führen.

Von einem echten Verständnis der vielfältigen epigenetischen Kontrollmechanismen ist man noch weit entfernt. Sie spielen eine zentrale Rolle beim reproduktiven Klonen, da es hier zu einer Umprogrammierung des somatischen Zellkerns kommt, bei der die Totipotenz und das elternspezifische Imprinting gewährleistet sein muß. Epigenetische Mechanismen spielen ebenso bei der gezielten Differenzierung von Stammzellen eine entscheidende Rolle. Sie können auch durch exogene

Faktoren, z. B. die Versuchs- und Kulturbedingungen beeinflusst werden. In der Maus wurde sogar der Beweis geführt, dass epigenetische Veränderungen als Folge einer Kerntransplantation zwischen befruchteten Eizellen zu Änderungen im regulatorischen Zustand bestimmter Gene führten, die an die Nachkommen der zweiten und dritten Mausgeneration vererbt wurden.

Die Feststellung, dass die Entwicklung insgesamt ein epigenetischer Prozess ist, macht zugleich verständlich, dass es keine Gene für sichtbare Merkmale oder bestimmte charakterliche Veranlagung geben kann. Ein Gen ist nur verantwortlich für die Bildung eines oder mehrerer Proteine. Die Gleichsetzung eines Gens mit einem sichtbaren Merkmal (Phän) ist daher unzulässig. Da die Wortwahl jedoch das Denken nachdrücklich beeinflusst, suggerieren Begriffe wie „Gene für Intelligenz und Charakter“, dass man diese Eigenschaften durch Gentests genau vorhersagen und durch genetische Manipulation der Keimbahn gezielt beeinflussen könnte. Dies trifft angesichts der Komplexität des Entwicklungsgeschehens nicht zu. Es sind nicht zuletzt epigenetische und stochastische Effekte, die dafür verantwortlich sind, dass der prognostische Wert eines Gentests in der Regel weit geringer als sein diagnostischer Wert ist (s. Kapitel 4).



Kernthesen, Literatur, Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Kernthesen

- 1 Die Genomforschung führt zu einem neuen Paradigma in den Biowissenschaften: Statt der Erforschung einzelner Moleküle und Lebensmechanismen stehen nun komplexere biologische Systeme im Fokus.
- 2 Die Verbindung von molekularer und systemischer Betrachtung erfordert die Verarbeitung enormer Datenmengen und die Umsetzung und Weiterentwicklung der Bioinformatik.
- 3 Verfahren und Ergebnisse der Genomforschung sind wesentlicher Bestandteil der Grundlagenforschung.
- 4 Zugleich werden auch in der Genomforschung die Grenzen zwischen Grundlagenforschung und Anwendungen zunehmend durchlässig.
- 5 Die Anwendung der Gentechnologie in der Grundlagenforschung ist in der Gesellschaft so gut wie unumstritten.
- 6 Die Umsetzung der Genomforschung erfordert neue Strukturen der interdisziplinären und internationalen Kooperation.

Literatur

- Bayertz, K. et al. (2001): Wissen mit Folgen. Zukunftsperspektiven und Regelungsbedarf der genetischen Diagnostik innerhalb und außerhalb der Humangenetik, in: Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik 6:287 ff.
- Consors Capital (2002): Gene, Gründer, Going Public – Biotechnologie in Deutschland.
- Hofestädt, R. und R. Schnee (2002): Studien- und Forschungsführer Bioinformatik. Spektrum, Heidelberg.
- Latham K. E. (1999): Mechanisms and control of embryonic genome activation in mammalian embryos. *Int Rev Cytol* 193: 71-124
- Nuhn, P. (2002): Von der Volksmedizin zum gezielten Drug design, in: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/>

- Olsen, S. (2001): The Genetic Archaeology of Race. Atlantic Monthly 04/2001.
www.theatlantic.com/issues/2001/04/olson-p1.htm
- Raem, A. M. et al. (Hrsg.) (2000): Gen-Medizin. Eine Bestandsaufnahme.
 Berlin, Heidelberg, New York.
- Reich, J. (2000): Bioinformatik von Makromolekülen in der Molekularen Medizin,
 in: A.M. Raem et al. (Hrsg.), GenMedizin, Berlin.
- Stevens, R., C. Goble, P. Baker, A. Brass (2001): A classification of tasks in bioinformatics.
 Bioinformatics. 17(2)(Feb.)
- Uhlenbrock, K. (2001): Vision and Money. Biotechnologie – eine Jahrtausendphantasie,
 in: A. M. Raem et al. (Hrsg.), Genmedizin: Eine Bestandsaufnahme, Berlin

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

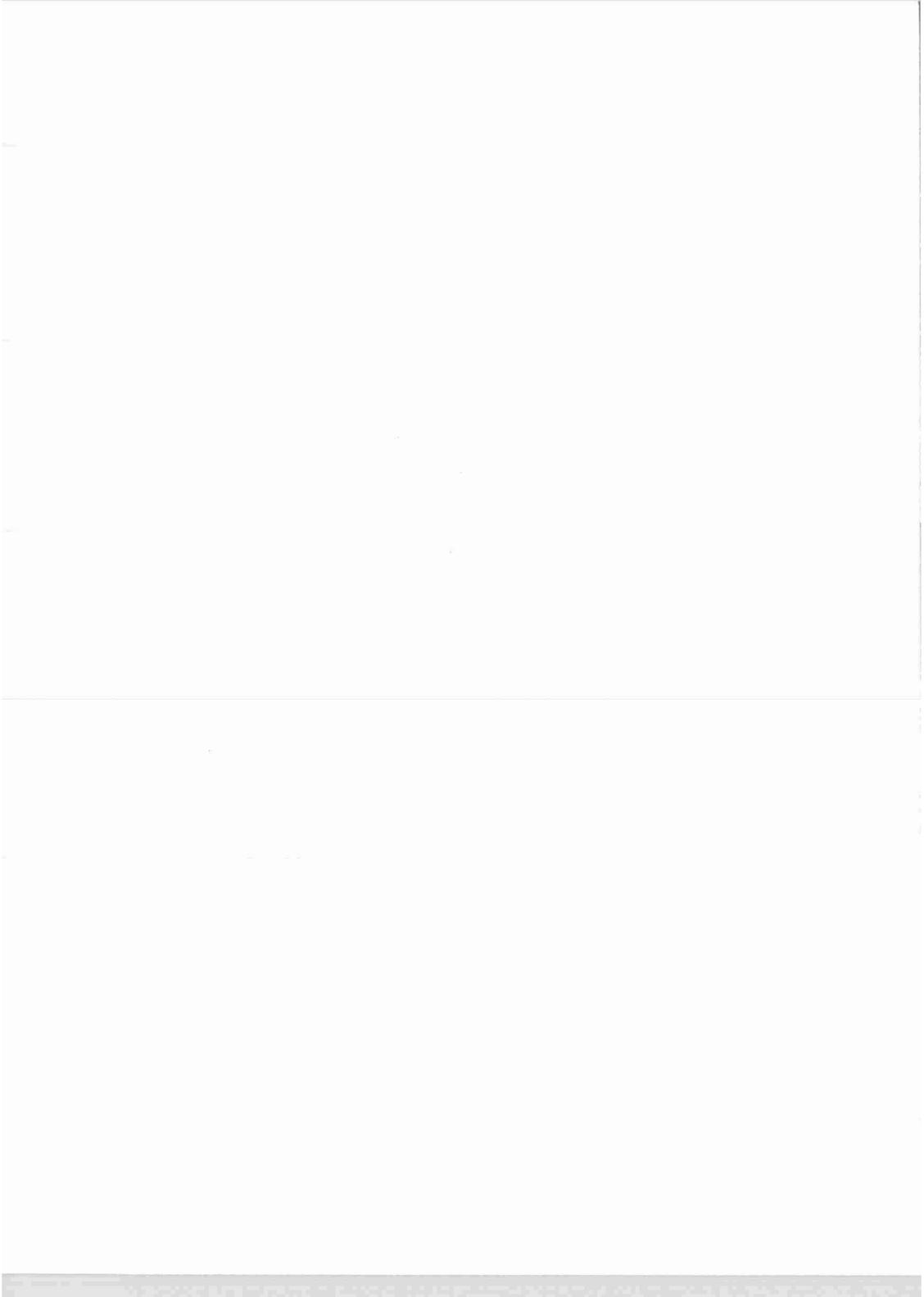
Verzeichnis der Abbildungen:

- Abbildung 1: Verschiedene Analyseebenen bei der Erforschung von Lebewesen
- Abbildung 2: Übersicht Genomische Datenbanken
- Abbildung 3: Wachstum von Datenbanken
- Abbildung 4: Das Humangenom im Vergleich zu anderen Genomen
- Abbildung 5: Datenbankformate
- Abbildung 6: Datenbank SWISS-PROT
- Abbildung 7: Wachstum einzelner Datenbanken: DDBJ, EMBL, GenBank
- Abbildung 8: Wachstum der EMBL-Datenbank
- Abbildung 9: Wachstum der GenBank
- Abbildung 10: Organisationsstruktur des Deutschen Humangenomprojekts
- Abbildung 11: Geographische Verteilung der Projekte des Deutschen Humangenomprojekts in der zweiten Förderphase 2000-2003
- Abbildung 12: Inhaltliche Schwerpunktbildung im Deutschen Humangenomprojekt in Förderphase 1 (A) und Förderphase 2 (B). Prozentuale Verteilung der Fördermittel auf die thematischen Schwerpunkte
- Abbildung 13: Funktionsbeziehungen der Strukturelemente des NGFN
- Abbildung 14: Forschende Einrichtungen des NGFN
- Abbildung 15: Räumliche Verteilung der Einheiten des NGFN

Verzeichnis der Tabellen:

- Tabelle 1: Einige Beispiele für biologische Datenbanken
- Tabelle 2: Häufigkeiten von Datenbankabfragen
- Tabelle 3: Zahl der Arten in der NCBI-Datenbank
- Tabelle 4: Zahlen der zu den beiden Stichtagen 1.8.2001 und 30.1.2003 komplettierten Genome
- Tabelle 5: Mikrobiologische Genomprojekte
- Tabelle 6: Finanzübersicht zu den Förderschwerpunkten des NGFN
- Tabelle 7: Fördersummen des Biotechnologie-Rahmenprogramms 2001

Medizinische Anwendung
Fallbeispiel: Molekulargenetische
Diagnostik



Technische Grundlagen und Perspektiven

1. Einführung: Genomforschung und Krankheitskonzept

Die genbiologische Forschung ist dabei, die Theorie und Praxis der Medizin tiefgreifend zu verändern. Nachdem im Humangenomprojekt (vgl. Teil 1) die Basensequenz (DNA) des menschlichen Genoms nahezu vollständig „entschlüsselt“ worden ist, steht nunmehr die molekulare Aufklärung der Gene auf der Forschungsagenda, also die Bestimmung der funktionellen Einheiten des Genoms, die den menschlichen Organismus steuern. Eine wichtige Rolle spielt in dieser Forschung die Identifikation von Veränderungen im Erbgut, die sich phänotypisch auswirken, also zu Veränderungen im Stoffwechsel und auch zu Krankheiten führen.

Im Januar 2003 waren etwa 10.500 Genloci des Menschen bekannt, mehr als 1.400 der zugrunde liegenden Gene identifiziert und isoliert. In der *Human Gene Mutation Database* sind gegenwärtig mehr als 32.000 Mutationen in 1.300 Genen gelistet (<http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/docs/hahaha.html>).

Es dürfte kaum eine Erkrankung geben, an der Erbanlagen nicht beteiligt sind. Daher wird die molekulare Analyse krankheitsrelevanter Veränderungen auf der Ebene der Chromosomen und der DNA von großer Tragweite für die Medizin werden. Mit ihr wird ein ätiologisch ausgerichtetes Krankheitskonzept vordringen, das die bisherige phänomenologische Einteilung von Krankheiten (nach betroffenem Organsystem, Manifestationsalter, Geschlecht usw.) durch eine Klassifikation nach den molekularen Ursachen der Erkrankung ergänzt oder gar ersetzt. Eine solche molekulare Pathologie könnte die von Virchow im 19. Jahrhundert formulierte Cellularpathologie als Grundlage einer allgemeinen, fachübergreifenden Krankheitslehre ablösen.

Allerdings sei hier gleich ein Vorbehalt hinzugefügt. Das Krankheitskonzept kann nicht auf die Veränderung von Genen reduziert werden. Der Organismus ist ein homöostatisches Netzwerk, und Krankheit ist Ausdruck einer Störung dieses Netzwerks. Es bedarf eines integrativen Krankheitskonzepts, das molekulare und systemische Erklärungsansätze verbindet. Die Veränderung eines Gens ist nur eine Komponente in einem stark gepufferten Systemprozess. Die individuelle Reaktion auf

genetische Veränderungen kann sehr variabel sein. Auch wenn man eine allgemein gültige molekulare Ätiologie der Krankheiten zugrunde legt, ändert sich daher nichts an der Notwendigkeit, die medizinische Betreuung an den individuellen Besonderheiten und Bedingungen der betroffenen Patienten auszurichten.

Zu einer integrativen Sicht auf das Krankheitskonzept und die Rolle von genetischen Veränderungen in der Krankheitsgenese zwingt schon die Tatsache, dass es - etwas vereinfacht formuliert - mittelbar und unmittelbar genetisch bedingte Krankheiten gibt. Zu letzteren zählen die *monogen bedingten Krankheiten*, die durch die Veränderung eines Gens ausgelöst werden. Zu ersteren zählen die *multifaktoriell bedingten* oder *komplexen Krankheiten*, die durch ein Zusammenwirken von exogenen Umweltfaktoren und (meist einer Mehrzahl von) endogenen individuellen Anlagen ausgelöst werden (siehe Abschnitt 2).

Gegenwärtig liegt die medizinische Bedeutung der molekularen Analyse von erblich bedingten Erkrankungen weniger in der Therapie als in der Diagnostik. Genterapie ist nach wie vor ein Projekt von Grundlagenforschung im Vorfeld der klinischen Anwendung. Die Entwicklung neuer Medikamente dürfte durch die Aufklärung der genetischen Krankheitsursachen erleichtert werden, aber das ist ebenfalls noch ein weitgehend uneingelöstes Versprechen. Dagegen sind die diagnostischen Anwendungen der medizinischen Genetik aktuell und real. Testverfahren, die krankheitsrelevante genetische Veränderungen von Patienten (auf chromosomaler und DNA-Ebene) identifizieren, können in einer Reihe von Fällen zu besserer Behandlung bzw. zur Prävention von Krankheiten führen. Oft aber liefern sie Diagnosen ohne die Perspektiven einer Therapie. In diesen Fällen können die Testergebnisse Bedeutung für die Entscheidung haben, ob man Kinder haben will; bei pränataler Diagnostik: ob ein betroffenes Kind geboren werden soll. Die Besonderheit dieser Tests liegt zudem darin, dass eine genetische Veranlagung für eine Krankheit bereits lange vor ihrer Manifestation nachgewiesen werden kann und sich hieraus auch Konsequenzen für weitere Familienangehörige ergeben können.

Die folgenden Abschnitte beschreiben die wissenschaftliche und technische Entwicklung der genetischen Diagnostik, ihre möglichen Anwendungsbereiche sowie den Umfang und die Randbedingungen der gegenwärtigen Nutzung. Vor diesem Hintergrund werden sodann Probleme und mögliche gesellschaftliche Fehlentwicklungen diskutiert, die mit der Nutzung (bzw. dem Missbrauch) genetischer Informationen verbunden sein können.

2. Diagnose genetisch (mit)bedingter Krankheiten

Bei den genetisch (mit)bedingten Krankheiten unterscheidet man:

- Chromosomenanomalien
- Monogen bedingte Krankheiten
- Mitochondriopathien
- Komplexe Krankheiten

2.1 Chromosomenanomalien

Man unterscheidet numerische und strukturelle Chromosomenanomalien. Bei den numerischen Anomalien weicht die Zahl der Chromosomen von der Norm ab. Handelt es sich um komplette Chromosomensätze, spricht man von Ploidiemutationen, im Falle einzelner Chromosomen von Aneuploidien. Es kann entweder ein Chromosom fehlen (Monosomie) oder eines zuviel vorhanden sein (Trisomie). Bei den strukturellen Anomalien können Deletionen und Duplikationen innerhalb eines Chromosoms und Umlagerungen, oftmals zwischen verschiedenen Chromosomen, unterschieden werden.

Numerische Chromosomenanomalien (Aneuploidien) sind relativ häufig. Trisomie 21 tritt mit einer Rate von etwa 1:650 Geburten auf und ist die häufigste genetische Ursache geistiger Behinderung (Down-Syndrom). Viele Aneuploidien schließen allerdings eine Lebendgeburt aus; Aneuploidien sind die häufigste fetale Todesursache. Etwa 15 % aller registrierten Schwangerschaften enden mit einem Spontanabort, und von diesen Aborten weisen mehr als 30 % eine Aneuploidie auf (Tabelle 1). Unter den Totgeborenen (20. Schwangerschaftswoche bis Geburtstermin) finden sich etwa 4 % Aneuploidien. Die Häufigkeit von Aneuploidien ist unter Spontanaborten etwa 100mal, unter Totgeburten etwa zehnmal so hoch wie unter Lebendgeburten. Ein noch größerer Anteil an Embryonen (> 20 %) geht aufgrund von Chromosomenanomalien bereits vor der Implantation, also unbemerkt, zugrunde. Damit dürfte die Rate an Aneuploidien beim Menschen größer sein als bei jeder anderen Spezies. Charakteristisch für die meisten Aneuploidien ist die starke Abhängigkeit ihres Auftretens vom Alter der Mutter. Der Ausschluss einer Chromosomenanomalie des Feten bei älteren Schwangeren ist daher die häufigste Indikation zur Durchführung einer pränatalen Diagnostik.

Die strukturellen Chromosomenanomalien spielen im Vergleich mit den Aneuploidien eine zahlenmäßig nur untergeordnete Rolle. Unter den Lebendgeburten überwiegen balancierte Aberrationen, bei Spontanaborten hingegen unbalancierte. „Balanciert“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass im Lichtmikroskop kein Verlust an genetischem Material zu erkennen ist, was aber submikroskopische Veränderungen nicht ausschließt. Immer dann, wenn es sich um Neumutationen handelt, muss grundsätzlich auch mit submikroskopischen Veränderungen gerechnet werden. Etwa 6 % der Träger derartiger Veränderungen sind klinisch auffällig.

Chromosomenanomalien sind eine der häufigsten genetischen Ursachen von Infertilität und Sterilität. Die Chromosomenanalyse stellt aus diesem Grund eine wichtige Routinediagnostik im Bereich der postnatalen Patientenversorgung dar.

Die bisher erwähnten Chromosomenanomalien sind angeboren und treten daher generell in allen Zellen des Organismus auf. Es gibt aber auch postnatale Chromosomenstörungen, die auf einzelne Organe oder Gewebe begrenzt sind (somatische Chromosomenmutationen). Diese spielen insbesondere in der Tumorgenese eine wichtige Rolle. Bei vielen Leukämien und Lymphomen sind Translokationen und andere chromosomale Abweichungen identifiziert worden, die an der Entstehung des Krankheitsgeschehens kausal beteiligt sind. Die Untersuchung des Knochenmarks (bei Leukämiepatienten) respektive des Tumormaterials (bei Lymphomen und soliden Tumoren) auf chromosomale Aberrationen gehört inzwischen zur Routinediagnostik. Sie hat zu grundlegenden Einsichten in die Tumorgenese sowie einer Verbesserung der ätiologischen Zuordnung von Tumoren geführt. Dies ist von prognostischer Bedeutung, in Einzelfällen auch bereits von therapeutischer Relevanz.

Tabelle 1: Relative und absolute Häufigkeit der verschiedenen Chromosomenanomalien bei Spontanaborten und Neugeborenen

| Anomalien | Relative Häufigkeit | | Absolute Häufigkeit |
|--------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------------|
| | bei Aborten [%] | bei Neugeborenen [%] | Pro 1000 Neugeborenen (N) |
| Numerische Anomalien: | | | |
| Aneuploidien: | | | |
| Gonosomale Monosomien | 20,0 | - | <0,1 |
| Gonosomale Trisomien | 0,5 | 23,7 | 1,4 |
| Autosomale Monosomien | <0,5 | - | - |
| Autosomale Trisomien | 51,0 | 25,4 | 1,5 |
| Polyploidien : | | | |
| Triploidie | 16,5 | - | - |
| Tetraploidie | 6,3 | - | - |
| Strukturelle Anomalien: | | | |
| Balanciert | 0,6 | 32,2 | 1,9 |
| Unbalanciert | 3,1 | 8,5 | 0,5 |
| Sonstige (Mosaik usw.) | 2,5 | 30,2 | 5,9 |
| Summe: | 100 | 100 | 11,3 |

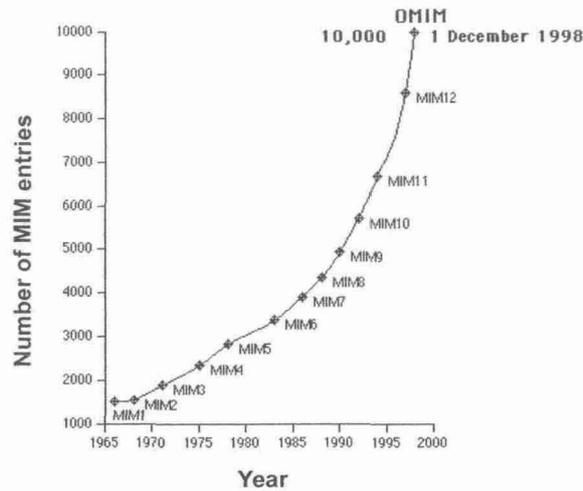
(Quelle: Sperling/Neitzel 2000. Die Angaben beziehen sich auf auslesefreie Analysen von etwa 60.000 Neugeborenen und 3.000 Spontanaborten.)

2.2 Monogen bedingte Erkrankungen

Die Zahl der monogen bedingten Erkrankungen beim Menschen kann gegenwärtig nur geschätzt werden. Sie dürfte bei etwa 4.000 liegen (McKusick, persönliche Mitteilung). Der Grund dafür, dass man schätzen muss, liegt darin, dass Krankheiten medizinisch überwiegend nach praktischen und nicht nach systematischen oder ursächlichen Gesichtspunkten klassifiziert wurden. Der amerikanische Humangenetiker Victor McKusick erfasst seit 1966 phänotypische (zumeist krankhafte) Eigenschaften, die augenscheinlich nach den Mendelschen Gesetzen vererbt werden und daher Kandidaten für monogene Verursachung sind, in einer Datenbank: *Mendelian Inheritance in Man* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Abb. 1 zeigt die Dynamik der Einträge.

Abbildung 1: Kumulative Zunahme der Einträge in die Datenbank OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)

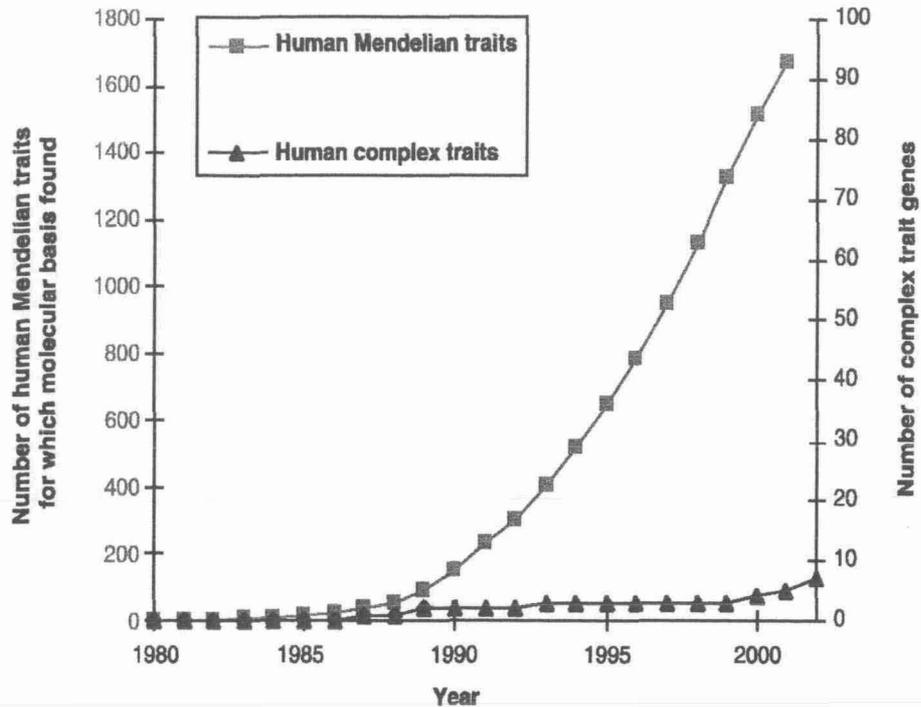
Number of Entries in *Mendelian Inheritance in Man*



Die Gesamtzahl beläuft sich im Januar 2003 auf etwa 14.200, d.h. wöchentlich sind seit Dezember 1998 durchschnittlich 20 neue Einträge hinzugekommen. Die meisten Katalognummern entsprechen einer genetisch bedingten Krankheit. Manche Nummern beziehen sich aber auch auf Gene, denen bislang keine Krankheit zugeordnet werden konnte.

Etwa ein Drittel der monogen bedingten Erkrankungen konnten bislang molekulargenetisch charakterisiert werden. Das bedeutet, dass das verantwortliche Gen identifiziert und in seiner Struktur und Sequenz zumindest teilweise bekannt ist. Damit ist die Voraussetzung für eine Diagnostik der die Krankheit verursachenden Erbgutveränderungen (Mutationen) gegeben. Es wird erwartet, dass bis 2005 nahezu sämtliche monogen bedingten Krankheiten molekular diagnostizierbar sein werden (Abb. 2).

Abbildung 2: Identifizierung von Genen monogen bedingter und komplexer Krankheiten



Die kumulative Darstellung bis zum Jahr 2001 berücksichtigt diejenigen Krankheiten, deren molekulare Ursache aufgeklärt wurde (nach Glazier et al. 2002)

Die Zahl der monogen bedingten Krankheiten ist zwar hoch, aber die jeweilige Prävalenz (Häufigkeit) ist in der Regel gering. In etwa 90 % der Fälle manifestiert sich die Krankheit bis zur Pubertät. Wirkungsvolle therapeutische Maßnahmen sind eher die Ausnahme. Daher öffnet sich derzeit noch die Schere zwischen den diagnostischen Möglichkeiten und den therapeutischen Optionen in zunehmendem Umfang. Eine Auswahl von 20 häufigeren monogenen Erkrankungen enthält die Tabelle 2.

* X-chr = X-chromosomaler Erbgang – betroffen sind (statistisch) 50 % der männlichen Nachkommen; a.-d.= autosomal-dominanter Erbgang – betroffen sind 50 % der Nachkommen, a.-r. = autosomal-rezessiver Erbgang – betroffen sind 25 % der Nachkommen →

(Quelle: Schmidtke 2002. Die Zusammenstellung umfasst genetisch bedingte Krankheiten, die nach den Mendelschen Gesetzen vererbt werden und relativ häufig sind. In den meisten Fällen ist eine molekulargenetische Diagnostik möglich.)

Tabelle 2: Häufige monogen bedingte Störungen

| Störung | Häufigkeit | Erbgang* | Stichworte zur Erkrankung |
|--|-----------------|----------|---|
| Farbenblindheit (mehrere Formen) | 1:12 | X-chr | Farbsehstörung unterschiedlichen Ausmaßes |
| Alzheimersche Erkrankung (mehrere fam. Formen) | 1:100 | a.-d. | Präsenile Demenz |
| Erblicher Brustkrebs | 1:200 | a.-d. | Brustkrebs, oft vor der Menopause, z.T. auch Eierstockkrebs |
| Erblicher nicht-polypöser Dickdarmkrebs | 1:200 | a.-d. | Krebs des Dickdarms und anderer Organe |
| Thrombophilie (Faktor V-Mangel) | 1:200 | a.-d. | Venenthrombose, Thromboembolie |
| Ichthyosis vulgaris | 1:300 | a.-d. | Fischschuppenkrankheit |
| Diabetes, juvenile Form | 1:400 | a.-d. | Zuckerkrankheit wegen gestörter Insulinausschüttung |
| Familiäre Hypercholesterinämie | 1:500 | a.-d. | Arteriosklerose, koronare Herzerkrankung |
| Polyzystische Nierenerkrankung (Erwachsenenform) | 1:1000 | a.-d. | Zystenbildung in Niere (und Leber), Nierenversagen im höheren Alter |
| Fragiles-X-Syndrom | 1:1250-1:2000 | X-chr | Geistige Retardierung |
| Erbli. Lungenemphysem (alpha-1-Antitrypsin-Mangel) | 1:2500 -1:10000 | a.-r. | Lungenemphysem, Leberzirrhose bei Kindern |
| Cystische Fibrose | 1:2500 | a.-r. | Bildung eines zähen Schleims in Lunge, Bauchspeichel- u.a. Drüsen, Funktionsausfall dieser Organe |
| Achondroplasie | 1:3500 | a.-d. | Knorpelwachstumsstörung, Kleinwuchs |
| Muskeldystrophie Typ Duchenne | 1:3500 | X-chr. | Muskelschwund |
| Neurofibromatose Typ 1 | 1:3500 -1:10000 | a.-d. | Tumoren des Nervengewebes und der Haut |
| Hämochromatose | 1:5000 | a.-r. | Eisenablagerung in inneren Organen |
| Familiäre Dickdarmpolyposis | 1:6000 | a.-d. | Dickdarmpolypen, Tendenz zu malignen Tumoren |
| Myotonische Dystrophie | 1:7000-1:8000 | a.-d. | Multiorganerkrankung, insbesondere Muskelschwäche |
| HämophilieA | 1:10000 | X-chr | Blutungsneigung |
| Chorea Huntington | 1:10000-1:12000 | a.-d. | Unwillkürliche Bewegungsstörungen, Persönlichkeitsabbau |

Unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/disease> werden Informationen zu allen kartierten humanen krankheitsrelevanten Genen gesammelt. Es finden sich hier Informationen zu Krankheit, Gensequenz, Genetik, Literatur sowie Patienteninformationsseiten. Eine Datenbank, die sämtliche Punktmutationen beim Menschen mit Krankheitswert enthält, ist unter <http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html> abrufbar. Ein alphabetischer Katalog für seltene genetisch bedingte Krankheiten bei Kindern ist die *Rare Disease List* des *Office of Rare Disease Catalogue* (<http://ord.aspensys.com/diseases.asp>). Die Datenbank „Orphanet“ ist die zentrale europäische Plattform seltener Erkrankungen und wendet sich primär an Betroffene und die betreuenden Ärzte: <http://www.orpha.net>.

2.3 Mitochondriopathien

Die Mitochondrien verfügen über ein eigenes ringförmiges Genom, das für 37 Gene kodiert und praktisch ausschließlich über die Eizelle von der Mutter auf die Nachkommen vererbt wird. Darüber hinaus sind mehr als 600 kerngebundene Gene am Aufbau dieses Zellorganells beteiligt. Ein Defekt dieser Gene wirkt sich nachteilig auf den Energiehaushalt der Zelle aus. Durch diese Schädigung auf zellulärer Ebene sind regelmäßig mehrere Organe des Organismus betroffen, so dass das klinische Bild entsprechend variabel ist. Im Gegensatz zum Zellkern finden in den Mitochondrien praktisch keine DNA-Reparaturprozesse statt. Somatische Mutationen des mitochondrialen Genoms spielen daher beim Alterungsprozess und in der Tumorgenese eine besondere Rolle.

Beim Nachweis von Mutationen im mitochondrialen Genom ergibt sich nicht selten das Problem, dass die betroffene Person neben Mitochondrien mit Mutationen (Punktmutationen, Deletionen) auch funktionell intakte Mitochondrien aufweist (Heteroplasmie), deren relativer Anteil zwischen verschiedenen Geweben noch zusätzlich variieren kann. Entsprechend schwierig sind alle prognostischen Aussagen.

2.4 Multifaktorielle Erkrankungen

Bei multifaktoriellen Erkrankungen ist eine erbliche Komponente vorhanden, manchmal in Form der Wirkung eines einzelnen Gens, häufiger jedoch in Form der gemeinsamen Wirkung mehrerer Gene, deren Einflüsse oftmals nur schwer voneinander abgrenzbar sind. Zusätzlich sind verschiedene Umweltfaktoren an der Ausbildung der Krankheiten beteiligt. Nur in Einzelfällen ist die Art des komplexen Zusammenwirkens der erblichen Komponenten mit den Umweltfaktoren im Ansatz verstanden. Nicht selten handelt es sich bei den veränderten Eigenschaften um quantitative Merkmale, wie Blutdruck oder Blutzuckerspiegel, bei denen es innerhalb der gesunden Bevölkerung eine erhebliche Varianz gibt, so dass die Festlegung einer Abweichung vom Normalfall und die Konstatierung pathologischer Änderungen häufig eine Sache des Ermessens ist. Es kann sich jedoch auch um qualitative Unterschiede handeln, wie beispielsweise bei der Pylorusstenose, einer angeborenen Verengung des Magenausganges, oder der Hüftgelenksluxation. Hinsichtlich ihrer Ursache geht man davon aus, dass die gemeinsame Wirkung mehrerer veränderter Gene und bestimmter Umweltfaktoren dazu führt, dass ein Schwellenwert überstiegen wird, oberhalb dessen es zu einer manifesten Erkrankung kommt.

Zu den multifaktoriell, d. h. genetisch (mit)bedingten Krankheiten rechnet man u.a.: Anfallsleiden, Altersdiabetes, Herz-Kreislauf- und Tumorerkrankungen (Tabelle 3). Diese Krankheiten betreffen einen erheblichen Teil der Bevölkerung. Die genetischen Dispositionen dürften daher weit verbreitet sein. Es wird heute davon ausgegangen, dass jeder Mensch genetische Prädispositionen für mehrere dieser Krankheiten in seinem Erbgut aufweist. Die Zahl der identifizierten Gene ist noch gering (Abb. 2).

Tabelle 3: Häufige multifaktoriell bedingte Störungen

| Erkrankung | Häufigkeit |
|--|-----------------|
| Angeborene Fehlbildungen | |
| Herzfehler | 1:100 - 1:200 |
| Spina bifida (offener Rücken) | 1:200 - 1:1.000 |
| Pylorusstenose (Verengung des Magenausgangs) | 1:300 |
| Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte | 1:500 - 1:1.000 |
| Andere Störungen | |
| Bluthochdruck | 1:16 |
| Diabetes Typ II „Altersdiabetes“ | 1:20 |
| Geistige Retardierung: | |
| schwer (IQ <50) | 1:300 |
| mittel (IQ 50 bis 70) | 1:30 |
| Schizophrenie | 1:50 - 1:100 |
| Rheumatoide Arthritis | 1:100 |
| Epilepsie | 1:200 |

(Quelle: Schmidtke 2002. Die Angaben zur Häufigkeiten in der Literatur sind sehr unterschiedlich und dürften auch von der Bevölkerungsgruppe und dem Zeitpunkt der Untersuchung abhängig sein. In den meisten Fällen ist derzeit keine molekulargenetische Diagnostik möglich.)

3. Genetische Tests: Technische Perspektiven

Informationen über genetisch bedingte Merkmale lassen sich auf verschiedenen Ebenen gewinnen: Auf der Ebene des Phänotyps kann man Merkmale erkennen, die das Erscheinungsbild des Organismus prägen (etwa Geschlecht und Augenfarbe); auf der Ebene biochemischer Funktionen lassen sich genetisch bedingte Stoffwechseleigenschaften identifizieren, auf der Ebene der Chromosomen und schließlich der DNA bestimmt man die Erbsubstanz selbst. Ziel der molekulargenetischen Diagnostik ist es, die Unterschiede zwischen Individuen, vor allem auch die Ursachen von Krankheit, auf der Ebene des Erbmaterials zu erfassen.

Diesem Ziel kommt man in großen Schritten näher. Sobald man Genveränderungen (Mutationen), die mit Krankheiten assoziiert sind, identifiziert hat, kann man sehr empfindliche und spezifische Testverfahren entwickeln, mit denen man diese Veränderungen im Genom nachweisen kann. Hunderte solcher Tests für monogene Erkrankungen stehen gegenwärtig schon zur Verfügung

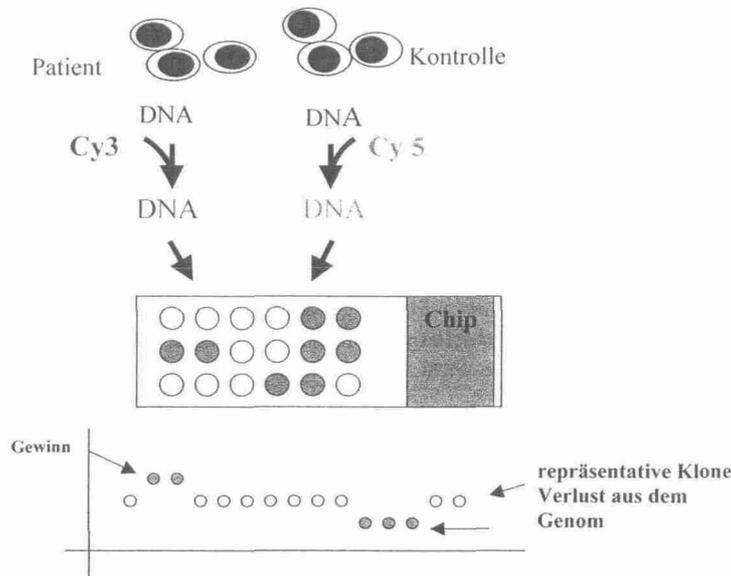
oder sind in der Entwicklung. Allerdings hat man bisher trotz der Fortschritte in der Diagnostik nicht einmal für die Hälfte der Kinder mit angeborenen Fehlbildungen die Ursache identifizieren können. Diese Situation wird sich in den nächsten Jahren vermutlich entscheidend verändern. Die Ursache für einen beträchtlichen Teil bisher ungeklärter Krankheitsfälle dürfte auf epigenetischen Veränderungen und insbesondere genomischen Imbalancen beruhen. Letztere entziehen sich den herkömmlichen zytogenetischen Nachweismethoden, weil sie auf submikroskopische Deletionen und Duplikationen zurückgehen, die als Folge von Neumutationen oder von familiären, kryptischen Translokationen auftreten. Diese Mikrodeletionen und -duplikationen wird man mit neuen molekular-zytogenetischen Methoden nachweisen können.

Molekular-zytogenetische Untersuchungen beruhen auf einer Kombination von Chromosomen-darstellung mit Verfahren der molekularen Hybridisierung. Dabei werden Chromosomenpräparate oder die Inhalte von Zellkernen so auf einer Glasoberfläche fixiert, dass es möglich wird, die DNA-Doppelstränge voneinander zu trennen. Die einzelsträngige DNA kann dann mit DNA-Sonden untersucht werden. Mit einem solchen Ansatz kann man feststellen, ob ein kleines Chromosomen-segment - das in seiner Größe unterhalb der Schwelle des lichtmikroskopischen Nachweises liegt - fehlt, vervielfacht oder umgelagert ist. Die Weiterentwicklung dieser Methode in den vergangenen Jahren führte zu wesentlichen Steigerungen der Empfindlichkeit und Schnelligkeit durch die sog. *FISH-Diagnostik* (für **F**luoreszenz-**i**n-**s**itu-**H**ybridisierung), bei der die Markierung der Hybridisierungssonden mit fluoreszierenden Farbstoffen, und nicht mehr wie früher mit radioaktiven Stoffen, erfolgt. Gegenwärtig ist die Chip-Technologie (*Array CGH*) dabei, diesen Anwendungsbereich zu erobern.

Die automatisierbare Chip-Technologie hält derzeit Einzug in die genetische Forschung und dürfte auch die Diagnostik revolutionieren. Sie basiert auf der Array-Technologie. Deren Kernelement ist ein dichtes Raster (Array) von Sensormolekülen (z. B. von DNA- oder RNA-Proben) auf einer kleinen Substratoberfläche (z. B. Glas). Es gibt zahlreiche Varianten dieser Bio- oder DNA-Chips, wenn DNA bekannter Herkunft oder Sequenz als Sensor eingesetzt wird. Damit ist es grundsätzlich möglich, die Aktivität vieler tausend Gene eines Gewebes zu bestimmen oder eine große Anzahl potenzieller Mutationen in einem Ansatz nachzuweisen. Der Schwerpunkt der kommerziellen Nutzung liegt derzeit bei der Analyse der Genaktivität. Die methodische Weiterentwicklung ist noch im vollen Gange.

Die Array-CGH (Mikroarray-basierte **C**omparative **G**enomic **H**ybridisation) ermöglicht eine extrem hohe Auflösung und erfordert keine Präparation von Chromosomen. Bei dieser Technik werden Test-DNA (z. B. aus Tumorzellen) und Kontroll-DNA zusammen auf hochdichte Raster genomischer, auf Objektträgern immobilisierter DNA-Klone hybridisiert, die individuelle Abschnitte des Genoms repräsentieren. Je größer deren Anzahl ist, desto höher ist die erzielte Auflösung. Die DNA-Klone werden mittels Robotern reproduzierbar ‚gespottet‘ (d. h. appliziert), und die Analyse erfolgt über speziell entwickelte Scanner mit Hilfe einer spezifischen Software. Dabei werden Farbe und Intensität der fluoreszenzmarkierten DNA-Sonden gemessen und miteinander verglichen (Abb. 3).

Abbildung 3: Prinzip der Array-CGH



Patienten-DNA und Kontroll-DNA werden mit unterschiedlichem Farbstoff markiert und zusammen auf den Objektträger hybridisiert. Die unterschiedliche Farbintensität ermöglicht eine Aussage über Verlust bzw. Gewinn spezifischer DNA-Bereiche.

Der entscheidende Vorteil dieser methodischen Entwicklung liegt in der großen Anzahl von Genen oder Genbereichen, die parallel in einem einzigen Experiment analysiert werden können. Mit der derzeit verfügbaren Chip-Technik können Klonraster von etwa 500 Klonen/cm² erzeugt werden. Ein kommerzieller Objektträger kann bis zu 10.000 Spots enthalten. Gängige Größen der Arrays enthalten im Moment 3.000-5.000 Spots. Chips dieser Art werden in Serien von 24 oder 48 Stück innerhalb eines Tages gefertigt, sie sind für den Dauerbetrieb ausgelegt. Für die Bild-Analyse stehen Scanner zur Verfügung, die einen hohen Durchsatz bei der Chip-Auswertung erlauben.

Mit Hilfe der hochauflösenden Verfahren der *Array-CGH* wird es möglich werden, kleinste (submikroskopische) unbalancierte Chromosomenveränderungen im menschlichen Genom nachzuweisen. In der Tumordiagnostik wird die *Array-CGH* die ätiologische Zuordnung zu Chromosomenaberrationen deutlich verbessern, was schon heute von erheblicher prognostischer Bedeutung ist und sicherlich auch zu einer Individualisierung der Therapie führen wird.

Derzeit werden in Deutschland im Rahmen der prä- und postnatalen sowie der Tumor-Diagnostik vermutlich mehr als 150.000 zytogenetische Analysen pro Jahr durchgeführt. Es zeichnet sich ab, dass diese Untersuchungen, die personalaufwändig und kostenträchtig sind, zukünftig weitgehend durch automatisierte *Array-CGH* ersetzt werden können. Die methodischen Probleme sind zwar nicht zu unterschätzen, wesentlich werden aber auch die Kosten sein, die sich durch die zugrunde liegenden Patente auf die DNA-Chips ergeben. Die Umstellung der zytogenetischen Diagnostik auf die *Array-CGH* wird aber kommen, und sie wird ein Schritt von großer wissenschaftlicher, medizi-

nischer und ökonomischer Bedeutung sein. Es bietet sich daher an, im Rahmen des *Genetechnologieberichts* die Einführung dieser neuen Technologie kritisch zu begleiten und zu bewerten.

Als neue Entwicklungen im Bereich der vorgeburtlichen Diagnostik sind zu nennen:

Die Isolierung fetaler Zellen aus dem Blut der Schwangeren (fetale Erythroblasten, die während der Schwangerschaft in den mütterlichen Organismus übertreten). Mit Hilfe der FISH-Technik lassen sich an den so gewonnenen Zellen numerische Chromosomenstörungen mittels PCR aber auch monogene Krankheiten nachweisen. Der routinemäßigen Anwendung dieses Verfahrens stehen jedoch erhebliche Probleme entgegen. So gelingt es z. B. nicht, fetale Zellen in ausreichender Menge anzureichern. Sollten die bestehenden Probleme überwunden sein, dann wäre mit der Untersuchung kein eingriffsbedingtes Risiko mehr für den Feten verbunden, was die „Indikation“ für die vorgeburtliche Diagnostik erheblich erweitern könnte. Ergänzt werden soll, dass auch fetale DNA aus dem Blut der Schwangeren gewonnen und für bestimmte molekulargenetische Tests herangezogen werden kann.

Die Präimplantationsdiagnostik (PID). PID wird derzeit in Deutschland nicht durchgeführt. Ob sie zugelassen werden soll, wird kontrovers diskutiert.¹ Die Untersuchung erfolgt in der Regel an den Blastomeren des 8- oder 16-Zellstadiums menschlicher Embryonen, in Einzelfällen an den Polkörperchen der Eizelle. Die PID kann nur in Verbindung mit einer In-vitro-Fertilisation (IvF) vorgenommen werden. Sie erfolgt zu einem Zeitpunkt, nach dem erst ein Großteil der Embryonen (mehr als 50 %; vor allem aufgrund von Chromosomenanomalien) zugrunde geht. Der Eintritt einer Schwangerschaft und die Geburt eines Kindes nach PID sind daher „seltene Ereignisse“. Der diagnostische Aufwand ist erheblich und bietet die Option, unter mehreren befruchteten Eizellen eine Auswahl zu treffen.

Eine besonders umstrittene Anwendung der PID betrifft jene sehr seltenen Fälle, bei denen ein Kind mit einer schweren, genetisch bedingten Krankheit geboren wurde, für das eine Knochenmarkspende lebensrettend sein kann, aber kein Spender in der Bevölkerung verfügbar ist. Ein mögliches Geschwisterkind, das mittels PID so ausgewählt wurde, dass seine Histokompatibilitätsmerkmale dem des betroffenen Kindes entsprechen (was statistisch bei einem Viertel aller befruchteten Eizellen der Fall ist), käme hier als Spender in Frage. Die Knochenmarkspende wäre in solchen Fällen wohl ethisch unbedenklich, aber die Auswahl des Geschwisters nach für die Transplantation erforderlichen Merkmalen wirft schwerwiegende Fragen auf. Wird hier nicht ein Kind (zumindest auch) als Mittel zur Behandlung der Krankheit eines anderen Kindes gezeugt und nicht als ein „Zweck an sich selbst“? Rechtfertigt andererseits die verzweifelte Lage der betroffenen Familien vielleicht doch eine solche Auswahl?²

Derzeit zeichnet sich zudem eine Entwicklung ab, die eine beträchtliche Ausweitung der PID zur Folge haben könnte. Es spricht viel dafür, dass durch den Nachweis von Chromosomenanomalien mittels PID und den Ausschluss dieser Embryonen die Schwangerschaftsrate der üblichen IvF ver-

¹ Siehe dazu den Schlussbericht der Enquete-Kommission „Recht und Ethik der modernen Medizin“ des Deutschen Bundestages (2002) und die Stellungnahme des Nationalen Ethikrates (2003): http://www.ethikrat.org/stellungnahmen/diagnostik/Stellungnahme_Genetische_Diagnostik.pdf

² Für Deutschland tendieren auch die Befürworter einer begrenzten Zulassung von PID dazu, diesen Fall auszuschließen. In Großbritannien und Frankreich ist dagegen solche Auswahl in Einzelfällen erlaubt worden (vgl. Stellungnahme des Nationalen Ethikrates a.a.O.).

bessert werden kann. Zugleich könnte dabei die Zahl der pro Behandlung übertragenen Embryonen verringert und damit das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften gesenkt werden.

4. Anwendungsformen

In der folgenden Übersicht sind die Typen und möglichen Anwendungsformen der (molekular) genetischen Diagnostik dargestellt. Wir haben vier Gruppen unterschieden:

| | |
|---|---|
| Diagnostische Tests | Medizinischer Standardfall: Die Diagnostik betrifft klinisch auffällige Individuen und dient der Aufklärung der Krankheitsursache. Sie kann zur Stellung einer individuellen Prognose und gegebenenfalls einer gezielten Therapie führen sowie in der genetischen Familienberatung zur Aufklärung über Risiken für die Nachkommen dienen. |
| Prädiktive Diagnostik | Untersuchungen an gesunden Personen, die genetisch bedingt mit dem Risiko zukünftiger Erkrankung (bei sich selbst oder ihren Kindern) rechnen müssen. |
| <i>Zukünftig ausbrechende Krankheiten</i> | Untersucht werden meist Familienangehörige von Personen, die von einer im späteren Erwachsenenalter ausbrechenden, dominanten Krankheit betroffen sind (z. B. Chorea Huntington, erbliche Tumordisposition). Die Getesteten erhalten Informationen über das Risiko (die Wahrscheinlichkeit), selbst einmal von dieser Krankheit betroffen zu sein. |
| <i>Pharmakogenetische Diagnostik</i> | Suche nach genetisch bedingten Varianten des Stoffwechsels, die dazu führen, dass die Betroffenen auffällig reagieren bzw. ein besonderes Risiko tragen, wenn sie bestimmten Stoffen (Arzneimitteln, Narkotika, auch Arbeitsstoffen) ausgesetzt werden. |
| <i>Heterozygote (rezessive) Krankheitsanlagen</i> | Die Untersuchung ist im weiteren Sinne ebenfalls prädiktiv. Sie erfasst Gesunde, die selbst nicht betroffen sein können, für deren Nachkommen aber ein Risiko besteht, falls auch der Partner Träger der Anlage ist. |
| Vorgeburtliche Diagnostik | Untersuchungen vor oder während der Schwangerschaft, die dem Nachweis oder Ausschluss erblich bedingter Erkrankungen oder Behinderungen des zukünftigen Kindes dienen. |
| <i>Pränataldiagnostik (PND)</i> | Invasive Diagnostik an Chorionzotten (10.-12. Schwangerschaftswoche, SSW), Amniozyten (ca. 16. SSW) oder fetalem Blut (ab 20. SSW). Erwähnt werden soll auch die nicht-invasive Diagnostik durch Ultraschall oder von Indikatoren aus dem mütterlichen Blut, die bei auffälligem Befund oftmals eine Absicherung durch eine invasive Diagnostik nach sich ziehen. Bei positivem Befund kann die Entscheidung über einen Schwangerschaftsabbruch anstehen. |

Präimplantationsdiagnostik (PID)

Untersuchungen am Embryo (Blastomeren im 8-/16-Zellstadium) oder an den Polkörperchen der Eizelle. Die Diagnostik setzt die Verfahren der künstlichen Befruchtung voraus. Embryonen, die Anlagen für eine genetisch bedingte Krankheit des Kindes tragen bzw. für ein frühzeitiges Absterben während der Schwangerschaft, können von der Einpflanzung ausgeschlossen werden.

Reihenuntersuchungen (Screening)

Die Diagnostik wendet sich an ganze Kollektive, also Bevölkerungsgruppen. Ein Beispiel für Reihenuntersuchungen mit genetischer Diagnostik ist das Neugeborenencreening. Es basiert auf der Analyse der Genprodukte und stellt daher im eigentlichen Sinne keinen Gentest dar. In einigen Ländern finden Untersuchungen auf Anlageträgerschaft (Heterozygotenscreening) statt als Grundlage für eine Beratung, z. B. bei der Familienplanung.

Die in der Übersicht benutzten Unterscheidungen sind nicht trennscharf. Auch die vorgeburtliche Diagnostik hat prädiktiven Charakter, wenn sie Anlagen für Krankheiten erfasst, die sich erst später im Leben des zukünftigen Kindes manifestieren.

Weitere Anwendungsfelder genetischer Diagnostik (nicht in dieser Übersicht) sind Feststellungen von Abstammung (überwiegend Vaterschaftstests) und der Nachweis (oder Ausschluss) von Täterschaft in der gerichtlichen Medizin. Diese Tests erfolgen an nicht-kodierendem genetischem Material. Sie erheben keine Information über erblich bedingte Eigenschaften der Genträger.

5. Klinische Relevanz

Für die Beurteilung der klinischen Relevanz der neuen Testverfahren in der genetischen Diagnostik gibt es keinen eindeutigen Maßstab. Wichtige Kriterien sind:

- die Häufigkeit der diagnostizierten Anlagen/Merkmale
- der Krankheitswert dieser Anlagen/Merkmale
- die Behandelbarkeit der diagnostizierten Krankheit (therapeutische, bzw. präventive Optionen)

Es erscheint grundsätzlich plausibel, dass Tests für häufige Merkmale relevanter sind als Tests für seltene Merkmale, Tests für schwere Krankheiten relevanter sind als Tests für Merkmale mit geringem Krankheitswert, und Tests für behandelbare Krankheiten relevanter als Tests für Krankheiten, die man in keiner Weise medizinisch beeinflussen kann. Aber was „relevant“ ist, hängt vom Kontext ab. Es wird bei der Frage, ob ein Test gesetzlich zuzulassen ist, etwas anderes bedeuten als bei der Frage, ob es eine ärztliche Indikation für den Test gibt, ob Patienten über die Möglichkeit, sich testen zu lassen, aufgeklärt werden müssen oder ob der Test in den Leistungskatalog der Krankenkasse aufgenommen wird. Die folgenden Einschätzungen wird man unter diesem Vorbehalt betrachten müssen.

Viele der monogen bedingten Krankheiten sind sehr selten (siehe Tabelle 2). Insgesamt aber spielen sie, wie die folgende Gegenüberstellung zeigt, unter Neugeborenen und Kindern eine erhebliche Rolle. Etwa 1 % sind betroffen. Das gesamte Lebenszeitrisiko für eine derartige Erkrankung liegt

bei etwa 2 %. Demgegenüber entwickelt mehr als die Hälfte der Bevölkerung im Laufe des Lebens eine komplexe (multifaktoriell bedingte) Krankheit (Tabelle 4).

Tabelle 4: Häufigkeit genetisch (mit)bedingter Erkrankungen unter Neugeborenen bzw. während der gesamten Lebensphase

| Genetischer Typ | Häufigkeit pro 1.000 Neugeborenen | Lebenszeitrisiko pro 1.000 Personen |
|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Monogen insgesamt | 10,0 | 20,0 |
| Autosomal dominant | 7,0 | - |
| Autosomal rezessiv | 2,5 | - |
| X-chromosomal | 0,5 | - |
| Chromosomenstörungen | 1,8 | 3,8 |
| Komplexe Krankheiten | 46,0 | 646,0 |

(Quelle: Bartram et al. 2000: 56. Unter Chromosomenstörungen sind nur die klinisch relevanten aufgeführt.)

Es ist hier nicht der Platz, auf die Schwierigkeiten einer derartigen Klassifikation einzugehen, da die Grenzen zwischen monogenen und komplexen Krankheiten durchaus fließend sind, ganz abgesehen von den Problemen der Diagnosesicherung.

Auch für den Schweregrad einer Krankheit gibt es keinen eindeutigen Vergleichsmaßstab. Schon in Bezug auf ein- und dieselbe Krankheit gibt es häufig individuell unterschiedliche Verläufe. Wie man zwischen verschiedenen Krankheiten die relative Lebensqualität der Betroffenen bestimmen können soll, ist umstritten. Und wie soll man Anlagen für erst spät ausbrechende Krankheiten beurteilen (beispielsweise Chorea Huntington)? Oder Anlagen, die nur mit bestimmten Wahrscheinlichkeitswerten zum Ausbruch einer Krankheit (Beispiel: Krebs) führen? Wie schwer wiegen behandelbare Krankheiten?

Diese Unsicherheiten führen dazu, dass auch zwischen den klinischen Experten kein Konsens darüber besteht, wie man bestimmte Krankheitsanlagen nach ihrem Krankheitswert einstufen sollte. Die folgende Tabelle enthält Daten einer Studie von Wertz und Koppers (2002), in der amerikanische und europäische klinische Genetiker (N = 1.264) jeweils „tödliche“, „schwerwiegende, aber nicht tödliche“ und „nicht schwerwiegende“ Fehlbildungen/Krankheiten auflisten lassen, und gefunden haben, dass 51 Syndrome in allen drei Kategorien genannt wurden.

Der Blick auf die Daten zeigt jedoch, dass es in den meisten Fällen eine klare Differenzierung gibt, wenn man (was unter praktischen Gesichtspunkten geboten ist), die als *tödlich oder schwerwiegend* eingeschätzten Befunde zusammenfasst und sie den *nicht schwerwiegenden* gegenüberstellt. Die folgende Tabelle 5 zeigt die Streuung bei Befunden, die von mindestens 5 % (N = 62) der Befragten genannt wurden. Fünf Befunde (von 21) werden von mindestens 25 % der Befragten unterschiedlich eingestuft (fettgedruckt).

Tabelle 5: **Einstufung angeborener Fehlbildungen/Krankheiten nach Schweregrad**
Auswahl solcher, die von Fachleuten in allen Schweregraden genannt wurden

| Befund/ Anlage | Nennungen (N) | Einstufung als | |
|--|---------------|--------------------------------|-------------------------|
| | | tödlich oder schwerwiegend (N) | nicht schwerwiegend (N) |
| Achondroplasie | 157 | 101 | 56 |
| Alpha-Thalassämie | 73 | 60 | 13 |
| Lippen-/Kiefer-Gaumenspalte | 515 | 26 | 489 |
| Klumpfuß | 187 | 4 | 183 |
| Cystische Fibrose | 373 | 350 | 23 |
| Muskeldystrophie (Duchenne) | 238 | 236 | 2 |
| Turner-Syndrom | 191 | 28 | 163 |
| Klinefelter-Syndrom | 115 | 9 | 106 |
| Fragiles X-Syndrom | 158 | 150 | 8 |
| Galaktäsämie | 38 | 16 | 22 |
| Chorea Huntington | 127 | 124 | 3 |
| Marfan Syndrom | 76 | 56 | 20 |
| Neurofibromatose | 97 | 65 | 32 |
| Osteogenesis imperfecta | 201 | 189 | 12 |
| Phenylketonurie | 172 | 86 | 86 |
| Polycystische Nierenerkrankung | 81 | 66 | 15 |
| Handfehlbildungen | 465 | 14 | 451 |
| Sichelzellanämie | 100 | 74 | 26 |
| Tay Sachs | 318 | 317 | 1 |
| Spina bifida | 143 | 133 | 10 |
| Trisomie 21 | 696 | 662 | 34 |
| <i>Befund/Anlage von weniger als 5% genannt:</i> | | | |
| Familiäre Hypercholesterolämie | 16 | 10 | 6 |
| Erbliche Taubheit | 47 | 9 | 38 |

fett = Fehlbildungen/Krankheiten, die von mindestens 5 % (N= 62) der Befragten genannt wurden und 25 % Überlap-
pfung zwischen der Einstufung „nicht schwerwiegend“ und (mindestens) „schwerwiegend“ aufweisen

(Quelle: Wertz und Knoppers 2002)

Die auseinanderfallende Einstufung von PKU dürfte darauf zurückzuführen sein, dass die einen das Krankheitsbild vor Augen hatten, die anderen die Tatsache, dass die Erkrankung vermieden werden kann, wenn sie unmittelbar nach der Geburt diagnostiziert wird. Die Daten zur Achondroplasie

Tabelle 6: Durch Neugeborenencreening erfassbare Krankheiten und ihre Therapiemöglichkeiten

Adrenogenitales Syndrom (AGS) – Häufigkeit 1:10.000:

Defekt in der Produktion von Steroidhormonen. Kann zu falscher Geschlechtszuordnung oder zu frühem Tod durch Salzverlust über die Niere führen. Behandlung durch Hormonersatztherapie.

Ahornsiruperkrankung – Häufigkeit 1:100.000:

Defekt im Abbau von verzweigt-kettigen Aminosäuren. Kann zu Gedeihstörung, neurologischen Komplikationen und Tod im Neugeborenenalter führen. Therapie mittels eiweißarmer Diät.

Biotinidasemangel – Häufigkeit 1:60.000:

Defekt in der Aktivierung des Vitamins Biotin. Kann zu Tod im frühen Kindesalter, zu geistiger Behinderung sowie zu Haut- und Haarveränderungen führen. Behandlung mit Biotin (Vitamin H).

Galaktosämie – Häufigkeit 1:40.000:

Defekt im Abbau von Milchzucker. Kann zu Leberversagen, Tod im Säuglingsalter oder geistiger Behinderung führen. Behandlung mittels milchzuckerfreier Diät.

Glutaracidämie Typ 1 – Häufigkeit 1:30.000:

Defekt im Abbau anorganischer Säuren, bei dem es nach zunächst unauffälliger Entwicklung zu einem schweren neurologischen Krankheitsbild mit Bewegungsstörungen und Krampfanfällen kommt. Bei rechtzeitiger Behandlung können neurologische Schäden stark abgemildert oder verhindert werden.

Homozystinurie – Häufigkeit 1:150.000:

Defekt im Abbau schwefelhaltiger Aminosäuren. Charakteristisch sind Linsenschlottern, geistige Behinderung und Neigung zu Thrombosen. Therapie mittels eiweißarmer Diät.

Hypothyreose – Häufigkeit 1:4.000:

Angeborene Unterfunktion der Schilddrüse, die zu Gelbsucht, Apathie, Ernährungsproblemen und geistiger Behinderung führt. Therapie durch Substitution von Schilddrüsenhormonen.

Isovalerianacidämie – Häufigkeit 1:50.000:

Defekt im Abbau organischer Säuren, der entweder als akute Form im Neugeborenenalter mit Acidose, Erbrechen und Koma, oder als chronische Form mit Acidoseattacken auftreten kann. Gute Behandlungsmöglichkeiten durch Diät und Medikamente.

Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-(MCAD)-Mangel – Häufigkeit 1:10.000:

Stoffwechselstörung im Abbau von Fettsäuren, Manifestation meist durch Blutzuckererniedrigung in den ersten zwei Lebensjahren. Der Defekt gehört auch zu den Ursachen des plötzlichen Säuglingstodes. Zur Behandlung gehören die strikte Meidung von Fastenperioden sowie relativ fettarme Ernährung.

Neonatal manifeste Methylmalonacidämie – Häufigkeit 1:30.000:

Gruppe von Erkrankungen im Abbau organischer Säuren. Die Erkrankung führt zur Übersäuerung des Blutes mit Koma im frühen Säuglingsalter sowie zu Gedeihstörungen im Kindesalter. Therapie durch eiweißarme Diät und/oder Verabreichung von Vitamin B 12.

Phenylketonurie (PKU) – Häufigkeit 1:10.000:

Defekt im Abbau der Aminosäure Phenylalanin. Verursacht unbehandelt schwere geistige und motorische Entwicklungsverzögerung. Gut behandelbar durch Phenylalanin-arme Diät.

Propionacidämie – Häufigkeit 1:50.000:

Defekt im Aufbau organischer Säuren, der in den ersten Lebenstagen zu Trinkschwierigkeiten, Erbrechen, Krampfanfällen, Acidose und Koma führt. Behandlung mittels eiweißarmer Diät und Medikamenten.

(Quelle: E. Mönch, persönliche Mitteilung)

(Minderwuchs) spiegeln dagegen deutlich die bestehende Unsicherheit darüber, ob dieses Syndrom als schwerwiegend gelten kann oder nicht.

Eine kausale Therapie genetisch bedingter Krankheiten im Sinne einer Gentherapie ist heute noch nicht möglich. Auf konventionelle Weise kann jedoch für verschiedene Stoffwechseldefekte bei rechtzeitigem Therapiebeginn eine praktisch vollständige „Heilung“ erzielt werden. Darauf beruht das Neugeborenen-Screening, das mehr als 30 genetisch bedingte Krankheiten umfaßt (Tabelle 6). Dank konventioneller Therapie konnte die Lebenserwartung bei einer Reihe von Krankheiten des Kindesalters, wie z. B. der Cystischen Fibrose, erheblich gesteigert werden. Ein Vergleich der Therapieerfolge von Stoffwechselerkrankungen bekannter Ursache in einem Abstand von zehn Jahren macht aber deutlich, dass der Fortschritt insgesamt relativ langsam ist (Tabelle 7), ganz im Gegensatz zur Entwicklung der Diagnostik.

Tabelle 7: **Therapeutische Beeinflussbarkeit von Stoffwechseldefekten mit bekannter Ursache im Jahr 1983 und zehn Jahre später**

| Therapeutische Beeinflussbarkeit: (% der Krankheiten) | 1983 ^(a) | 1993 |
|--|---------------------|------|
| Vollständige Besserung (Heilung) | 12 % | 12 % |
| Teilweise Besserung: | | |
| Score \geq 10 | 14 % | 14 % |
| Score \leq 10 | 26 % | 43 % |
| Keine Besserung | 48 % | 31 % |

(a)(Hayes et al. 1985.)

(Quelle: Treacy et al. 1995)

Im Erwachsenenalter dominieren die multifaktoriell bedingten «Zivilisationsseuchen», wie Adipositas und Altersdiabetes, Herz-Kreislauf- und Tumorerkrankungen. Sie hängen nicht selten mit zivilisations-bedingten Umweltveränderungen zusammen, an die die Erbanlagen der betreffenden Person nur ungenügend angepasst sind. Wenn eine derartige genetische Veranlagung bereits vor Beginn der eigentlichen (manifesten) Erkrankung nachgewiesen werden kann, eröffnet dies die Möglichkeit einer gezielten Prävention. Zukünftig wird daher der prädiktiven Diagnostik eine wachsende Bedeutung zukommen.¹

¹ Die prädiktive Diagnostik wirft vielfältige Fragen auf, angefangen beim „informed consent“, dem Recht auf Nicht-Wissen und dem Datenschutz bis hin zu versicherungs- und arbeitsrechtlichen Fragen. Diese Fragen werden in einem späteren Bericht behandelt.

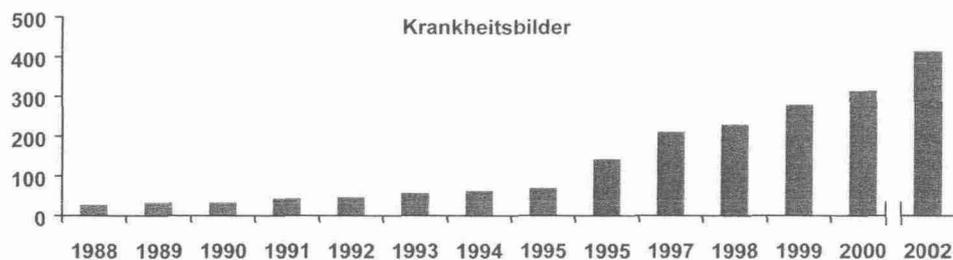
6. Angebotsstrukturen

6.1 Testangebote

Wir betrachten in diesem Abschnitt die tatsächliche Verfügbarkeit der technisch möglichen genetischen Diagnostik. Dazu gehören Aspekte der Qualitätssicherung und der Finanzierung.

Genetische Tests werden in Deutschland von Universitätsinstituten, niedergelassenen Ärzten sowie von Firmen angeboten. Abb. 4 zeigt, dass die Zahl der Labore, die molekulargenetische Diagnostik anbieten, in dem Maße zunimmt, wie die Zahl der Krankheitsbilder, für die genetische Ursachen identifiziert werden. In der Regel sind die Labore jeweils auf eine bestimmte Auswahl von diagnostischen Verfahren spezialisiert.

Abbildung 4: Zunahme der diagnostizierten genetisch bedingten Krankheiten und der zuständigen Testanbieter (Laboreinrichtungen) im deutschsprachigen Raum von 1988-2002



(Zusammenstellung durch J. Schmidke)

Derzeit gibt es in Deutschland, im Unterschied zu den USA, noch keinen nennenswerten kommerziellen Markt für genetische Tests außerhalb des Gesundheitssystems. Einige wenige Firmen versuchen, sich in diesem Feld zu etablieren. Auch wenn die Auswirkungen der erwarteten Reformen im Gesundheitssystem noch nicht zu überblicken sind, dürfte die überwiegende Zahl aller molekulargenetischer Dienstleistungen in Zukunft über die niedergelassenen Ärzte angeboten werden.

6.2 Qualitätskontrolle

Das Angebot genetischer Tests zielt auf einen „Markt“, der erhebliche Größenordnungen erreichen könnte. Dies gilt z. B. für die prädiktive Diagnostik familiärer Formen von Brust- oder Darmkrebs. Man geht davon aus, dass 10-15 % aller Tumorerkrankungen auf einer genetischen Disposition beruhen. Bei etwa 400.000 Neuerkrankungen/Jahr kommen daher allein aus dieser Indikation theoretisch jährlich mehr als 40.000 Personen für derartige genetische Tests in Frage. Es liegt auf der Hand, dass Testangebote, die auf diesen Markt drängen, einer Qualitätskontrolle unterliegen müssen.

Für Deutschland sieht das anstehende Medizinproduktegesetz vor, dass molekulargenetische Tests als *In-vitro*-Diagnostika eigens staatlich zugelassen werden müssen. Die Regelung folgt einem entsprechenden Auftrag des europäischen Gesetzgebers (Direktive 98/79/EG). In Deutschland sind beispielsweise das Paul-Ehrlich-Institut sowie der TÜV mit der Zertifizierung bestimmter *In-vitro*-Tests beauftragt. Diese Regelung dürfte Tests ausschließen, die Mindeststandards der Verlässlichkeit oder Validität (Aussagefähigkeit) unterschreiten. Sie sichert noch nicht, dass die zugelassenen Tests mit der gebotenen Sorgfalt angewandt werden.

Hierzu hat in Großbritannien das von der Regierung eingesetzte *Advisory Committee for Genetic Testing* bereits 1997 einen freiwilligen Verhaltenskodex für öffentlich angebotene Gentests herausgegeben. Dieser verlangt nicht nur die Validierung der Tests, vertrauliche Behandlung der Daten und die Bindung an humangenetische Beratung. Er schreibt auch Qualitätsstandards für die Testdurchführung vor. Jährlich erscheint eine Liste der Institutionen und Firmen, die ihr Angebot und ihre Arbeitsweise haben überprüfen lassen und vom *Committee* (seit 1999 *Human Genetics Commission*) anerkannt wurden.

Freiwillige Überprüfung und Anerkennung ist auch in Deutschland möglich. Eine Institution, die sich hierauf spezialisiert hat, ist die Deutsche Akkreditierungsanstalt Chemie (DACH), die zugleich Mitglied des Deutschen Akkreditierungsrates (DAR) ist. Bislang hat allerdings noch kein Universitätsinstitut eine solche Akkreditierung beantragt. Es spricht viel dafür, europaweit gesetzlich vorzuschreiben, dass Labore, die Diagnostik am Menschen anbieten wollen, zertifiziert bzw. akkreditiert sein müssen.

Für Deutschland sind nach dem Sozialgesetzbuch V die Ärztekammern (unter Mitwirkung der wissenschaftlichen Fachgesellschaften) verpflichtet, die Qualität medizinischer Leistungen zu sichern. Diesem Zweck dienen die Entwicklung der fachlichen Kompetenz der Ärzte, verbindliche Leitlinien für die Anwendung der Diagnostik und systematische vergleichende Versuche (Ringversuche), um die analytische Qualität von Laboratoriumsdiagnostik zu kontrollieren und zu verbessern.

In Deutschland wurde 1992 die ärztliche Gebietsbezeichnung „Humangenetik“ geschaffen, also der Facharzt für Humangenetik eingeführt. Für Naturwissenschaftler wurde zeitgleich die Weiterbildung zum „Fachhumangenetiker“ eröffnet. Diese Spezialisierungen sichern hohe fachliche Kompetenz. Allerdings ist bisher ungeklärt und in der Ärzteschaft umstritten, welche genetischen Tests nur von der Facharztgruppe Humangenetik erbracht werden dürfen. Die neue Weiterbildungsordnung sieht jedoch vor, daß die „Genetische Beratung“ ausschließlich dem Facharzt für Humangenetik vorbehalten ist.

Der *Berufsverband für Medizinische Genetik* hat in Verbindung mit der *Deutschen Gesellschaft für Humangenetik* (GfH) für sieben verschiedene genetisch bedingte Erkrankungen bereits Leitlinien verabschiedet und in der Zeitschrift *Medizinische Genetik* publiziert.

Ringversuche, die eine gleichbleibend hohe analytische Qualität der Laboratoriumsdiagnostik gewährleisten sollen, sind seit vielen Jahren ein fester Bestandteil im Programm der Qualitätssicherung. Die Teilnahme an Ringversuchen ist zum Teil durch Richtlinien der Bundesärztekammer verpflichtend, für den Bereich der Humangenetik aber bislang freiwillig.

Der *Berufsverband Medizinische Genetik* führt seit 1994 in Zusammenarbeit mit der *Deutschen Gesellschaft für Humangenetik* regelmäßige Ringversuche zur molekulargenetischen Diagnostik genetisch bedingter Krankheiten durch. Dabei werden (jährlich) anonymisierte Patientenproben (genomische DNA) mit einer fingierten kurzen Krankengeschichte verschickt und die Analyse eines

bestimmten Mutationstyps in einem vorgegebenen Gen abgefragt. Neben der reinen Laboranalytik wird auch ein interpretierter schriftlicher Befund verlangt, so dass nicht nur analytische Fehler, sondern auch Interpretationsfehler registriert werden können.

Unter analytischem Aspekt sind bei den Ringversuchen alle wichtigen Nachweisverfahren vertreten, hinsichtlich der genetischen Interpretation alle Schwierigkeitsgrade. Inzwischen nehmen mehr als 100 Labore aus Deutschland, Österreich, Schweiz, Polen und der Tschechischen Republik regelmäßig teil. Die folgende Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Ergebnisse des Jahres 2000:

Tabelle 8: Ringversuche zur molekulargenetischen Diagnostik im Jahr 2000 mit Angabe der Fehlerraten

| Erkrankungen | Labore | RV-Proben | Fälle | Analytischer Fehler (%) | Interpretationsfehler (%) |
|--|--------|-----------|-------|-------------------------|---------------------------|
| Charcot-Marie-Tooth Neuropathien | 22 | 3 | 66 | 1,5 | - |
| Cystische Fibrose (*) | 48 | 6 | 288 | 2,8 | 0,3 |
| Duchenne-/Becker-Muskeldystrophie | 19 | 5 | 95 | 2,1 | - |
| Fragiles X (A)-Syndrom | 37 | 3 | 111 | 3,6 | 0,9 |
| Hämochromatose | 32 | 3 | 96 | 5,2 | 1,0 |
| Hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom | 11 | 3 | 33 | 3,0 | - |
| Huntington-Krankheit | 21 | 5 | 105 | 1,0 | - |
| Myotone Dystrophie, M. Curschmann-Steinert | 14 | 4 | 56 | 0,0 | - |
| Prader-Willi-/Angelman-Syndrom | 17 | 3 | 51 | 2,0 | 7,8 |
| Spinocerebelläre Ataxien (Typ 1,2,3,6) | 11 | 4 | 44 | 2,3 | - |
| β-Thalassämien | 5 | 6 | 30 | 1,7 | - |

(*) in Kooperation mit dem *European Cystic Fibrosis Thematic Networks*

(Quelle: Müller-Reible, persönliche Mitteilung)

Die aufgeführten Fehlerraten betreffen nicht die unvermeidbaren Grenzen der Sensitivität der Testverfahren. Sie beziehen sich auf Fehler, die nach dem Stand von Wissenschaft und Technik vermeidbar sind. Etwa jeder fünfzigste überprüfte Test war analytisch fehlerhaft, bei Hämochromatose sogar jeder zwanzigste. Bei den Proben für das (sehr seltene) Angelman-Syndrom wies etwa jeder dreizehnte Befund Fehler bei der Interpretation auf.

Ob die Ringversuche die Qualität der Diagnostik verbessern, lässt sich gegenwärtig noch nicht beurteilen, da die Anlage der Versuche mehrfach verändert wurde. In dem Versuch zum Nachweis der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne/Becker wurden seit drei Jahren die technische Durchführung und der schriftliche Befund nach einem Punktesystem bewertet. Danach stieg die erreichte durchschnittliche Punktzahl der Teilnehmer von 10,5 (von 15 möglichen) auf 12,5 an.

Bei der cytogenetischen Diagnostik haben Ringversuche zu deutlichen Verbesserungen geführt. In einem seit 1989 laufenden Projekt zur freiwilligen Einführung einer externen Qualitätssicherung entsprechend den Empfehlungen der Bundesärztekammer, an dem inzwischen 104 Labore teilnehmen, ist die analytische Fehlerquote zwischen 1993 und 2002 von ca. 25 % bei postnatalen und über 30 % bei pränatalen Diagnosen auf etwa 5 % gefallen. Allerdings ist diese positive Entwicklung zum Teil nicht auf Lernprozesse, sondern auch auf technische Verbesserungen (etwa bei der Chromosomenpräparation) zurückzuführen. Im Übrigen dürfte zum Erfolg beigetragen haben, dass in die Auswertung der Versuche jeweils vier (wechselnde) Vertreter der teilnehmenden Labore einbezogen waren, die auf diese Weise Einblick in das Leistungsspektrum aller Teilnehmer bekamen und ihre eigene Leistung vergleichend einschätzen lernten (Held, persönliche Mitteilung).

6.3 Kosten, Patente, Lizenzen

Der Zugang zur genetischen Diagnostik ist in aller Regel unproblematisch, wenn die entsprechenden Tests (Gensonden, Chips etc.) als kommerzielle Produkte auf dem Markt angeboten werden. In Deutschland übernehmen die Krankenkassen die Kosten der Diagnose, wenn es eine medizinische Indikation gibt und die Diagnose aus ärztlicher Sicht eine notwendige und angemessene Leistung darstellt. Bei Reihenuntersuchungen gelten besondere Kriterien der Wirtschaftlichkeit.

Probleme ergeben sich bisweilen, wenn die Anbieter versuchen, bei Tests, für die sie Patente halten, übermäßige Monopolgewinne zu erzielen. Bei Patenten auf Gene wird nach wie vor darüber gestritten, wo genau die Grenzlinie zwischen einer nicht-patentfähigen Entdeckung und einer patentfähigen Erfindung zu ziehen ist. Wer die Funktion eines Gens (z. B. die Assoziation mit einer Krankheit) aufklärt und das isolierte Gen als Testsonde für die Diagnose dieser Krankheit zur Verfügung stellt, dürfte nach dem Recht der meisten Länder eine Erfindung haben, die er sich schützen lassen kann. Durch das Patent erwirbt er das Recht, andere für eine bestimmte Zeit (in der Regel 20 Jahre seit Patentantrag) von der kommerziellen (beruflichen) Nutzung der geschützten Erfindung auszuschließen.¹

Das amerikanische Unternehmen Myriad Genetics hat Patente in den USA und Europa für die Nutzung der Brustkrebsgene (BRCA 1 und 2) und ihrer Genprodukte zu Diagnosezwecken schützen lassen und nutzt seine Position als Alleinanbieter dazu, Preise von bis zu \$ 2.500 pro Test zu verlangen, wobei alle Laborleistungen ausschließlich von Myriad zu erbringen sind. Dieses Geschäftsgebaren hat Proteste ausgelöst. Gegen das Patent selbst ist bei der Europäischen Patentorganisation Widerspruch erhoben worden – wegen fehlender „Erfindungshöhe“ und weil es möglicherweise die Handhabe bietet, die Entwicklung alternativer Testverfahren zu unterbinden (die auf dieselben genetischen Anlagen zielen). Die französische Regierung will dem Monopol von Myriad mit flexibleren Regeln für Zwangslizenzen entgegenreten. In Deutschland wird der Test gegenwärtig im Rahmen einer Studie zur Prüfung seines Aussagewertes eingesetzt. Eine solche Anwendung ist nach der so genannten „Forschungsausnahme“ lizenzfrei möglich. Sollte der Test aber in die klinische Praxis überführt werden, wären Lizenzen (und Lizenzgebühren) fällig. Allerdings hat Myriad bislang bei

¹ Nach Art 52.4 des Europäischen Patentübereinkommens gelten diagnostische Verfahren, die am menschlichen Körper vorgenommen werden, nicht als patentfähige Erfindungen. Allerdings fallen Labortests, Testapparate und Materialien, die für die Verfahren benutzt werden, nicht unter diese Ausnahme.

Anwendungen der Tests im öffentlichen Gesundheitswesen noch nicht wegen Patentverletzung geklagt (Nuffield Council on Bioethics 2002: 39/40)¹.

Ein weiterer Streitfall betrifft die Lizenzpolitik der Unternehmen Roche und Chiron bei Testverfahren zur Prüfung von Blutspenden auf HIV- und Hepatitis-Infektionen. Die Blutspendedienste hatten einen von Roche angebotenen PCR- (Polymerase Chain Reaction) Test eingesetzt und so weiterentwickelt, dass damit pro Testkit bis zu 96 Spenden gleichzeitig untersucht werden konnten. Nachdem Roche von Chiron wegen Verletzung von Schutzrechten an den für den Test benutzten Genen in Anspruch genommen worden war, ging Roche dazu über, Lizenzgebühren nicht mehr pro Testkit, sondern pro getestete Spende zu erheben. Das hätte die Testung von Blutspenden um bis zu 3.000 % verteuert. Die Blutspendedienste griffen diese Art der Gebührenerhebung 1999 mit einer Beschwerde bei der EU-Kommission als Missbrauch einer marktbeherrschenden Stellung an. Die Entscheidung der EU steht aus. Roche hat auf Grund der Proteste die Preise im 1. Halbjahr 2002 auf niedrigem Niveau eingefroren. Chiron hat inzwischen den Blutspendediensten, die selbst entwickelte Tests anwenden, Lizenzen angeboten. Die Blutspendedienste sind allerdings nicht in Verhandlungen eingetreten, da sie die Entscheidung der Kommission abwarten.²

Dass die Erteilung von Patenten den Zugang zu genetischen Tests in der klinischen Praxis erschweren kann, ist nicht von der Hand zu weisen (vgl. OECD 2002: 68). Faktisch mag es meist gelingen, die Lizenzprobleme irgendwie zu lösen, aber rechtliche Sicherheit besteht in dieser Hinsicht nicht.

7. Nutzungsstrukturen

Der Abschnitt beschreibt den Umfang der Nutzung der genetischen Diagnostik in Deutschland. Es wird zwischen individueller Diagnostik und Reihenuntersuchungen unterschieden. Im Zentrum steht, ob das steigende Testangebot sich in einer ebenso steigenden Nutzung niederschlägt. Die besonderen Fragen nach der Nutzung der genetischen Diagnostik in der Arbeitsmedizin und im Rahmen von Versicherungen werden in einem späteren Berichtsband behandelt.

¹ Während die Patentinhaber Verletzungen durch Konkurrenzunternehmen in aller Regel konsequent verfolgen, ist die Neigung, gegen Verletzungen in der akademischen Forschung oder im öffentlichen Gesundheitssystem vorzugehen, sehr gering. Man spricht in diesem Zusammenhang geradezu von einer informellen „Forschungsausnahme“ (OECD 2002: 48). Die Zurückhaltung der Unternehmen liegt nicht nur am geringeren ökonomischen Schaden, sondern auch am drohenden Imageverlust. Blockaden der Forschung sind leicht zu skandalisieren und könnten den Gesetzgeber auf den Plan rufen. Die (nicht-gewerbliche) öffentliche Nutzung von patentierten Erfindungen, also etwa die nicht-gewerbliche Verteilung von Medikamenten oder das kostenlose Angebot von Diagnoseverfahren durch das öffentliche Gesundheitswesen kann nach Art. 31 b) TRIPS (Übereinkommen über handelsbezogene Aspekte der Rechte geistigen Eigentums) ohnehin von der Genehmigungspflicht freigestellt werden. Allerdings ist dem Patentinhaber eine angemessene Vergütung zu zahlen, über die im Streitfall jedoch vor nationalen Gerichten zu entscheiden ist (Art. 31 j).

² Persönliche Mitteilung von Friedrich-Ernst Düppe, Pressesprecher DRK-Blutspendedienst West (Februar 2003).

7.1 Individualdiagnostik¹

Die folgenden Zahlen beziehen sich auf die im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland erbrachten ärztlichen Leistungen. Da rund 90 % der Bevölkerung in der GKV versorgt sind, ermöglichen die Zahlen eine gute Approximation der Gesamtleistungen. Sie erfassen zwar nur die ambulanten und belegärztlichen Leistungen, aber humangenetische Versorgung findet im Rahmen stationärer Behandlungen so gut wie gar nicht statt.²

Tabelle 9 vermittelt einen Eindruck davon, welche Arztgruppen humangenetische Leistungen erbringen. Es fällt auf, dass diese Leistungen überwiegend nicht von Fachärzten für Humangenetik abgerechnet werden. (Diese Facharztbezeichnung wurde zwischen 1993 und 1996 in den einzelnen Bundesländern eingeführt). In welchem Umfang die übrigen Leistungserbringer über die Zusatzbezeichnung „Medizinische Genetik“ verfügen (die nicht mehr vergeben wird), ist nicht bekannt.

Tabelle 9: **Abrechnung humangenetischer Gutachten (in Tausend pro Jahr) nach ärztlichen Fachgruppen (1996 bis 1999, Gebührenordnungsnummer 172)**

| Fachgruppe | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Gemeinschaftspraxen | 0 | 1 | 2 | 7 |
| Frauenheilkunde | 11 | 10 | 11 | 11 |
| Kinderheilkunde | 5 | 5 | 4 | 4 |
| Labormedizin | 6 | 14 | 14 | 10 |
| Pathologie | 1 | 2 | 1 | 1 |
| Allgemeinmedizin | 16 | 10 | 9 | 8 |
| Sonstige Gebietsärzte | 6 | 13 | 21 | 13 |
| Fachwissenschaften | 1 | 1 | 3 | 3 |
| Krankenhaus-Institute | 2 | 4 | 4 | 4 |
| Humangenetik | k. A. | k. A. | k. A. | 12 |
| Summe | 48 | 60 | 69 | 73 |

(Quelle: J. Schmidtke, persönliche Mitteilung)

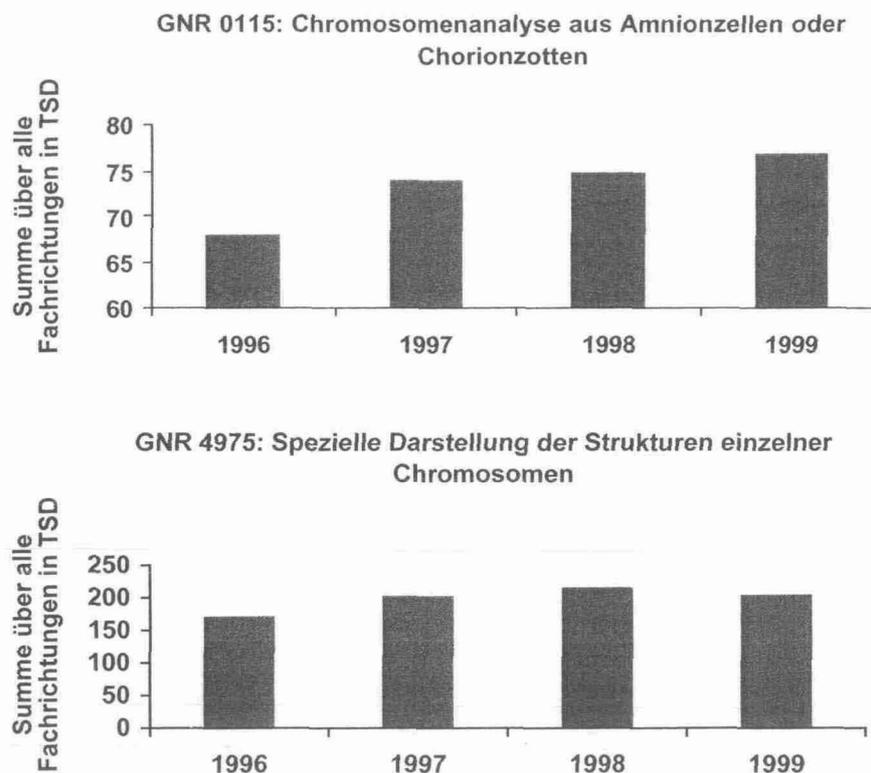
Die Zahl der abgerechneten Leistungen ist bei den zytogenetischen Laboruntersuchungen seit einer Reihe von Jahren annähernd stabil. Bei der Position GNR 4975 „Spezielle Darstellung der Strukturen einzelner Chromsomen“, die bei allen Untersuchungen mit abgerechnet werden dürfte,

¹ Für die folgenden Daten und Teile der Auswertung danken wir dem *Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland*, Köln.

² Ausgewertet wurden die wichtigsten humangenetisch relevanten Leistungsziffern des sog. „Einheitlichen Bewertungsmaßstabs“ (EBM) für die Jahre 1996 bis 1999 (Ziffern 115, 173, 174, 4970, 4971, 4972, 4975, 4977, 4979, 4980, 4982, 4984). Das Jahr 1996 wurde als Startpunkt gewählt, weil hier eine revidierte Fassung des EBM in Kraft getreten war, die u.a. Unklarheiten in einigen humangenetischen Leistungslegenden beseitigte (die Statistiken der Vorjahre dürften wegen dieser Unklarheiten teilweise verzerrt sein). Das Jahr 1999 ist der letzte vollständige Jahrgang in Bezug auf den Datenrückfluss aus den einzelnen Kassenärztlichen Vereinigungen.

schwanken die Zahlen zwischen 160.000-200.000/Jahr. Pränatale Chromosomenanalysen haben dagegen zugenommen, von etwa 67.000 auf 75.000/Jahr (s. Abb. 5)

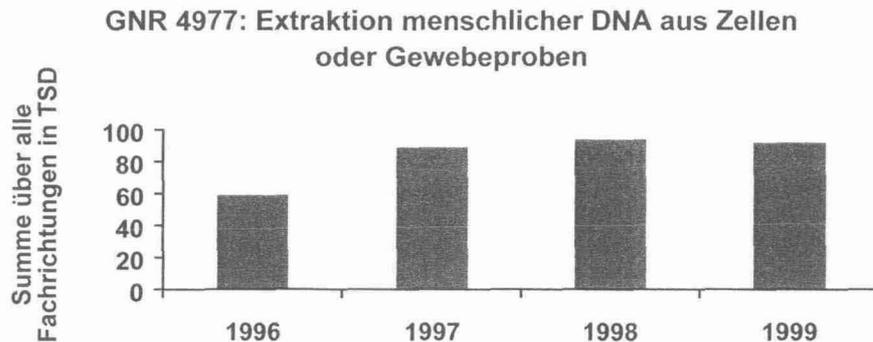
Abbildung 5: Entwicklung der vorgeburtlichen Diagnostik von Chromosomenanomalien und (als Maß für sämtliche Chromosomenanalysen) die Zahl der differenziellen Chromosomendarstellungen (1996 bis 1999, Gebührenordnungsnummern 115 und 4975)



(Quelle: J. Schmidke, persönliche Mitteilung)

Bei den molekulargenetischen Laboruntersuchungen ist in den Jahren 1996 bis 1998 noch eine Zunahme der Leistungszahlen zu beobachten, die dann aber konstant bleiben. Es sind allenfalls methodisch bedingte Umverteilungen zu registrieren, beispielsweise die Abnahme von „molekularen Hybridisierungen“ bei Zunahme von PCR und DNA-Sequenzierung. Besonders aussagekräftig ist die Ziffer 4977 (Abb. 6), weil sie annähernd der Personenzahl entspricht, die einen oder mehrere Gentests gemacht haben.

Abbildung 6: Entwicklung der DNA-Diagnostik am Beispiel der durchgeführten DNA-Extraktionen (1996 bis 1999, Gebührenordnungsnummer 4977)



(Quelle: J. Schmidtke, persönliche Mitteilung)

Dem explosionsartigen Anwachsen von Gentests Ende der achtziger und Anfang der neunziger Jahre ist nunmehr eine vollkommene Stagnation gefolgt. Dass die steigenden technischen Optionen genetischer Tests eine Welle diagnostischer Praxis nach sich ziehen, lässt sich nicht beobachten. Allerdings sagen diese Zahlen wenig über die tatsächlichen Kosten aus, da der gezielte Nachweis einer Punktmutation für etwa 100 EUR zu haben ist, die Mutationssuche in einem großen Gen aber weit mehr als 1.000 EUR kosten kann und in beiden Fällen nur einmal DNA extrahiert wird.

Der jetzt etablierte, über die Zeit relativ konstante Umfang humangenetischer Laborleistungen dürfte in erster Linie darauf zurückzuführen sein, dass die in den fachlichen Richtlinien festgeschriebenen und im Beobachtungszeitraum nicht wesentlich geänderten Indikationsstellungen generell eingehalten werden. Dies gilt insbesondere für die pränatalen und postnatalen Chromosomenanalysen. Dass auch im molekulargenetischen Bereich die Fallzahlen nahezu konstant blieben, dürfte wohl darauf zurückzuführen sein, dass es neue Tests in erster Linie für seltene, monogene Erkrankungen gab. Der Einsatz dieser Tests hat, wenn er zur Abklärung eines bekannten Risikos erfolgt, keinen nennenswerten Einfluss auf die Gesamtzahl der Getesteten. Die Möglichkeit, auch auf Prädispositionen für die häufigeren, komplexen Erkrankungen zu testen, scheint im Beobachtungszeitraum nicht relevant gewesen zu sein. Sollten solche Tests verfügbar werden und aus ärztlicher Sicht angezeigt sein, ist hier mit erheblichen Steigerungen der Testzahlen zu rechnen.

In diesem Zusammenhang sind die Erfahrungen eines Verbundprojektes der Deutschen Krebshilfe zum familiären Brust- und Eierstockkrebs von exemplarischer Bedeutung. Dessen Ziel war die Etablierung einer standardisierten interdisziplinären Beratung vor einer prädiktiven Diagnostik, die Durchführung einer qualitätsgesicherten molekulargenetischen Analyse in Verbindung mit der Entwicklung von Konzepten der Krebsprävention. Da u. a. auch die Kosten für die molekulargenetische Diagnostik von der Deutschen Krebshilfe getragen wurden, handelte es sich um ein „interesseloses“ Angebot. So wurde nach ausführlicher Stammbaumanalyse und mittels geeigneter Risikokalkulationsprogramme das individuelle a priori-Risiko ermittelt. Häufig stellt sich dabei heraus, dass kein erhöhtes Risiko vorlag und eine molekulargenetische Diagnostik nicht in Betracht kam. Wichtig ist auch die Feststellung, dass sich nach ausführlicher Beratung 40 % der Hochrisi-

kopersonen gegen eine Testung entschieden haben. Im Jahr 2003 läuft dieses vorbildliche Projekt aus, und es wird zu überprüfen sein, unter welchen Bedingungen seine Überführung in die Regelversorgung geschieht.

Für die Nutzung kommerzieller Angebote genetischer Diagnostik liegt kein systematisch erfasstes Zahlenmaterial vor. Es ist allerdings in hohem Maße unwahrscheinlich, dass in Deutschland kommerzielle Testangebote für medizinische Zwecke in nennenswertem Umfang genutzt werden. Wenn ein Testangebot für den Patienten sinnvoll ist, dann ist es in der Regel auch medizinisch indiziert, und sowohl Kassen- wie Privatpatienten können die Leistung im Rahmen der ärztlichen Behandlung in Anspruch nehmen.

Bedeutsam könnten kommerzielle Tests für Abstammungsuntersuchungen werden, die heute von Ärzten und Nicht-Ärzten gleichermaßen angeboten werden. Derzeit bieten etwa 60 Labors auf deutschsprachigen Internet-Seiten solche Untersuchungen an. Zahlen über die Nutzung liegen allerdings nicht vor.

7.2 Reihenuntersuchungen

Reihenuntersuchungen setzen in aller Regel entsprechende Programme des öffentlichen Gesundheitssystems voraus. Fest etabliert ist in Deutschland das Neugeborenen-Screening, bei dem auf häufig vorkommende, behandelbare angeborene Stoffwechseldefekte getestet wird. Beispielsweise wird nach Phenylketonurie (PKU) gesucht, einem Defekt, der in etwa 1:10.000 Fällen auftritt und durch geeignete Diät kompensiert werden muss, weil er sonst eine normale geistige Entwicklung des Kindes ausschließt. Die Untersuchung setzt an den Genprodukten an, ist also nicht im strikten Sinne ein Gentest. Derzeit laufen in Deutschland mehrere Modellversuche, die auf dem Einsatz der Tandem-Massenspektrometrie für 33 behandelbare Stoffwechselerkrankungen basieren. Das Projekt ist eine Kooperation zwischen privaten Screening-Laboratorien, die kassenärztliche Leistungen erbringen, dem öffentlichen Gesundheitsdienst und universitären Einrichtungen. Erste Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Nach Maßgabe der sog. Mutterschaftsrichtlinien gibt es ferner Reihenuntersuchungen im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge. So wird allen schwangeren Frauen etwa der Rhesus-Faktor-Blutgruppentest angeboten sowie die Ultraschalldiagnostik zur Überwachung der Schwangerschaft, aber auch zum Nachweis fetaler Fehlbildungen. Der sog. Triple-Test, der Hinweise auf das Risiko fetaler Neuralrohrdefekte und von Chromosomenstörungen gibt, war eine Zeit lang Teil dieses Untersuchungsprogramms, ist aber inzwischen auf eine Leistung, die nur auf besonderen Wunsch (und auf eigene Kosten) erbracht wird, zurückgestuft worden.

In einigen Ländern, nicht jedoch in Deutschland, gibt es auch Reihenuntersuchungen, bei denen nach Anlageträgern für rezessive Erkrankungen gesucht wird (*Heterozygotenscreening*). Die Programme beziehen sich meist auf Regionen, in denen bestimmte genetisch bedingte Erkrankungen ungewöhnlich häufig auftreten, wie beispielsweise die β -Thalassämie in Zypern und Kreta, oder das Tay-Sachs-Syndrom in den USA (New York).

Die Ausdehnung des Heterozygotenscreenings auf weitere Anlagen ist in der Diskussion. Hauptkandidat ist die Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF), die mit einer Häufigkeit von ca. 1:2.000 auftritt. Die Schwere der Krankheit kann stark variieren. Aber die durchschnittliche Lebenserwartung der Betroffenen liegt, bedingt durch die typischen Symptome wie Atem- und Verdauungs-

Tabelle 10: Nachweis von Stoffwechselerkrankungen bei 600.000 Neugeborenen in der Zeit von Januar 1999 bis Oktober 2002

| Erkrankung | Indizien | Klassische Form | Sonderformen |
|--|-----------------|-----------------|--------------|
| Konventionelle Testverfahren: | | | |
| Galaktosämie | 1: 54.400 | 9 | 2 |
| Biotinidase-Mangel | 1: 120.000 | 5 | - |
| Summe klassische Testverfahren | | 14 | 2 |
| Tandem-Massenspektrometrie | | | |
| Aminoazidopathien | 1: 5.500 | 56 | 53 |
| <i>Darunter:</i> Phenylketonurie (PKU) | | 41 | 53 (HPA) |
| Sonstige Aminoazidopathien | | 15 | - |
| Fettsäureoxidations- (FAO)/Carnitinzyklus-Defekte | 1:7.300 | 82 | - |
| <i>Darunter:</i> Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel | | 64 | - |
| Sonstige Fettsäureoxidations- (FAO)/Carnitinzyklus-Defekte | | 18 | - |
| Organoazidämien | 1: 20.700 | 29 | - |
| Summe Tandem-Massenspektrometrie | | 167 | 53 |
| Summe alle Verfahren | 1: 2.540 | 181 | 55 |

(Quelle: E. Mönch, persönliche Mitteilung. Die Kinder stammen aus Bayern, Nordrhein-Westfalen und Berlin.)

probleme, bei ca. 30 Jahren. In Deutschland ist die Heterozygotenhäufigkeit etwa 1:25. In einer Reihe europäischer Länder sowie in der ehemaligen DDR wurden Pilotprojekte zur Erfassung heterozygoter Anlageträger durchgeführt. Ein Screening der Allgemeinbevölkerung steht gegenwärtig nirgendwo an, möglicherweise aber Heterozygotentests für Schwangere und ihre Partner. So hat sich etwa eine Konsensus-Konferenz des amerikanischen *National Institutes of Health* kürzlich für die Durchführung eines pränatalen Mukoviszidose-Anlageträger-Screenings ausgesprochen. Das *American College of Obstetrics and Gynaecology* sowie das *American College of Medical Genetics* empfehlen seit 2001, dass alle schwangeren Frauen auf die Möglichkeit eines CF-Anlageträgerstatus hingewiesen werden sollen. Es gibt allerdings nach wie vor offene Fragen dazu, in welchem Umfang solche Testangebote tatsächlich genutzt würden und welche Bedeutung die Testbefunde für das reproduktive Verhalten der Anlageträger haben würden (vgl. Henneman et al. 2001). Eine gesundheitsökonomische Rechtfertigung für ein solches Screening verbietet sich, weil die Testkosten mit den Behandlungskosten verrechnet werden müssten, die dadurch eingespart werden, dass die Geburt eines betroffenen Kindes durch Abtreibung vermieden wird (vgl. Rowley et al. 1998).¹

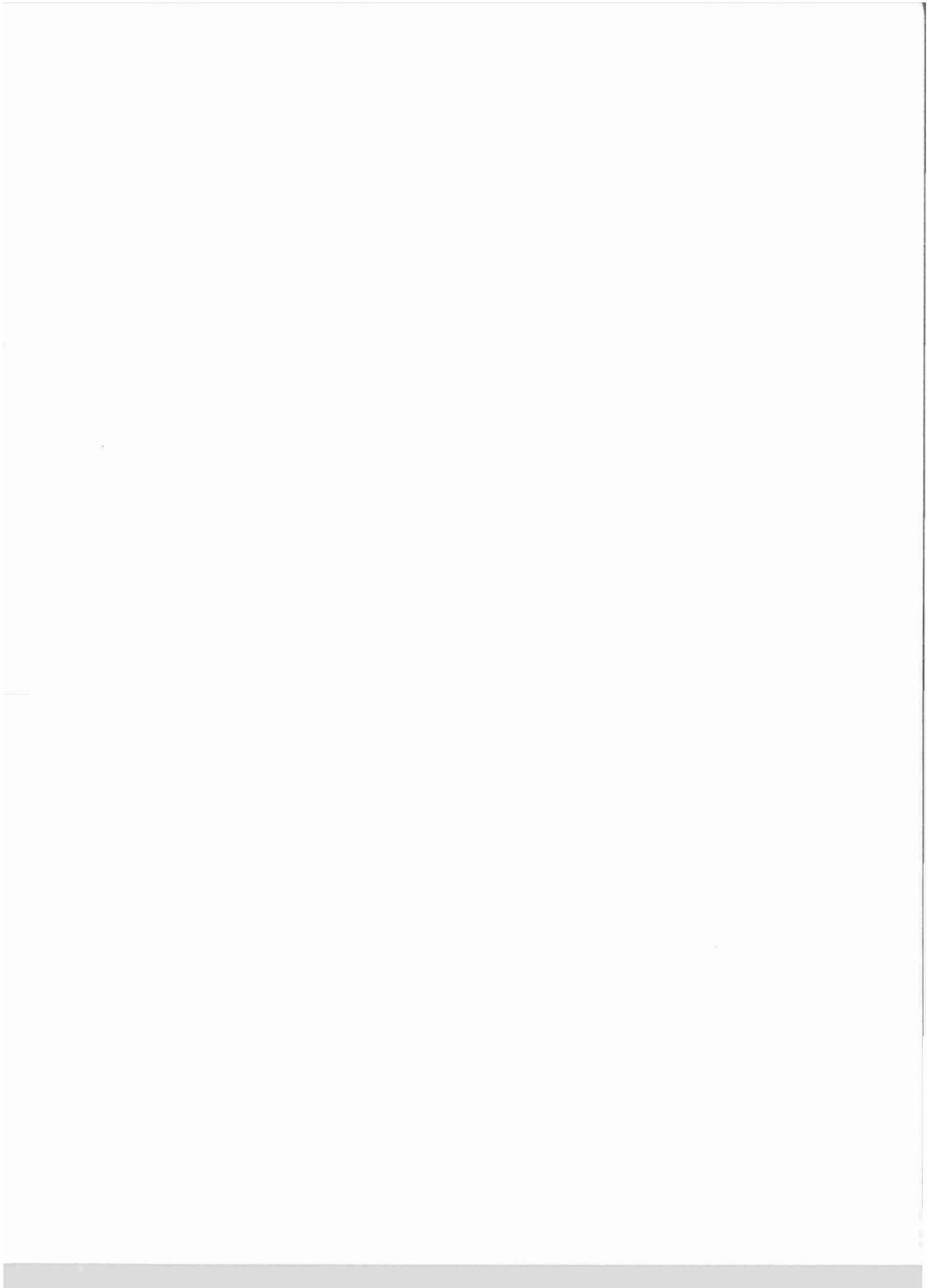
¹ Zur Abtreibung nach pränataler Diagnose von Cystischer Fibrose vgl. unten Abschnitt 10.1.

Einen großangelegten Modellversuch gibt es zum Hämochromatosescreening. Hereditäre Hämochromatose (HH) ist mit einer Prävalenz von etwa 2-5:1.000 in Nord- und Mitteleuropa eine sehr häufige Stoffwechselkrankheit mit autosomal-rezessivem Erbgang. Bei den Betroffenen kann es durch eine erhöhte gastrointestinale Absorption von Eisen aus der Nahrung mit zunehmendem Lebensalter zu einer unphysiologischen Eisenüberladung des Organismus (insbesondere Leber, Pankreas, Herz und Haut) kommen. Im Verlauf von Jahren können sich unbehandelt eine Reihe von Organschädigungen entwickeln, wie z. B. eine Leberzirrhose und in der Folge ein Leberzellkarzinom, ein *Diabetes mellitus* sowie eine Herzinsuffizienz, die häufig zum vorzeitigen Tod der Patienten führen. Neben den lebensbedrohlichen Symptomen können unspezifische Symptome auf die HH hinweisen wie Müdigkeit, Magenschmerzen, Gelenkschmerzen, Arthropathien, Impotenz, Dyspnoe, Verlust von Körperhaar und andere.

1996 konnte die krankheitsverursachende Mutation im HFE-Gen auf dem Chromosom 6 identifiziert werden. Seit dieser Zeit steht ein direkter Gentest zur Verfügung. Es hat sich gezeigt, dass in Deutschland knapp 90 % der von einer HH betroffenen Patienten eine spezifische Punktmutation (C282Y) in homozygoter Form aufweisen. Der direkte Gentest ermöglicht eine präsymptomatische Diagnostik und Prävention der Erkrankung mittels Aderlasstherapie. Durch diese einfache regelmäßige Behandlung kann das Auftreten von Symptomen verhindert werden, bzw. der Erkrankungsverlauf einer bereits klinisch manifesten Hämochromatose wirksam positiv beeinflusst werden.

Aufgrund der Häufigkeit der HH, der einfachen biochemischen und molekulargenetischen Diagnostik sowie der effizienten Behandlungsmöglichkeit sind wesentliche Bedingungen für die Einführung eines Screening-Programms erfüllt. Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass auch gesundheits-ökonomische Argumente für ein HH-Bevölkerungsscreening sprechen. Im Rahmen verschiedener, weltweiter Forschungsprojekte wird derzeit untersucht, ob ein Bevölkerungsscreening der HH sinnvoll und praktikabel ist.

Der deutsche Modellversuch wird von der Medizinischen Hochschule Hannover und der Kaufmännischen Krankenkasse (KKH) gemeinsam durchgeführt und durch Sachmittel von der Industrie gefördert. An dem Versuch können sich bis zu 10.000 Versicherte der Krankenkasse beteiligen. Die Information über den Versuch wird durch die Mitgliederzeitschrift der Krankenkasse verbreitet. Knapp 6.000 Versicherte haben bislang ihr Interesse bekundet. Ziel des Modellversuchs ist es, die für ein Screeningprogramm notwendigen Voraussetzungen zu klären: Sind die angewandten Testverfahren valide? Haben die Testergebnisse klinische Relevanz (Penetranz und Behandlungsbedürftigkeit der HH)? Wird das Testangebot akzeptiert und tatsächlich genutzt? Nutzen die positiv Getesteten die Behandlungsmöglichkeiten (Compliance)? Welches sind die psycho-sozialen Auswirkungen eines Screenings? Wie hoch sind die Kosten?



Probleme, Befürchtungen, häufige Einwände

1. Problemzonen: Entscheidungsfreiheit und Kontrolle sozialer Folgen

Die genetische Diagnostik wirft eine Reihe von Problemen auf, die mit dem prädiktiven (prognostischen) Charakter genetischer Daten und dem daraus folgenden besonderen Schutzbedürfnis und den Möglichkeiten des Missbrauchs folgen. Es ist Konsens, dass niemand gegen seinen Willen genetisch getestet werden darf (Recht auf Nicht-Wissen). Andererseits gibt es zugleich auch ein Recht, seine Gene zu kennen, insbesondere dann, wenn diese Kenntnis für die eigene Gesundheit wichtig wird oder wenn sie Optionen zur Selbstbestimmung eröffnet (etwa bei der Familienplanung).

Jede Beurteilung und Regulierung der genetischen Diagnostik muss die Prämissen der selbstbestimmten Entscheidung zum Thema machen. Wie informiert ist „informierte Zustimmung“? Gerät die Option der Diagnostik unter dem Einfluss gesellschaftlicher Erwartungen und Bedingungen zu einem Testzwang? Folgt die Nutzung der Diagnostik genuiner Nachfrage oder dem Druck technischer Angebote? Gibt es eine angemessene genetische Beratung?

Bei den möglichen gesellschaftlichen Folgen ist die soziale Differenzierung nach genetischen Merkmalen zu untersuchen. Droht genetische Diskriminierung auf dem Arbeitsmarkt oder beim Abschluss von Versicherungsverträgen? Wird sich kulturell genetischer Determinismus als Weltbild durchsetzen? Wird sich im Zuge vorgeburtlicher Diagnostik genetische Selektion ausbreiten?

Diese Fragen sind sämtlich in einem Gentechnikbericht abzuhandeln. Bislang haben wir uns jedoch lediglich mit dem letzten Problemkomplex befasst. Welche Selektivität liegt in der Logik und Praxis vorgeburtlicher genetischer Diagnostik? Wird diese Selektivität zur Diskriminierung behinderter Menschen führen?

2. Perspektiven der vorgeburtlichen Diagnostik: Eugenik von unten?

Die vorgeburtliche Diagnostik erlaubt Aussagen über den zu erwartenden Gesundheitszustand des künftigen Kindes. Wenn sich ergibt, dass dieses von einer schweren, nicht behandelbaren körperlichen oder geistigen Entwicklungsstörung oder Krankheit betroffen sein wird, kann die Frau sich entscheiden, die Schwangerschaft abubrechen. Das geschieht in Deutschland gegenwärtig in etwa

3.000 Fällen/Jahr. In diesen Fällen sind genetisch bedingte (bzw. angeborene) Anlagen der Grund, die Geburt des betroffenen Kindes zu verhindern. Rechtfertigt das, die vorgeburtliche Diagnostik als „Eugenik“ anzuprangern?

Diese Kennzeichnung führt schon deshalb in die Irre, weil „Eugenik“ sich auf den Genpool der Bevölkerung bezieht. Auswirkungen auf den Genpool sind aber bei vorgeburtlicher Diagnostik weder intendiert, noch zu erwarten. Wenn man Wert auf begriffliche Präzision legt, verbieten sich auch Formeln wie „Eugenik von unten“ oder „liberale Eugenik“ (Habermas 2001) Diese Formeln sollen der Tatsache Rechnung tragen, dass die Entscheidungen über den Schwangerschaftsabbruch privater Autonomie und nicht politischem Zwang entspringen. Sie verfehlen aber ebenfalls den wesentlichen Unterschied, dass die vorgeburtliche Diagnostik am individuellen Schicksal des betroffenen Kindes und der schwangeren Frau ausgerichtet ist und nicht am Genpool der Bevölkerung.

Zum anderen ist es eine Verzerrung, die Praxis der vorgeburtlichen Diagnostik allein unter der Perspektive eines möglichen selektiven Aborts zu betrachten. Wie die folgende Tabelle zeigt, führt die Ultraschalldiagnostik nur in 1,1 % aller Fälle zu einem Schwangerschaftsabbruch, in 0,9 % dient sie der Vorbereitung auf den Umgang mit einer festgestellten Fehlbildung des Kindes, und in 0,7 % führt sie zu medizinischen Interventionen zugunsten der Frau oder des Kindes. In fast 95 % aller Fälle aber bleibt sie ohne Befund und entlastet die Frauen von Ängsten um die Gesundheit des Kindes.

Tabelle 11: Konsequenzen der Ultraschalldiagnostik

| Konsequenzen | Anteil in % |
|--|-------------|
| Abbau von Ängsten vor Fehlbildungen des Kindes | 94,4 |
| Nachweis eines Blasensprunges | 0,1 |
| Vorbereitung einer intrauterinen Therapie (z. B. Transfusion bei Anämie) | 0,1 |
| Beeinflussung der Geburtsart (z. B. Kaiserschnitt) | 0,3 |
| Vorbereitung der Behandlung des Kindes nach der Geburt (z. B. Herzoperation) | 0,2 |
| Vorbereitung der Eltern auf eine festgestellte Fehlbildung (z. B. Lippenpalte) | 0,9 |
| Schwangerschaftsabbruch | 1,1 |

(Quelle: Becker 2002 – Untersuchung von Jäger 1998 N = 3.145 Patientinnen in Berlin)

Auch bei der invasiven Diagnostik ergibt sich in über 95 % aller Fälle ein normaler Befund, der die Frauen entlastet. Diese Entlastung mit der Aussicht auf ein gesundes Kind ist das Ziel, das Frauen bei der vorgeburtlichen Diagnostik vor Augen haben, nicht die Selektion behinderter Föten. In der Logik der Diagnostik liegt allerdings, dass man das eine nicht haben kann, ohne das andere zumindest bedingt in Betracht zu ziehen.

2.1 Das selektive Potenzial vorgeburtlicher Diagnostik

Soweit die vorgeburtliche Diagnostik zum Schwangerschaftsabbruch führt, fällt sie aus dem klassischen Legitimationskreis des ärztlichen Heilauftrags heraus: Sie wendet nicht Leid vom zukünftigen

gen Kind ab. Sie wendet das Kind selbst ab, weil es genetisch bedingt an schwerer Krankheit oder Behinderung leiden würde. Das ist nicht ärztliche Prävention, sondern Selektion – wie immer man den Sachverhalt umschreiben mag.

Der Schatten der Selektion liegt über allen Formen vorgeburtlicher Diagnostik. Bei der Präimplantationsdiagnostik (PID) werden menschliche Embryonen, die für die künstliche Befruchtung *in vitro* (also im Labor) erzeugt werden, getestet, bevor sie in die Gebärmutter übertragen werden. „Geeignete“ Embryonen werden eingepflanzt, die anderen werden verworfen. Bei der pränatalen Diagnostik (PND) wird nach Eintritt der Schwangerschaft ausgewählt. Ein betroffener Fötus wird durch Schwangerschaftsabbruch von der Geburt ausgeschlossen.

Das geltende Strafrecht stellt allerdings für die Rechtfertigung der selektiven Abtreibung nach PND nicht auf die Gesundheit des zukünftigen Kindes ab, sondern auf die Gesundheit der schwangeren Frau. Es konstruiert eine medizinische Indikation in der Person der Frau, weil (und sofern) ihr durch die Aussicht, ein schwer krankes oder behindertes Kind zu bekommen, „die Gefahr einer schwerwiegenden Beeinträchtigung des körperlichen oder seelischen Gesundheitszustandes“ droht. Ob die Begründungsfiguren des Rechts mit den Realitäten des sozialen Handelns übereinstimmen, kann man fragen. Die Trauer, Angst und Sorge über die Aussicht, ein behindertes Kind zu bekommen, können nicht ohne weiteres mit Krankheiten gleichgesetzt werden. Trotzdem wird jede Frau bei einem schwerwiegenden Befund problemlos eine medizinische Indikation für die Abtreibung attestiert bekommen.¹

Tatsächlich haben Frauen, die sich für PND entscheiden und eine selektive Abtreibung vornehmen lassen, weniger den Schutz ihrer Gesundheit im Auge als vielmehr die Freiheit, ihr Leben selbstbestimmt zu gestalten. In einer deutschen Untersuchung sahen 95 % der befragten Frauen (die PND in Anspruch genommen hatten) einen Vorteil der Diagnostik darin, selbst entscheiden zu können, ob sie ein behindertes Kind bekommen wollen oder nicht“.

Auch die übrigen Antworten in Tabelle 12 zeigen, dass die Frauen auf Entscheidungsautonomie pochen und nicht auf eine medizinische Indikation.

¹ Anders liegt die Sache, wenn nicht die Entscheidungsfreiheit der Frau, sondern die Haftung des Arztes zur Diskussion steht. Nach ständiger Rechtsprechung können Eltern Schadenersatz für die Geburt eines behinderten Kindes verlangen, wenn sie infolge eines ärztlichen Fehlers das Kind nicht haben abtreiben lassen. Voraussetzung ist, dass eine Abtreibung gerechtfertigt gewesen wäre. Bei dieser (retrospektiven) Prüfung wird die Notwendigkeit einer medizinischen Indikation ernst genommen. Die Gesundheitsgefahr für die Mutter muss durch ein spezifisches Sachverständigengutachten belegt sein. Der pauschale Vortrag, dass „die Mutter die mit der Betreuung und der Sorge um das weitere Schicksal des behinderten Kindes verbundenen Belastungen nicht aushalte und deshalb das konkrete Risiko gegeben sei, dass sich eine chronische, kaum heilbare Depression herausbilde“ wurde vom Bundesgerichtshof als nicht hinreichend verworfen – auch nicht bei gleichzeitigem Hinweis darauf, dass die Mutter schon früher depressive Störungen gehabt habe (Bundesgerichtshof, Entscheidungen Zivilsachen, Band 149, 236 (241) – Urteil vom 02.12.2001.

Tabelle 12: Nutzen der vorgeburtlichen Diagnostik aus der Sicht der schwangeren Frauen

| Aussage: | Zustimmung | | |
|---|----------------------|--------------------------|----------------|
| | Uneingeschränkt % | Mit Einschränkungen % | Insgesamt % |
| „Der Vorteil der vorgeburtlichen Untersuchung liegt darin, dass Frauen entscheiden können, ob sie ein Kind mit einer vorgeburtlich feststellbaren Erkrankung oder Behinderung bekommen wollen oder nicht“ | 73,7 | 21,8 | 95,5 |
| „Ich bin froh, dass ich nicht mehr wie früher das Risiko, ein Kind mit einer genetisch bedingten Fehlbildung/ Erkrankung zu bekommen, einzugehen brauche“ | 67,6 | 25,5 | 93,1 |
| „Behinderte gehören eigentlich auch in diese Welt und sollten akzeptiert werden, aber ich persönlich, sofern ich das mit Hilfe der vorgeburtlichen Diagnostik entscheiden kann, will kein behindertes Kind haben“ | 52,8 | 34,2 | 87,0 |

(N = 1.210. Befragt wurden schwangere Frauen nach Durchführung einer PND, die keinen belastenden Befund ergeben hat; Quelle: Nippert 1999: 72)

Vorgeburtliche Selektion ist eine Realität in der Gesellschaft, und zwar unabhängig davon, ob die heftig umstrittene PID bei uns zugelassen wird oder nicht. Ein wesentlicher Faktor ist die Verankerung von drei Ultraschalluntersuchungen in den Mutterschaftsrichtlinien. Dadurch ist nicht-invasive vorgeburtliche Diagnostik bevölkerungsweiter Standard geworden. Für die invasive vorgeburtliche Diagnostik dürfte das Angebot mit Einführung durch die oben beschriebene Chip-Technologie zunehmen. Zusätzlich wird weltweit an nicht-invasiven Tests gearbeitet, die auf kindlichen Zellen (DNA) basieren, die im mütterlichen Blut vorhanden sind. Dadurch könnten die Belastungen für die Frau und die Risiken für den Fötus reduziert werden. Im Ergebnis werden die Verfügbarkeit und die Attraktivität vorgeburtlicher Diagnostik steigen. Hinzu kommt, dass das ärztliche Haftungsrecht dazu zwingt, die Frauen über Optionen der Diagnostik umfassend aufzuklären, da andernfalls den Ärzten bei der Geburt eines behinderten Kindes Schadenersatzansprüche drohen - bis hin zum vollen Unterhalt.

Muss man im Lichte dieser Entwicklung damit rechnen, dass die Selektion von ungeborenem Leben sich ausbreitet und wir auf eine Situation zusteuern, in der die Frage, ob ein Kind zur Welt kommt, davon abhängt, ob es den elterlichen Vorstellungen von Gesundheit oder von anderen gewünschten Eigenschaften entspricht? Um den Realitätsgehalt solcher Befürchtungen einzuschätzen, ist es hilfreich, die Einstellungen zur vorgeburtlichen Selektion und die tatsächliche Praxis einer genaueren Analyse zu unterziehen. Darüber hinaus muss man die mögliche Einschränkung vorgeburtlicher Selektion durch rechtliche Regulierung berücksichtigen.

2.2 Selektive Einstellungen

Die Nachfrage nach vorgeburtlicher Diagnostik, bei der nicht die Behandlung, sondern die Abtreibung betroffener Föten die Perspektive ist, ist Ausdruck einer zumindest latenten selektiven Mentalität. Aber wie weit reicht diese Mentalität?

Die folgende Tabelle stellt Daten aus zwei Befragungen in Deutschland zusammen, in denen Einstellungen (Meinungen) von Patientinnen der genetischen Beratung dazu erhoben wurden, bei welchem vorgeburtlich festgestelltem Befund sie selbst eine Abtreibung vornehmen lassen bzw. anderen die Option der Abtreibung zugestehen würden. (Zum Vergleich sind entsprechende Einschätzungen von Humangenetikern angefügt.) Die zu bewertenden Befunde waren heterogen. Sie umfassten angeborene, aber nicht genetisch bedingte, monogen und multifaktoriell bedingte sowie genetisch bedingte, aber spät ausbrechende Erkrankungen. Für einige Erkrankungen (Schizophrenie, Alzheimer, Fettleibigkeit) sind, um sie in die Befragung einzubeziehen, testbare genetische Dispositionen hypothetisch oder fiktiv vorgegeben worden. Die Tabelle verwendet die übliche, wenn auch nicht unumstrittene Einteilung der Befunde nach ihrem Schweregrad.

Die Daten sind Momentaufnahmen im Zehn-Jahresabstand, bei nicht vollkommen vergleichbaren Untersuchungsgruppen. Man kann ihnen jedoch entnehmen, dass geistige Erkrankungen als besonders bedrohlich empfunden werden und überwiegend auch dann als Abtreibungsgrund angesehen werden, wenn sie sich (wie etwa Chorea Huntington) erst im Erwachsenenalter manifestieren würden. Sogar bei einer (für in der Befragung unterstellten) Anlage für Alzheimer gibt es eine hohe Abtreibungsbereitschaft, obwohl die Krankheit in aller Regel erst jenseits des sechzigsten Lebensjahres ausbrechen würde. Die Entschlossenheit abzutreiben, sinkt bei Befunden von geringerem Krankheitswert; aber sie geht (anders als bei der Wahl des gewünschten Geschlechts) keineswegs gegen Null. Legt man die Daten von 1992-1994 zugrunde, würde nahezu jede sechste Frau abtreiben wollen, wenn Anomalien der Geschlechtschromosomen (47,XXY- und 45,X0-Konstitution) diagnostiziert werden. Diese werden in der Medizin als eher wenig schwerwiegend eingestuft, weil sie zwar zu Unfruchtbarkeit führen, aber ansonsten das Leben kaum belasten. Beim Fehlen einer Hand würde jede vierte Frau abtreiben wollen. Fast jede fünfte Frau erklärte, dass sie bei drohender nicht behandelbarer Fettleibigkeit des Kindes abtreiben lassen würde (vgl. auch Nippert 1999:78). Für 10 % wäre sogar eine Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte (sog. Hasenscharte) ein Abtreibungsgrund, obwohl diese Fehlbildung inzwischen sehr gut operabel ist. Für fast jede fünfte Frau (18 %) wäre auch PKU ein Grund; hier kann der Ausbruch der Krankheit nach der Geburt verhindert werden, allerdings nur durch lebenslange, strikte Diät.

Nach den Daten von 2002 liegt die Bereitschaft abzutreiben deutlich (teilweise über 50 %) niedriger als 1992-1994; bei der 47,XXY-Konstitution (Klinefelter-Syndrom) allerdings deutlich (um 100 %) höher. Ob sich darin ein Wandel der Einstellungen zeigt oder ob diese Divergenzen mit Unterschieden der Untersuchungsgruppen oder der Information über die zu bewertenden Befunde zu erklären sind, lässt sich den Studien leider nicht entnehmen.

Der Vergleich zwischen den Humangenetikern und den Patientinnen ergibt kein einheitliches Bild¹, wobei auch der ganz unterschiedliche Kenntnisstand berücksichtigt werden muss.

¹ Differenzen und Prozentwerte unter 10 % sind wegen der niedrigen Zahl der befragten Humangenetiker nicht aussagekräftig.

Tabelle 13: Abtreibungsbereitschaft und Akzeptanz von Schwangerschaftsabbruch (SSA) bei verschiedenen Befunden – Angaben in Prozent

| Zu bewertende Befunde | Würde selbst einen SSA durchführen lassen | | | | Würde selbst keinen SSA durchführen lassen, ihn aber anderen zugestehen | Summe Spalten 4+5 |
|---|---|--------------------------|---------------------|--------------------------|---|--------------------------|
| | Humangenetiker | | Patientinnen | | Patientinnen | Patientinnen |
| | 2002 ^(a) | 1992-1994 ^(c) | 2002 ^(a) | 1992-1994 ^(b) | 1992-1994 ^(b) | 1992-1994 ^(b) |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Schwerwiegende Erkrankungen / Fehlbildungen: | | | | | | |
| Trisomie 21 (Down Syndrom) | 71 | 69,6 | 69 | 62,9 | 27,9 | 90,8 |
| Sichelzellenanämie | 39 | 56,6 | 66 | n. e. | n. e. | n. e. |
| Cystische Fibrose | 61 | 56,6 | 64 | 51,0 | 37,1 | 88,1 |
| Spina bifida aperta | 90 | 90,4 | 81 | 85,0 | 12,3 | 97,3 |
| Duchenne – Muskeldystrophie | n. e. | 79,6 | n. e. | 75,3 | 18,8 | 94,1 |
| Spät ausbrechend: | | | | | | |
| Prädisposition für Schizophrenie/ manische Depression | 12 | n. e. | 72 | n. e. | n. e. | n. e. |
| Huntingtonsche Krankheit | 48 | 44,5 | 33 | 62,9 | 25,2 | 88,1 |
| Prädisposition für Alzheimer | 11 | 25,7 | 6 | 37,1 | 38,2 | 75,3 |
| Weniger schwerwiegende Fehlbildungen/Erkrankungen: | | | | | | |
| Phenylketonurie | n. e. | 20,9 | n. e. | 17,8 | 40,5 | 58,3 |
| Taubheit | n. e. | n. e. | n. e. | n. e. | n. e. | n. e. |
| Zwergwüchsigkeit | 54 | 51,5 | 28 | n. e. | n. e. | n. e. |
| Klinefelter-Syndrom (47,XXY) | 18 | 17,8 | 33 | 16,5 | 42,8 | 59,3 |
| Turner-Syndrom (45,x0) | 19 | 17,6 | 9 | 15,9 | 43,4 | 59,3 |
| Familiäre Hypercholesterinämie | 30 | n. e. | 11 | n. e. | n. e. | n. e. |
| Fehlen einer Hand | n. e. | n. e. | n. e. | 24,7 | 36,9 | 61,6 |
| Genetisch bedingte schwere Fettleibigkeit | 19 | n. e. | 9 | 18,4 | 35,5 | 53,9 |
| Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte | 7 | 4,4 | 5 | 10,0 | 38,4 | 48,4 |
| Zum Vergleich: | | | | | | |
| Nicht das gewünschte Geschlecht | 0 | n. e. | 0 | n. e. | n. e. | n. e. |

Die Abtreibungsbereitschaft ist bei den Humangenetikern **geringer** bei:

- Sichelzellanämie (nur in der Studie 2002)
- Schizophreniedisposition (Diese Differenz ist eklatant; sie dürfte damit zu erklären sein, dass geistige Erkrankungen in der Bevölkerung als besonders bedrohlich wahrgenommen werden.)
- Klinefelter-Syndrom (nur 2002)

Sie ist **höher** bei

- Chorea Huntington (nur gegenüber den Daten von 2002, 1992-1994 war sie geringer)
- Zwergwuchs
- Familiärer Hypercholesterolämie
- Turner-Syndrom (nur 2002)
- Genetisch bedingter Fettleibigkeit (nur gegenüber den Daten von 2002)

Zusammenfassend gilt: Man muss damit rechnen, dass selektive Einstellungen bei schwangeren Frauen (und in der Bevölkerung im allgemeinen) weit verbreitet sind und auf großes Verständnis stoßen. Für fast alle in der Tabelle 13 angeführten Befunde gibt es eine Mehrheit der Befragten, die entweder selbst abtreiben würden oder es doch akzeptabel finden, wenn andere Betroffene Abtreibung wählen (Spalte 6).

2.3 Selektive Praxis

Man kann nicht von den geäußerten Meinungen und Absichten auf das Verhalten schließen. Dass die Befragten sagen, sie würden bei bestimmten Befunden abtreiben lassen, heißt nicht, dass sie es auch tun, wenn sie mit dem Befund konfrontiert werden. Schon bei der Inanspruchnahme der PND zeigt sich ein differenziertes Bild.

Zwar ist die Angst davor, ein behindertes Kind zu bekommen, sicher ein wirksames Motiv, vorgeburtliche Diagnostik in Anspruch zu nehmen und auszuweiten. Ein Beleg dafür ist zum Beispiel die sog. psychische Indikation für PND, die in Deutschland in den 1980ern von jüngeren (in der Regel besser ausgebildeten) Patientinnen durchgesetzt wurde. Bei diesen Frauen bestand kein altersbedingt erhöhtes Risiko, dass das Kind eine Chromosomenstörung haben könnte, aber sie hatten Angst und wollten sicher gehen. Anfang der 1990er Jahre wurden knapp 15 % der invasiven Untersuchungen nach dieser Indikation durchgeführt (Nippert 2001: 295). Ein weiterer Beleg ist

← ^a (Wertz et al. (im Erscheinen) – Befragt wurden Klientinnen der genetischen Beratung (N = 593) sowie von Humangenetikern (N = 256) in Deutschland.)

^b (PD-Studie, Universität Münster (Nippert 1994, 1999, 2001). Befragt wurden 1.210 Schwangere nach PND ohne Befund (1992-1994), zum Teil ergänzt durch (vorläufige) Daten, die von Horst/Nippert 1994, Anhang Tab. 55 zur Verfügung gestellt worden sind.)

^c (Angaben von Humangenetikern nach ESLA-Studie Marteau/Nippert (Beginn der 1990er) zitiert nach Horst/Nippert 1994, Anhang Tab. 56; Befragung von Humangenetikern in drei Ländern: Deutschland N = 140, Großbritannien N = 137, Portugal N = 45. Die angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf die aggregierten Daten und können erhebliche Unterschiede zwischen den Ländern verdecken.)

die schnelle Verbreitung des Triple-Tests seit Beginn der 90er Jahre (selbst wenn man hier einen gewissen Angebotsdruck von Seiten der Ärzteschaft in Rechnung stellt). Aber die Nachfrage nach vorgeburtlicher Diagnostik hat Grenzen. Nicht jede Frau, die eine Indikation hat, nimmt diese auch in Anspruch.

Eine Untersuchung des Entscheidungsverhaltens von schwangeren Frauen, die wegen eines möglichen Risikos für ihr zukünftiges Kind die genetische Beratung aufgesucht haben, hat ergeben, dass etwas mehr als ein Fünftel nach der Beratung darauf verzichtet hat, das Risiko durch (invasive) PND abklären zu lassen.

Tabelle 14: **Entscheidungsverhalten von schwangeren Frauen: Inanspruchnahme und Verzicht auf PND nach einer genetischen Beratung**

| Anlass für genetische Beratung (Indikation) | Insgesamt | Schwangere Frauen, die nach genetischer Beratung, | | | |
|---|--------------|---|--------------|--------------------|------------|
| | | PND in Anspruch nehmen | | Auf PND verzichten | |
| | | in % | absolut | in % | absolut |
| Erhöhtes mütterliches Alter (35 Jahre) | 1.169 | 87,4 | 1.022 | 12,6 | 147 |
| Auffälliger mütterlicher Serumbe- fund | 301 | 55,2 | 166 | 44,9 | 135 |
| Psychische Indikation | 234 | 50,8 | 119 | 49,2 | 115 |
| Auffälliger Ultraschallbefund | 12 | 100,0 | 12 | - | - |
| Hohes Risiko (25 %) für genetisch bedingte Krankheit | 48 | 89,6 | 43 | 10,4 | 5 |
| Eltern Träger einer balancierten Chromosomenstörung | 20 | 90,0 | 18 | 10,0 | 2 |
| Vorheriges Kind mit Chromoso- menstörung | 54 | 94,4 | 51 | 5,6 | 3 |
| Insgesamt | 1.838 | 77,9 | 1.431 | 22,1 | 407 |

(Quelle: Nippert 2001: 308, Tab. 5)

Ob ein Fünftel viel oder wenig ist, darüber kann man streiten. Auffällig ist jedoch, dass die Ratsuchenden vor allem dann auf die Diagnostik verzichten, wenn die Risikohinweise diffus sind (Triple-Test: 45 % Verzicht) oder ganz fehlen (psychische Indikation/Angst vor einem betroffenen Kind: 49,2 % Verzicht). Sobald es konkrete Risikohinweise gibt, nehmen dagegen etwa 90 % die Diagnostik wahr, bei auffälligem Ultraschallbefund 100 %. Umgekehrt gilt aber auch, dass ein unauffälliger Ultraschallbefund bei Vorliegen einer sog. Altersindikation zu einem Verzicht auf eine invasive PND führt und derzeit zu einer Abnahme dieser Untersuchungen führen dürfte.

Ein ähnliches Bild zeigt eine Auswertung von 57.676 Schwangerschaften, bei denen der Triple-Test eingesetzt wurde, um das Risiko eines Feten mit Down Syndrom abzuklären. In 2.347 Fällen ergab sich ein auffälliger Befund, der auch durch zusätzliche Ultraschallkontrolle nicht revidiert wurde. Trotz dieses Risikohinweises ließen aber nur 78 % der betroffenen Frauen eine invasive PND

durchführen (die in knapp 3 % ein Down Syndrom bestätigte) (Chard et al. 1995; Nippert 1999: 68)

Der eigentliche Test für selektives Verhalten ist allerdings nicht die Inanspruchnahme der PND, sondern die Entscheidung für oder gegen die Abtreibung nach der Diagnostik. Zu diesem Zeitpunkt müssen sich Eltern/Frauen nicht mehr mit der Möglichkeit eines Risikos auseinandersetzen, sie sind mit der Wirklichkeit des Risikos konfrontiert. Die Datenlage ist uneindeutig. Einige Studien zeigen, dass die Abbruchraten niedriger liegen, als nach den erklärten Einstellungen zur Abtreibung zu erwarten. In einer Schweizer Untersuchung von Schwangeren, die nach Ultraschalldiagnostik (ohne Vorwarnung durch ein aus der Familie bekanntes genetisches Risiko) mit dem Befund von Fehlbildungen bei ihrem Fötus konfrontiert wurden, hat über die Hälfte der Frauen, denen eine als „*schwerwiegend mit schwerem Langzeithandicap*“ eingestufte Fehlbildung des Fötus diagnostiziert wurde, gleichwohl die Schwangerschaft ausgetragen.

Tabelle 15: Rate des Schwangerschaftsabbruchs (SSA) nach der vorgeburtlichen Diagnose von Fehlbildungen unterschiedlicher Schwere

| Diagnostizierte Fehlbildungen | SSA in % |
|---|----------|
| Letale (z. B.) | 66 |
| letale Chromosomenstörung | |
| Anenzephalie | |
| letaler Herzfehler | |
| Schwer mit schwerem Langzeithandicap (z. B.) | 50 |
| Intrakranielle Anomalie | |
| spina bifida aperta | |
| nicht-letale Chromosomenstörung | |
| Skelettdysplasie | |
| nicht-operabler Herzfehler | |
| Leichte (z. B.) | 10 |
| Extremitätenanomalien | |
| Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten | |

(Quelle: Stiller et al. 2001, Schweiz 1995, N = 347)

In einer Berliner Untersuchungsgruppe (N = 3.145 schwangere Frauen mit Ultraschalldiagnostik) ließen 34 von 58 Frauen, denen eine schwere Störung („*major defect*“) des Fötus diagnostiziert wurde, eine Abtreibung vornehmen (59 %); 24 (41 %) setzten die Schwangerschaft in Kenntnis des Befundes fort (Becker 2002:410). Ähnliche Zahlen berichtet Nippert in einer frühen Auswertung der Münsteraner PD-Erhebung:

Tabelle 16: **Abbruch oder Fortsetzung der Schwangerschaft bei auffälligem PND-Befund**

| Pränatale Diagnosen | absolut | in % |
|--------------------------------------|---------|-------|
| Insgesamt | 1.524 | 100,0 |
| Darunter mit auffälligem Befund: | 73 | 4,8 |
| davon: Schwangerschaftsabbruch | 39 | 53,4 |
| Intrauteriner Fruchttod/Spontanabort | 5 | 6,8 |
| Fortsetzung der Schwangerschaft | 29 | 39,7 |

(Quelle: Nippert 1994:76)

Mansfield et al. 1999, die Studien aus zehn Ländern zwischen 1980 und 1998 ausgewertet haben, kommen auf Abbruchraten, die teils über, teils unter den (in der Münsteraner Studie) erklärten Abtreibungsbereitschaften liegen.

Tabelle 17: **Einstellungen zum Schwangerschaftsabbruch (SSA) und tatsächliche Praxis des SSA**

| Vorgeburtlich diagnostizierte Befunde | Befragte schwangere Frauen, die einen Schwangerschaftsabbruch ^(a) | | Tatsächliche Abtreibungsrate ^(b) (%) |
|---------------------------------------|--|---|---|
| | ...selbst durchführen lassen würden (%) | ... selbst nicht durchführen lassen, aber anderen zubilligen würden (%) | |
| Trisomie 21 | 62,1 | 27,9 | 92 |
| Spina bifida aperta | 85,0 | 12,3 | 64 |
| Anencephalus | 96,0 | 2,9 | 84 |
| 45,X0 (Turner-Syndrom) | 15,9 | 43,4 | 72 ^(c) |
| 47,XXY (Klinefelter-Syndrom) | 16,5 | 42,8 | 58 ^(c) |

^a Quelle: PD-Studie, Universität Münster (Nippert 1999, 2001). Befragt wurden 1.210 Schwangere nach PND ohne Befund (1992-1994). Die Zahlen beziehen sich auf Deutschland.

^b Quelle: Mansfield et al. 1999. Die Zahlen sind Durchschnitte aus 20 Studien in zehn verschiedenen Ländern.

^c Ausgewertet sind lediglich Studien aus den 1980er Jahren. Wegen zum Teil sehr niedriger Fallzahlen sind die Durchschnittswerte problematisch – die Abbruchrate streut bei den Studien zwischen 44 bis 100 % bei Turner-Syndrom und 36 bis 92 % bei Klinefelter-Syndrom.

Mansfield et al. finden im Zehn-Jahres-Vergleich 1980-1990 keine signifikanten Verschiebungen bei den Abtreibungsraten. Es gebe keinen Hinweis dafür, dass die Verbreitung der PND zu einer geringeren Bereitschaft geführt habe, Behinderungen zu akzeptieren (1999: 811). Ob umgekehrt beim Down Syndrom eine Neubewertung im Gange ist, die dazu führt, dass weniger leicht abgetrieben wird (so Wilken 2002), bleibt abzuwarten. Bislang zeigen die meisten Studien, dass die Abbruchraten hoch bleiben, nahe 90 %.

Tabelle 18: Rate des Schwangerschaftsabbruchs (SSA) bei vorgeburtlich diagnostiziertem Down Syndrom (Trisomie 21) - verschiedene Studien

| Studie (Untersuchungsbereich) | N | darunter SSA | |
|--|-------|--------------|------|
| | | absolut | in % |
| Stolz et al. 2000 (Kinderklinik Universität Mainz 1980-1998) | 24 | 20 | 83,3 |
| Achermann et al. 2000 (1988-1997) | | | 90,0 |
| Pescia/Addor 2000 (Schweiz, Kanton Vaud 1980-1996) | | 119 | |
| Binkert et al. 1999 (Ostschweiz 1992-1996) | 396 | | 94,5 |
| Mansfield et al. 1999 (Zusammenfassung aus sieben Ländern 1980-1998) | 2.000 | | 92,0 |

(Quellen: siehe Literaturverzeichnis)

2.4 Auswahl des Geschlechts des Kindes

Ein besonderes Problem vorgeburtlicher Selektion ist der Schwangerschaftsabbruch wegen des „falschen“ Geschlechts. In Deutschland wird diese Option weder von Patientinnen der genetischen Beratung, noch von Humangenetikern persönlich in Betracht gezogen - jedenfalls nicht in messbarem Umfang. 90 % plädieren für ein gesetzliches Verbot dieser „Indikation“. Gemäß eines Beschlusses der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik wird deshalb den Eltern und Frauenärzten die Geschlechtschromosomenkonstitution des Feten nach einer PND erst nach Ablauf der 14. Schwangerschaftswoche mitgeteilt. In anderen Ländern gibt es teilweise sehr viel geringere Vorbehalte gegen eine Abtreibung zur Auswahl des gewünschten Geschlechts, nicht nur außerhalb Europas.

Wegen der methodischen Probleme einer international vergleichenden Erhebung sind die Zahlen mit Vorsicht zu genießen. Kleine Fallzahlen können zu Zufallsergebnissen führen. So sollen beispielsweise in Schweden und Norwegen 25 bzw. 13 % der Humangenetiker Abtreibungsbereitschaft wegen eines unerwünschten Geschlechts des Kindes signalisieren. Das ist in hohem Maße kontra-intuitiv und legt den Verdacht nahe, dass die Gruppe der Befragten unausgewogen zusammengesetzt ist. Für Dänemark und Finnland werden jeweils 0 % angegeben.

Ob die verbreiteten Vorbehalte gegen Geschlechtswahl auch gelten, wenn die Auswahl nicht nach PND durch Abtreibung relativ weit entwickelter Feten erfolgt, sondern nach PID an Embryonen im 8- oder 16-Zellstadium, ist offen. Nur in wenigen Zentren (und nicht in Deutschland) wird diese Option überhaupt angeboten. Die *European Society of Human Reproduction* (ESHRE), ein Konsortium aus europäischen und außereuropäischen PID-Zentren, hat hierzu erstmals für 2001 Daten erfasst. In diesem Jahr wurden 675 PID-Behandlungen registriert, darunter waren 30 Fälle (4,4 %) von nicht medizinisch begründeter Geschlechtswahl (*social sexing/family balancing*) (ESHRE 2002).

Tabelle 19: **Einstellungen von Humangenetikern zur Geschlechtswahl durch selektiven Schwangerschaftsabbruch (SSA)** Aus einer Befragung von ärztlichem Personal der medizinischen Genetik in verschiedenen Ländern (für einzelne Länder auch Daten zu Patientinnen und Bevölkerung)

| Land: | Würde persönlich SSA wählen (in %) | SSA sollte verboten werden (in %) |
|--------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Deutschland | 0 | 90 |
| Patientinnen (N = 593) | 0 | 88 |
| Bevölkerung (N = 136) ^(a) | n. e. | 93 |
| Frankreich | 0 | 92 |
| Patientinnen (N = 198) | 4 | 79 |
| USA | 3 | 32 |
| Patientinnen (N = 348) | 1 | 53 |
| Bevölkerung (N = 988) | 7 | 58 |
| Großbritannien | 2 | 67 |
| Italien | 5 | 81 |
| Türkei | 25 | 73 |
| China | 23 | 21 |

^(a) (ESLA-Studie (Marteau/Nippert 1992) zitiert nach Horst/Nippert 1994, Tab. 74)

(Quelle: Wertz *et al.*, im Erscheinen)

2.5 Individuelle Entscheidung, nicht sozialpolitisches Programm

Vorgeburtliche Diagnostik und selektive Abtreibung sind Handlungsoptionen, die schwangere Frauen (und ihre Partner) wählen können, um die Geburt eines schwer kranken oder behinderten Kindes abzuwenden. Sie sind nicht Strategien der öffentlichen Gesundheitspolitik, mit denen die Zahl behinderter Menschen reduziert oder Kosten gesenkt werden sollen. Die Ausrichtung an der Konfliktlage der schwangeren Frauen und an ihrer individuellen Entscheidungsfreiheit bestimmt die rechtliche Bewertung, und sie entspricht der Wahrnehmung der Betroffenen. Das schafft Distanz zu allen auf die Bevölkerung bezogenen „eugenischen“ Vorstellungen. Gibt es Anlass zu befürchten, dass diese Distanz verloren gehen könnte?

Die betroffenen Frauen betonen ihre Entscheidungsfreiheit, geben aber zu erkennen, dass für sie die Entscheidung für oder gegen PND und selektive Abtreibung nicht eine völlig offene Wahl zwischen gleichwertigen Alternativen ist. Sie haben in ihrer Mehrheit bei schwerwiegendem Befund nicht nur eine Präferenz für die Abtreibung, sie fühlen sich zu dieser Wahl auch verpflichtet.

Tabelle 20: Zuschreibung von Verantwortung für die Geburt eines behinderten Kindes (Befragung von Schwangeren, Allgemeinbevölkerung und Humangenetikern in Deutschland)

| Aussage | Befragte | Zustimmung | | Ablehnung | |
|--|---------------------------------------|------------|------|-----------|------|
| | | absolut | % | absolut | % |
| <i>„Es ist gegenüber einem Kind nicht fair, es mit einer Behinderung auf die Welt kommen zu lassen“</i> | Schwangere (N = 88) | 28 | 32,6 | 21 | 24,4 |
| | Bevölkerung (N = 136) | 52 | 38,6 | 50 | 37,1 |
| | Humangenetik. (N = 140) | 26 | 18,2 | 64 | 46,7 |
| <i>„Personen, die ein hohes Risiko für schwere Fehlbildungen haben, sollten keine Kinder haben, es sei denn, sie lassen das ungeborene Kind untersuchen, um festzustellen, ob es normal ist.“</i> | Schwangere (N = 88) | 57 | 65,5 | 9 | 10,3 |
| | Bevölkerung (N = 136) | 82 | 60,3 | 39 | 28,7 |
| | Humangenetik. (N = 140) | 17 | 12,2 | 108 | 79,7 |
| <i>„Eine Frau, die ein Kind mit einer schweren geistigen oder körperlichen Behinderung zur Welt bringt, weil sie die vorgeburtliche Untersuchung nicht durchführen lassen wollte, handelt unverantwortlich.“</i> | Schwangere ^(a) (N = 1.135) | 474 | 41,8 | 661 | 58,3 |

^(a) (PD-Studie Universität Münster (Nippert 1999:78))

(Quelle: ESLA-Studie (Marteau/Nippert 1992) zitiert nach Horst/Nippert 1994, Tab. 75, 65, 64 (Ergänzungen zu 100 % = „unentschieden“))

Zwar lassen Befragungszahlen von N = 88 für Schwangere und N = 136 für die allgemeine Bevölkerung keine repräsentativen Aussagen zu. Die Daten stützen aber die Hypothese, dass es in der Gesellschaft eine Tendenz gibt, schwangeren Frauen Verantwortung für die Geburt eines behinderten Kindes zuzuschreiben - auch bei den schwangeren Frauen selbst. Ein abgesicherter Befund ist, dass die Mehrheit der Schwangeren (58 %, N = 1.135) es ablehnt, den Frauen in einem solchen Fall das Etikett „unverantwortlich“ anzuhängen. Doch eine Minderheit von 40 % ist auch ein hinreichender Resonanzboden für mögliche Versuche, dieser Verantwortung durch Druck „von außen“ Nachdruck zu verleihen.

In Deutschland kann man aber für derartige Versuche kaum auf die Unterstützung oder auch nur stillschweigende Duldung der Humangenetiker rechnen. Diese lehnen jede Instrumentalisierung der vorgeburtlichen Diagnostik für gesundheitspolitische Ziele entschieden ab (Tabelle 21).

Tabelle 21: Grad der Zustimmung unter deutschen Humangenetikern (N = 140) zu folgenden Aussagen:

| Aussage | Zustimmung | | Ablehnung | |
|---|------------|------|-----------|------|
| | absolut | in % | absolut | in % |
| „Es ist das Hauptanliegen der genetischen Beratung, die Zahl der genetischen Erkrankungen in der Bevölkerung zu verringern“ | 17 | 12,3 | 116 | 82,9 |
| „Ein Effekt der genetischen Beratung ist es, die Zahl der genetischen Erkrankungen in der Bevölkerung zu verringern“ | 32 | 22,8 | 86 | 61,4 |
| „In einer Zeit, in der es Pränatale Diagnose gibt, ist es unverantwortlich, wissentlich ein Kind mit einer genetischen Störung zur Welt zu bringen“ | 11 | 7,8 | 116 | 82,9 |
| „Es ist das vorrangige Ziel der Pränatalen Diagnose, Informationen zu liefern, um den Paaren zu helfen, ihre Entscheidungen gut zu treffen“ | 133 | 95,0 | 3 | 2,1 |

(Quelle: ESLA-Studie (Marteau/Nippert 1992) zitiert nach Horst/Nippert 1994, Tab. 75, 65, 64 (Ergänzungen zu 100 % = „unentschieden“))

In Deutschland tritt keine politische Partei, kein Verband des Sozialwesens, keine ärztliche Standesorganisation und keine medizinische wissenschaftliche Gesellschaft dafür ein, flächendeckende vorgeburtliche Diagnostik als Mittel einzusetzen, um die Zahl der Geburten schwer behinderter Kinder zu minimieren oder um die Kosten für die Versorgung behinderter Menschen zu senken. Screeningprogramme wie in Zypern, die mehr oder weniger subtilen Zwang ausüben, das mögliche Risiko für das Kind wenigstens zur Kenntnis zu nehmen (heiratswillige Paare müssen nachweisen, dass sie sich auf heterozygote Anlage für Thalassämie haben testen lassen), stehen bei uns nicht zur Diskussion. Im politischen Trend liegen im Gegenteil eher Überlegungen, ob die Grenzen zulässiger selektiver Abtreibung nicht wieder enger zu ziehen sind.

Allerdings laufen routinemäßige Ultraschalluntersuchungen im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge faktisch ebenfalls auf eine Totalerfassung aller Schwangeren hinaus. Technische Verbesserungen und zunehmende Qualifikation des ärztlichen Personals werden dazu führen, dass die Entdeckungsrate kindlicher Fehlbildungen steigt. Doch stets bleibt bei diesen Untersuchungen allein die Entscheidungsfreiheit der schwangeren Frauen der maßgebliche Bezugsrahmen. Andernfalls wären die festgestellten Defizite bei der Aufklärung und der Beratung bei dieser Diagnostik eben gar keine Defizite. In diesem Bezugsrahmen wird die Perfektionierung der vorgeburtlichen Diagnostik zwar die absolute Zahl selektiver Schwangerschaftsabbrüche erhöhen, aber nicht die Abbruchrate auf 100 % steigen lassen. Eine relevante Minderheit von Frauen lehnt nämlich solchen Schwangerschaftsabbruch im Prinzip ab. Ihr Anteil steigt mit abnehmender Schwere des Befundes.

Tabelle 22: Ablehnung des selektiven Schwangerschaftsabbruchs (SSA) nach Syndromen, Münsteraner Befragung schwangerer Frauen (N > 1.100)

| „Ich halte einen SSA für überhaupt nicht gerechtfertigt“ bei: | Zustimmung % |
|---|--------------|
| Trisomie 21 | 9,4 |
| Huntington | 11,0 |
| Cystischer Fibrose | 11,6 |
| Fehlbildung des Herzens | 16,6 |
| Alzheimer (Prädisposition) | 23,9 |
| Fehlen einer Hand | 37,5 |
| Klinefelter-Syndrom | 39,7 |
| Turner-Syndrom | 40,1 |
| PKU | 40,7 |
| Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte | 51,5 |

(Quelle: PD-Studie Universität Münster (Nippert 1994:76) zitiert nach Horst/Nippert 1994, Tab. 55)

Diese Frauen werden entweder die möglichen Befunde gar nicht erheben lassen oder das Wissen nutzen wollen, um sich auf die Geburt eines behinderten Kindes einzurichten.¹

Es gibt gegenwärtig keine Anzeichen dafür, dass in der Debatte über die Finanzierung des Gesundheitswesens vorgeburtliche Selektion als Strategie der Kostendämpfung „entdeckt“ werden könnte. Trotzdem wird man vorbeugend Modellüberlegungen entgegenreten müssen, die Einsparpotenziale bei den Pflegekosten berechnen, wenn durch Screening-Programme die Geburt behinderter Menschen vermieden wird (vgl. Beazoglou et al. 1998). In diesem Zusammenhang sind auch Forderungen, die Kassenfinanzierung vorgeburtlicher Diagnostik zurückzunehmen, kritisch zu sehen, wenn sie darauf abzielen, Kosten zu sparen und finanzielle Anreize für Ärzte und interessierte Unternehmen zu verringern. Wer die Frage aufwirft, ob der ökonomische Aufwand für diese Diagnostik gesamtwirtschaftlich gerechtfertigt ist, provoziert die Gegenrechnung, was man gesamtwirtschaftlich durch vorgeburtliche Selektion einspart.

2.6 Regulierungsbedarf?

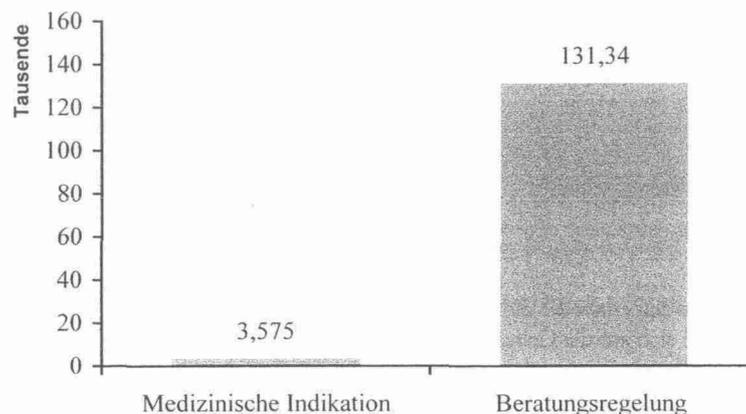
Die verfügbaren Daten geben keinen Anlass zu befürchten, die vorgeburtliche Diagnostik werde eine Welle ungebremster Selektion auslösen. Man wird einzelne Fälle „selektiven Wahns“ nicht ausschließen können. Aber der Normalfall ist, dass Eltern schwere, nicht behandelbare Krankheiten ihres Kindes ausschließen wollen. Wer wirklich konsequent jedes genetisch bedingte Krankheitsrisiko ausschließen wollte, hätte vermutlich wenig Chancen, überhaupt noch ein Kind zu bekommen.

¹ 24,8 % der befragten Frauen in der Münsteraner PD-Studie stimmten (völlig oder mit Einschränkung) zu, dass sie die Diagnostik haben durchführen lassen, um sich gegebenenfalls auf die Geburt eines behinderten Kindes vorzubereiten (Horst/Nippert 1994, Tabelle 34).

Eltern/Frauen aber, die vorgeburtliche Diagnostik in Anspruch nehmen, wünschen sich ein Kind und sind im Fall der medizinisch unterstützten Fortpflanzung bereit, dafür einen langen, mühseligen Weg zu gehen. Maximale Selektion entspricht weder ihrer Interessenlage noch ihren Wertungen.

Die Zahl der (registrierten) selektiven Schwangerschaftsabbrüche ist seit Jahren stabil und eher rückläufig. Sie ist verschwindend im Vergleich zur Zahl der Abbrüche nach Beratungsregelung (Fristenlösung).

Abbildung 7: **Medizinisch indizierte (inklusive selektive) Schwangerschaftsabbrüche (SSA) und SSA nach Beratungsregelung im Vergleich (2001)**



(Quelle: Statistisches Bundesamt (2001): Statistik der Schwangerschaftsabbrüche)

An dem Verhältnis dieser Größenordnungen wird sich absehbar nichts ändern. Aber die absolute Zahl selektiver Abtreibungen wird zunehmen, auch wenn man davon ausgeht, dass ein erhebliches Risiko für die Gesundheit des Kindes das Kriterium bleibt, an dem Eltern sich orientieren.

Man kann der Dynamik von steigendem Angebot und steigender Nachfrage durch Regulierung und Beratung entgegensteuern, aber nur in Grenzen. Auf der Angebotsseite kann man versuchen, bei der Zulassung von DNA-Chips (nach Medizinprodukte-Gesetz) oder über einen engen Katalog von Indikationen einzugreifen. Abgesehen von der Zumutung, die ein solcher Katalog für die Betroffenen bedeuten würde, wird man nicht das Rad der Geschichte zurückdrehen und hinter die schon akzeptierten Indikationen für eine selektive Abtreibung zurückfallen können. Tests, die eine schwere, nicht behebare Krankheit oder Behinderung des zukünftigen Kindes diagnostizieren können, dürften jedenfalls zugelassen werden. In der Praxis deckt aber bereits diese Indikation eine große Bandbreite von Diagnostik ab. Die Einschätzungen darüber, was noch als schwere, nicht behebare Krankheit zählt, gehen in Grauzonen unter den Experten und zwischen den Experten und den Eltern auseinander. Im Zweifel werden die Ärzte den Eltern nachgeben. Die Entstehungsgeschichte der psychischen Indikation für die pränatale Diagnostik liefert dafür das schlagende Beispiel.

Jede Regulierung des Diagnostikangebots, die an den existentiellen Interessen der Eltern vorbeigeht, ist prekär. Notfalls werden die Eltern ins Ausland ausweichen. Das Internet, das eine von allen

Menschen mit Alltagskompetenz genutzte Ressource werden wird, schafft vollständige Transparenz über die Angebote der Diagnostik.

Das Haftungsrecht tut ein Übriges, das Angebot vorgeburtlicher Diagnostik präsent zu halten. Nach der Rechtsprechung kann ein Arzt für den vollen Kindesunterhalt haften, falls er nicht auf Risiken und Diagnosemöglichkeiten hinweist und ein behindertes Kind geboren wird, bei dem die Eltern von Rechts wegen die Option der Abtreibung gehabt hätten. Wo genau die Grenzen der Informationspflicht liegen, ist oft nicht klar. Vorsichtshalber wird der Arzt daher eher mehr als weniger Testmöglichkeiten anbieten. Da so gut wie alle Frauen die Untersuchungen der Schwangerschaftsvorsorge in Anspruch nehmen, werden daher in der Tendenz auch alle Frauen stets mit den neuesten Optionen der vorgeburtlichen Diagnostik konfrontiert werden - ob sie wollen oder nicht.

Eine nennenswerte Steuerung des Diagnostikangebots dürfte allein über den Finanzierungsmechanismus zu erreichen sein. Die bisherigen Erfahrungen zeigen, dass, sobald die Krankenkassen die Kosten übernehmen, die Verbindung von elterlicher Nachfrage und ärztlichem Liquidationsinteresse die Nutzung der Diagnostik in die Höhe treibt. Als in den frühen 90er Jahren die Kassen die Kosten für nicht-invasive Untersuchungen (Ultraschall und Triple-Test) übernahmen, die auf mögliche Schädigungen beim ungeborenen Kind hinweisen, stieg die Zahl der invasiven vorgeburtlichen Diagnose-Eingriffe innerhalb von fünf Jahren um 50 % - von 40.000 auf 60.000; gegenwärtig liegt sie bei über 70.000. Ob man hier, etwa unter Verweis auf die Kostenexplosion im Gesundheitswesen, dramatisch umsteuern kann, ist jedoch die Frage. Für einen großen (und wachsenden Bereich) „klarer“ Indikationen, die ein erhöhtes Risiko bedeuten, wird man die Kassenfinanzierung kaum zurückziehen können. Für die Fälle, in denen die Eltern darüber hinaus Sicherheit suchen, werden die Kostenargumente bei fortschreitender Automatisierung der Diagnostik an Bedeutung verlieren. Die Mehrkosten für Tests, die man „einsparen“ könnte, werden gegenüber den Kosten für Tests, die weiter zu finanzieren sind, wenig ins Gewicht fallen.

Auf der Nachfrageseite kann man durch Beratung eingreifen. Bei der 47,XXY-Konstitution (Klinefelter-Syndrom) etwa sind Schwankungen der Abbruchrate je nach Qualität der Beratung zwischen 35 und 72 % beobachtet worden (Nippert 2001:319). Bei Syndromen, die von den betroffenen Eltern stabil als schwerwiegend gestuft werden, wird die Beratung dagegen wenig Einfluss haben.

3. Ist vorgeburtliche Diagnostik behindertenfeindlich?

Die Praxis der vorgeburtlichen Selektion wird von vielen behinderten Menschen (und ihren Verbänden) als bedrohlich empfunden. Sie sehen darin einen Entzug von gesellschaftlicher Anerkennung und fühlen sich in ihrem Existenzrecht in Frage gestellt. Diese Reaktion knüpft teils unmittelbar an die vorgeburtliche Selektion als solche an, teils mittelbar an die möglichen gesellschaftlichen Folgen. Die Betroffenen fühlen sich unmittelbar verletzt und herabgesetzt, weil sie die vorgeburtliche Selektion als Signal wahrnehmen, durch das sie selbst als unerwünscht und ungewollt gekennzeichnet werden. Und sie befürchten, dass dieses Signal mittelbar die prekäre Solidarität mit behinderten Menschen untergraben und zunehmender Diskriminierung Vorschub leisten werde.

Beide Sachverhalte sind getrennt zu prüfen. Eine Verletzung durch die Zulassung und Verbreitung der vorgeburtlichen Selektion könnte auch dann vorliegen, wenn die Solidarität mit behinderten Menschen in der Gesellschaft tatsächlich nicht tangiert wird.

3.1 Bedeutet die vorgeburtliche Selektion eine Herabsetzung behinderter Menschen?

Wie viele behinderte Menschen sich durch die Ausbreitung vorgeburtlicher Selektion verletzt und herabgesetzt fühlen, ist nicht bekannt. Zweifellos aber kommt es vor. Kern der Verletzung dürfte sein, dass die Betroffenen sich als Person in Frage gestellt und ihre eigene Existenz als unerwünscht oder ungewollt abgestempelt sehen, wenn ungeborene Kinder abgetrieben werden, weil sie ebenso behindert sein würden, wie sie selber.¹

Diese Wahrnehmung ist nachvollziehbar. Aber sie entspricht nicht der Wahrnehmung und den Intentionen derjenigen, die vorgeburtliche Selektion praktizieren. Der Standardfall der genetischen Beratung ist die Familie, die schon ein betroffenes Kind hat und durch vorgeburtliche Diagnostik (und gegebenenfalls durch selektiven Schwangerschaftsabbruch) sicher gehen will, dass ein weiteres Kind gesund ist. Dass die Eltern entschlossen sind, die Geburt eines weiteren behinderten Kindes abzuwenden, bedeutet keineswegs, dass sie das vorhandene Kind als unerwünscht oder ungewollt ablehnen.

Ein Grund für die divergierenden Sichtweisen und für die Verletzung, die behinderte Menschen durch die Praxis der vorgeburtlichen Selektion erfahren können, dürfte darin liegen, dass Nichtbehinderte und Behinderte unterschiedliche Konzepte von Behinderung haben. Nichtbehinderte haben im allgemeinen ein Defizitmodell vor Augen, das den Abstand zu einem als normal definierten Gesundheitszustand zugrunde legt und dementsprechend die Verluste und Einbußen durch die Behinderung betont. Für Behinderte ist dagegen die Behinderung die Normalität ihres Lebens. Sie tendieren dazu, die Ressourcen und Kapazitäten behinderten Lebens in den Vordergrund zu stellen. Die folgende Tabelle illustriert diese Unterschiede.

Das Selbstwertgefühl der Behinderten unterscheidet sich nur unwesentlich von dem der Nichtbehinderten. Aber das projizierte Bild, das Nichtbehinderte von sich haben, wenn sie sich als behindert denken, ist dramatisch schlechter als das Selbstbild der Behinderten. Dazu passt, dass nach dieser Studie nur 18 % des Pflegepersonals annahmen, dass sie froh sein würden, wenn sie mit einer schweren Rückgratverletzung überlebten und nur 17 % sich vorstellen konnten, für diesen Fall eine gleichwertige Lebensqualität wie bisher zu erreichen, während dies bei den wirklich Behinderten 92 %, bzw. 86 % waren (Gerhart et al. 1994: 807 (Wolbring 2001:15)).

Diese geradezu gegensätzlichen Einschätzungen sind jedoch nicht überraschend. Und man wird nicht sagen können, dass die Behinderten das richtige, die Nichtbehinderten aber das falsche Bild von der Behinderung haben. Beider Ausgangssituation ist grundverschieden. Wer nichtbehindert lebt, kann wohl nicht umhin, Behinderung als Verlust zu erleben und wird die bisweilen forcierte Normalisierungstendenz („Es ist normal behindert zu sein“), mit der manche Behindertenverbände und manche Ansätze in der Behindertenforschung (etwa in den amerikanischen *disability studies*) biologische oder medizinische Konnotationen aus dem Konzept der Behinderung zu tilgen versuchen, höchstens zur Kenntnis nehmen, aber kaum nachvollziehen oder gar teilen können. Daher werden auch mehr Kontakt und genaueres Wissen nichts daran ändern, dass Verlust und Beeinträchtigung dominante gesellschaftliche Deutungsmuster von Behinderung bleiben werden. Die Daten von Tabelle 23 weisen in diese Richtung.

¹ Die Pränataldiagnostik betrifft die „Identitätsfindung und Selbstwertbestimmung vieler behinderter Menschen“ (Schlüter 1998: 115).

Tabelle 23: Selbstkonzepte unter den Bedingungen einer Behinderung (Querschnittlähmung), Betroffene und (hypothetisch) Pflegepersonal einer Intensivstation (inklusive ärztliches Personal)

| Indikatoren des Selbstkonzepts: Zu bewertende Aussagen | Zustimmung in % | | |
|--|---|---|----|
| | Nichtbetroffene (Pflegepersonal) N = 233 | Betroffene (Querschnittslähmung) N = 168 | |
| | | als hypothetisch Betroffene ^(a) | |
| <i>Ich denke, dass ich eine wertvolle Person bin</i> | 98 | 55 | 95 |
| <i>Ich denke, dass ich eine Reihe guter Eigenschaften habe</i> | 98 | 81 | 98 |
| <i>Ich habe eine positive Einstellung</i> | 96 | 57 | 91 |
| <i>Ich bin im Großen und Ganzen mit mir zufrieden</i> | 95 | 39 | 72 |
| <i>Ich neige dazu, mich als Versager anzusehen</i> | 5 | 27 | 9 |
| <i>Ich finde, ich habe nicht viel, auf das ich stolz sein kann</i> | 6 | 33 | 12 |
| <i>Ich habe mitunter das Gefühl, nutzlos zu sein</i> | 50 | 91 | 73 |
| <i>Manchmal denke ich, dass ich zu nichts gut bin</i> | 26 | 83 | 39 |

^(a) Das Pflegepersonal wurde gebeten sich vorzustellen, sie seien von einer Querschnittslähmung betroffen (Quelle: Gerhart et al. 1994: 810 (Wolbring 2001: 15))

Wo das Defizitmodell der Behinderung handlungswirksam wird, drohen den Behinderten Verletzungen ihres Selbstwertgefühls. Das gilt nicht nur im Kontext der vorgeburtlichen Diagnostik. Viele chronisch kranke oder behinderte Menschen müssen in dem Bewusstsein leben, dass ihre Lebensform als in keiner Weise wünschenswert gilt und bei entsprechendem medizinischem Fortschritt einfach aufhört. Opfer der Kinderlähmung müssen es hinnehmen, dass es wegen der flächendeckenden Schutzimpfung in Zukunft niemanden „ihrer Art“ mehr geben wird. Es dürfte (auch bei den Betroffenen) Konsens sein, dass diese „Verletzung“ ertragen werden muss.

Ein analoger Fall lässt sich für Behinderungen konstruieren, die von den Betroffenen selbst oft nicht als Mangel, sondern als alternative Lebensformen definiert werden. Menschen, die genetisch bedingt taub oder kleinwüchsig sind, müssten damit rechnen, dass Eltern, wenn es möglich wäre, die Taubheit oder Kleinwüchsigkeit ihrer Kinder nach der Geburt „therapieren“ lassen würden - eben weil sie diese Eigenschaften nicht als normal, sondern als belastend, krank oder unerwünscht definieren. Es mag sein, dass taube oder kleinwüchsige Menschen sich auch durch solche „Therapie“ bedroht fühlen. Aber in diesen Fällen ist offenkundig, dass das Urteil „unerwünscht“ der Behinderung als Eigenschaft gilt und nicht den behinderten Menschen als Person.

Tabelle 24: Einstellungen von erwachsenen CF-Patienten (Cystische Fibrose) und von Eltern mit einem betroffenen Kind zur vorgeburtlichen Diagnostik und zum selektiven Schwangerschaftsabbruch

| Aussage | CF-Patienten | | Eltern mit einem Kind mit CF | |
|--|-------------------|-------------------|------------------------------|------------------------|
| | Zustimmung % | Ablehnung % | Zustimmung % | Ablehnung % |
| CF-Screening | | | | |
| Für alle, die eine Schwangerschaft planen, sollte es ein Screening auf CF-Trägerschaft geben: | | | | |
| 2001 ^(a) | 19* | 60* | 19* | 56* |
| 1994 ^(b) | 63 ² | 15 ² | 82 ² | 8 ² |
| Sollte CF-Screening in der Frühphase der Schwangerschaft (<i>antenatal clinic</i>) angeboten werden? | | | | |
| 1994 ^(b) | 88 ² | 5 ² | 90 ² | 6 ² |
| Personen mit einer CF-Familiengeschichte sollten sich auf CF-Trägerschaft testen lassen, wenn sie Kinder planen. | | | | |
| 2001 ^(a) | 56 ² | 26 ² | 66 ² | 17 ² |
| Pränataldiagnostik | | | | |
| Ist es vertretbar, Paaren, die schon ein Kind mit CF haben, Pränataldiagnostik anzubieten? | | | | |
| 1994 ^(b) | 89 | 5 | 92 | 3 |
| Ich würde pränatale Diagnose nutzen: | | | | |
| 2001 ^(a) | k. A. | k. A. | 76 (81) ^(c) | 18 (19) ^(c) |
| 1994 ^(b) | 70 ^(e) | 16 ^(e) | k. A. | k. A. |
| Schwangerschaftsabbruch | | | | |
| Ich halte Abtreibung bei CF-Befund für vertretbar: | | | | |
| 1994 ^(b) | 68 | 21 | 84 | 11 |
| Ich würde Abtreibung in Betracht ziehen, wenn das Kind CF hat.: | | | | |
| 2001 ^(a) | 30 ^(d) | 34 ^(d) | 57 ^(c) | 30 ^(c) |
| Ich würde mich für Abtreibung entscheiden, wenn das Kind CF hat | | | | |
| 2001 ^(a) | 14 | 35 | 45 ^(c) | 29 ^(c) |
| 1994 ^(b) | 23 ^(e) | 42 ^(e) | | |

Kann man in Bezug der Praxis vorgeburtlicher Selektion ebenfalls darauf setzen, dass die Ablehnung der Behinderung nicht die Ablehnung behinderter Personen bedeutet? Diese Praxis korrigiert ja nicht die Eigenschaft der Behinderung, sondern schließt die Geburt des behinderten Lebens aus.¹ Gleichwohl kann auch in diesem Fall zwischen der Ablehnung der Behinderung und der Ablehnung der behinderten Menschen unterschieden werden. Den Beleg liefern die Behinderten selbst und ihre Eltern. Diese Gruppen können schlechterdings nicht im Verdacht stehen, die behinderten Menschen als Person abzulehnen. Trotzdem treten sie zu einem nicht unerheblichen Teil dafür ein, die Optionen der vorgeburtlichen Diagnostik zu nutzen, um die Geburt von (weiteren) Kindern abzuwenden, die von derselben Behinderung betroffen wären.

Die große Mehrheit der Eltern behinderter Kinder und der Behinderten selbst halten die Optionen der Pränataldiagnostik für akzeptabel und würden relativ unbefangen davon Gebrauch machen. In der Untersuchungsgruppe von Henneman et al. gaben 59 % der Eltern (N = 169/288) an, sie hätten Pränataldiagnostik genutzt, wenn sie ihren CF-Trägerstatus gekannt hätten. Bei der Frage der Abtreibung ist das Bild weniger eindeutig. Nur 14 % (N = 22/160) sind sich sicher, dass sie abtreiben lassen würden, um die Geburt eines Kindes, das wie sie behindert ist, abzuwenden. 35 % (N = 57) würden das nicht tun. Aber 51 % (N = 81) haben auf die entsprechende Frage mit „weiß nicht“ geantwortet. Über 60 % der Betroffenen schließen also eine Abtreibung zumindest nicht von vornherein aus.² Entsprechende Abtreibungsbereitschaften bei CF haben Wertz et al. 2002 allgemein bei Patienten der genetischen Beratung gefunden: 64 % in Deutschland (siehe Tabelle 13) - in den USA waren es 52 %.

72 % der von Henneman et al. befragten Eltern, die nach der CF-Diagnose beim ersten Kind ein weiteres Kind erwarteten, machten Gebrauch von der Pränataldiagnostik. In 29 % der Fälle wurde die Schwangerschaft abgebrochen, was bei einem theoretischen Risiko von 25 % für eine 100%ige Abbruchrate spricht (Henneman et al. 2001:8).

¹ Das tut sie im Übrigen auch, wenn die vorgeburtliche Diagnostik vorverlegt wird und nicht mehr Föten oder Embryonen, sondern Ei- und Samenzellen untersucht und selektiert werden. Auch eine solche Diagnostik kann als Verletzung empfunden werden, wenn deren Kern nicht die Tötung vorgeburtlichen Lebens ist, sondern die Auswahl derjenigen, die leben sollen.

² Bei Conway et al. 1994 waren sich 35 % der Patienten (N = 15/43) nicht sicher, ob sie eine Abtreibung vornehmen lassen würden; damit haben 58 % eine Abtreibung nicht grundsätzlich ausgeschlossen.

← * Die überraschend niedrige Zustimmung dürfte auf die Formulierung der Frage zurückzuführen sein, die ein obligatorisches Screeningprogramm nahe legt (Henneman et al. 2001:8).

(a) (Quelle: Henneman et al. 2001. Befragt wurden erwachsene CF-Patienten (N = 287) sowie Eltern von Kindern mit CF (N = 288).)

(b) (Quelle: Conway et al. 1994. Befragt wurden Mütter von Kindern mit CF (N = 79) und CF-Patienten zwischen 15 und 30 Jahren (N = 80).)

(c) Anteil bezogen auf die Gruppe von Eltern, die weitere Kinder nicht ausschließen (N = 97), in Klammern Anteil derjenigen, die Kinder planen (N = 59).

(d) N = 160

(e) Anteil bezogen auf die Gruppe von weiblichen Betroffenen, die Kinder planen (N = 43).

Diese Befunde widersprechen der These, dass die Praxis der vorgeburtlichen Selektion schon als solche behinderte Menschen stigmatisiert und als Person in Frage stellt. Die Entscheidung gegen die Geburt eines behinderten Kindes ist nicht zugleich eine Entscheidung gegen das Existenzrecht behinderter Menschen.

Der deutsche Gesetzgeber hat ein Übriges getan, um zu verhindern, dass die Zulassung der Pränataldiagnostik und des selektiven Schwangerschaftsabbruchs als Signal gelesen werden kann, dass behindertes Leben von Rechts wegen als nicht wünschenswert oder gar als nicht lebenswert gilt. Er hat zuletzt durch die Abschaffung der sog. embryopathischen Indikation unterstrichen, dass nicht die Behinderung des Kindes die Rechtfertigung für einen Schwangerschaftsabbruch ist, sondern die Krise, in die Frauen (und Eltern) geraten können, wenn sie vor Augen haben, dass sie ein behindertes Kind bekommen würden.

Aus der Sicht vieler Behinderter und ihrer Sprecher löst allerdings diese Distanzierung des Gesetzgebers das Problem nicht. Sie befürchten, dass sich mit der Zulassung vorgeburtlicher Selektion Definitionen von lebensunwertem Leben in der Gesellschaft verbreiten und die Solidarität mit behinderten Menschen untergraben wird. Diese Befürchtungen beziehen sich auf die möglichen weiteren Folgen der genetischen Diagnostik.

3.2 Indikatoren für steigende Diskriminierung

Es wird oft davor gewarnt, dass die vorgeburtliche Selektion von Föten oder Embryonen, die Anlagen für genetisch bedingte Krankheiten oder Behinderungen tragen, schwerwiegende negative Folgen für behinderte Menschen haben werde. Es drohe Entsolidarisierung und Stigmatisierung und Diskriminierung durch ein gesellschaftliches Klima, welches suggeriert, chronisch Kranke und Behinderte seien ‚verhinderbar‘ (Graumann 2001:219). Gibt es Anhaltspunkte dafür, dass die Praxis vorgeburtlicher Selektion tatsächlich zu steigender Diskriminierung chronisch kranker und behinderter Menschen führt?

Um diese Frage zu beantworten, benötigt man empirische Indikatoren für steigende Diskriminierung. Dazu genügt es nicht, auf Vorfälle zu verweisen, in denen Behinderte Opfer krimineller Übergriffe werden. Zu Beginn der 90er Jahre haben solche Vorfälle, viele davon mit rechtsradikalem Einschlag, erhebliches Aufsehen erregt. Aber die Fallzahlen sind niedrig und können keinesfalls als Beleg für ein allgemeines „Klima des Hasses gegen Behinderte“ (Antor/Bleidick 1995:278) dienen. Die Vorfälle betreffen eher die kriminellen Randzonen der Gesellschaft.¹

In welchem Umfang behinderte Menschen jenseits dieser Randzonen, also in der Normalität der Gesellschaft, Opfer gewaltsamer Übergriffe werden, ist unklar. In einer Stellungnahme für das Europaparlament zitiert das European Disability Forum (1999) eine nicht näher identifizierte Studie, nach der 21 % der befragten Behinderten berichtet haben, dass sie während der vergangenen 12 Monate von physischer Gewalt betroffen gewesen seien. Man kann davon ausgehen, dass hier ein gravierendes Problem liegt. Aber die Zahlenangabe ist unbrauchbar, da weder die Anzahl und Zusammensetzung der befragten Personen, noch die Art der Übergriffe und Tätermerkmale angegeben werden.

¹ Antor und Bleidick haben für die Jahre 1992-1994 aus Presseberichten 14 schwere Übergriffe (Tätlichkeiten, Bedrohungen oder Beleidigungen) ermittelt (1995: 275). Kritisch zur Rhetorik der „Neuen Behindertenfeindlichkeit“ auch Forster 2000: 414.

Um die Frage zu beantworten, ob die vorgeburtliche Diagnostik die soziale und rechtliche Stellung behinderter Menschen gefährdet, braucht man Indikatoren für steigende Diskriminierung, die gesellschaftsweit aussagekräftig sind. Als solche kommen in Betracht:

- auf der normativen Ebene der Abbau von Rechtspositionen behinderter Menschen
- auf der sozialpolitischen Ebene eine Rücknahme von solidarischen Leistungen
- auf der Ebene der Orientierung der Bevölkerung eine Zunahme ablehnender Einstellungen und Verhaltensweisen.

3.3 Die rechtliche und sozialpolitische Absicherung Behinderter

Man wird sich möglicherweise nicht darüber einigen, in welchem Umfang die gegenwärtige rechtliche und soziale Lage behinderter Menschen in unserer Gesellschaft noch durch „Diskriminierung“, also durch die Vorenthaltung von Rechten und Leistungen, zu kennzeichnen ist. Bei den Behinderten und ihren professionellen und politischen Fürsprechern überwiegt verständlicherweise die Klage über die noch bestehenden Defizite. Diese Klage findet Resonanz bei Politikern und in der Bevölkerung. Eine Eurobarometer-Umfrage von 2001 ergab, dass 97 % der Europäer meinen, es müsse etwas getan werden, um behinderte Menschen besser in die Gesellschaft zu integrieren, 93 % befürworten mehr Investitionen, um die Mobilität Behinderter zu fördern.

Tabelle 25: Europäische Zustimmung zur Förderung (körperlich) Behinderter

| Aussage | Stimme voll und ganz zu % | Stimme eher zu % |
|---|------------------------------|---------------------|
| <i>Es sollte etwas getan werden, um Menschen mit Behinderungen besser in die Gesellschaft einzubeziehen, z. B. indem man ihnen den Zugang zu öffentlichen Einrichtungen erleichtert</i> | 71 | 26 |
| <i>Es sollte mehr Geld dafür ausgegeben werden, räumliche Hindernisse zu beseitigen, die körperlich Behinderten das Leben erschweren.</i> | 61 | 32 |

(Quelle: Europäische Kommission 2001: 71 (Eurobarometer 54.2))

Im Kontext der Pränataldiagnostik könnten die beredten Klagen der Behinderten und ihrer Fürsprecher allerdings entmutigend wirken, was die Möglichkeiten des Zusammenlebens mit einem behinderten Kind angeht. Hier herrscht offenbar eine gewisse Resignation, was sich in der Zustimmung zur folgenden Aussage spiegelt:

Tabelle 26: Kann man hinreichende Unterstützung für das Leben mit einem behinderten Kind erwarten?

| Aussage | Befragte | Zustimmung in % |
|--|-------------------------|-----------------|
| „Unsere Gesellschaft wird Behinderten vermutlich nie angemessene Unterstützung gewähren“ | Schwangere (N = 88) | 76,6 |
| | Bevölkerung (N = 136) | 71,9 |
| | Humangenetik. (N = 140) | 60,6 |

(Quelle: ESLA Studie - Befragung von Schwangeren, Allgemeinbevölkerung (Klinikangestellte) und Humangenetiker in Deutschland (Marteau/Nippert 1992), zitiert nach Horst/Nippert 1994, Tab. 77.)

Tatsächlich hat es in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte in der Behindertenpolitik gegeben. In allen Industrieländern sind die Rechte behinderter (und chronisch kranker) Menschen kontinuierlich ausgebaut und mit steigendem finanziellem und professionellem Aufwand gefördert worden. Die Aufnahme des Diskriminierungsverbots in Artikel 3 des Grundgesetzes (1994) und die Einführung der Pflegeversicherung im Sozialgesetzbuch XI (1995) sind nur zwei Beispiele für diese Entwicklung in Deutschland. Darüber hinaus hat es einen bedeutsamen Wandel der sozialpolitischen Zielsetzung gegeben. Nicht mehr der Schutz und die Versorgung behinderter Menschen steht im Zentrum, sondern deren Autonomie und „Ermächtigung“. Entsprechend ist die Integration in die Gesellschaft das verbindliche Ziel. Behinderte sollen in die Lage versetzt werden, ein unabhängiges Leben „so normal wie möglich“ zu führen. Die Frage, wie das Recht auf Sexualität geistig behinderter Menschen verwirklicht werden kann, beispielsweise durch Gestaltung von Wohnformen, ist nur eine Facette dieser neuen Blickrichtung.

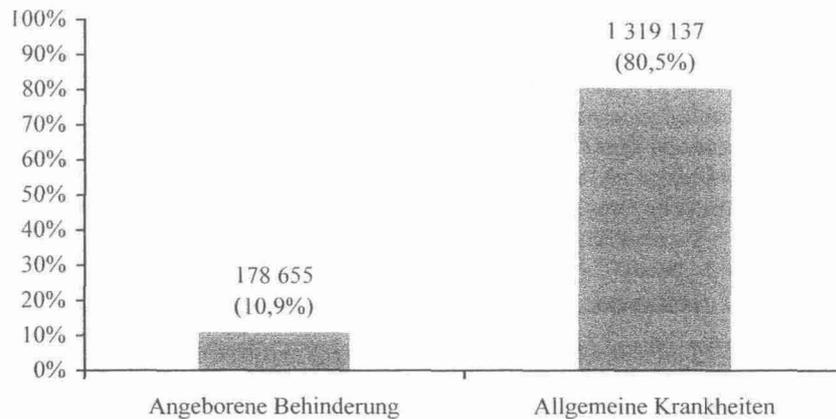
Man kann sicher die bisherige Entwicklung nicht einfach linear fortschreiben. Auch die Behindertenpolitik wird durch die Finanzkrise von Staat und Kommunen Rückschläge erfahren. Und Fehlsteuerungen, die der Integration zuwiderlaufen, sind durchaus denkbar, so etwa wenn aus ökonomischen Gründen Behinderte zunehmend in Heimen „zusammengelegt“ werden. Trotzdem wird man insgesamt konstatieren müssen, dass es in unserer Gesellschaft einen stabilen Trend zu einer Aufwertung der Position behinderter Menschen gibt. Dieser Trend ist institutionell abgesichert durch die Rechtsordnung, durch die politische Programmatik aller Parteien und durch eine etablierte und professionalisierte Sozialbürokratie.¹

Wer argumentiert, dass die Verbreitung vorgeburtlicher Selektion zu steigender Diskriminierung führen werde, muss annehmen, dass der beschriebene Trend zur Aufwertung der Position behinderter Menschen abbrechen oder sich umkehren werde.

Gegen diese Annahme spricht, dass die vorgeburtliche Selektion sich auf Behinderungen bezieht, die selten sind, und von denen, verglichen mit der Gesamtzahl der Behinderten, nur ein kleiner Kreis von Menschen betroffen ist. Die folgenden Schaubilder machen die Zahlenverhältnisse deutlich.

¹ Die Europäische Kommission hat diese Politik zuletzt bekräftigt in ihrer Mitteilung vom 12.05.2000 „Auf dem Wege zu einem Europa ohne Hindernisse für Menschen mit Behinderungen“ und dabei das Ziel vorgegeben, die Behindertenthematik nicht mehr nur in Sonderprogrammen aufzugreifen, sondern sie in alle Politikbereiche zu integrieren (Europäische Kommission 2000: Kom (2000) 284 endgültig).

Abbildung 8: **Schwerbehinderte in Deutschland 1999 nach Ursache der Behinderung in Anzahl und Prozent**



(Quelle: Statistisches Bundesamt (2000), *Sozialleistungen, Fachserie 13, Reihe 5.1: Schwerbehinderte 1999*, S. 44 f. Grad der Behinderung: 100.)

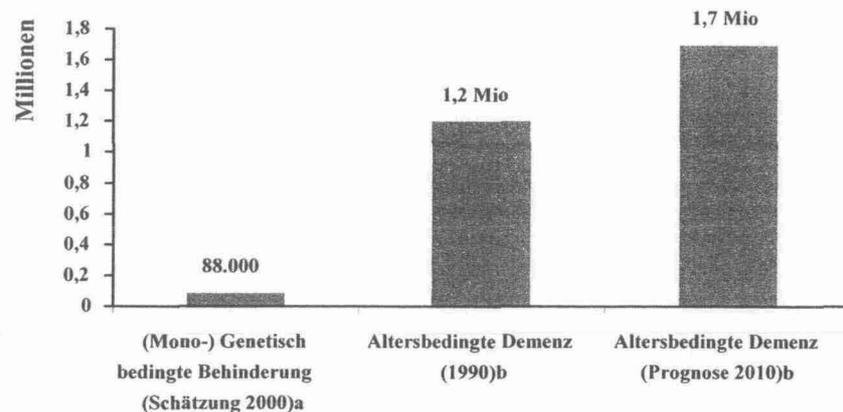
In Deutschland sind gegenwärtig über 1,6 Millionen Fälle schwerer Behinderung (100 % versicherungsrechtlicher Behinderungsgrad) registriert. Nur etwa 10 % dieser Behinderungen zählen als angeboren. Von diesen ist aber nur ein Teil genetisch bedingt, von diesen wiederum nur ein Teil vorgeburtlich diagnostizierbar. Allerdings wird zunehmend deutlich, dass auch bei einem Großteil der allgemeinen Krankheiten genetische Faktoren beteiligt sind (multifaktorielle Verursachung). Das macht jedoch den Zahlenvergleich nicht unsinnig. Multifaktoriell bedingte Erkrankungen sind nicht das Ziel vorgeburtlicher Selektion. Diese beschränkt sich in aller Regel auf Chromosomenanomalien und monogen bedingte Erkrankungen, die nur einen Bruchteil (weit unter 10 %) aller in der Bevölkerung zu Behinderung führenden Krankheitsfälle ausmachen.

Ein ähnliches Bild ergibt sich bei den geistigen Behinderungen. Die Zahl der im engeren Sinne genetisch bedingten geistigen Behinderungen fällt im Verhältnis zur großen (und absehbar steigenden) Zahl altersbedingter Demenzen nicht nennenswert ins Gewicht.

Diese Zahlen zeigen, dass keine noch so perfekte vorgeburtliche Selektion an der Realität behinderten Lebens in der Gesellschaft Nennenswertes ändern kann. Und sie machen deutlich, dass die Normen und Programme der institutionalisierten Behindertenpolitik nicht auf die kleine Gruppe von genetisch bedingt Behinderten zugeschnitten sind, sondern den rechtlichen und sozialen Rahmen für das Leben von weit über einer Million Menschen in Deutschland abgeben.¹ Wer behauptet, dieser Rahmen könnte zusammenbrechen (und einer Million behinderter Menschen könnte die Solidarität aufgekündigt werden), weil in ein- bis zweitausend Fällen Eltern gestattet wird, behinderte Föten abzutreiben bzw. Embryonen nach PND oder PID zu selektieren, übernimmt eine erhebliche Beweislast.

¹ Das Europäische Behindertenforum (European Disability Forum 1999) nimmt in Anspruch, 37 Millionen behinderte Menschen in der Europäischen Union zu vertreten.

Abbildung 9: Fälle von genetisch bedingter geistiger Behinderung und von altersbedingter Demenz in Deutschland



^a Schätzung der durch Chromosomenanomalien und monogen bedingten Behinderungen, ohne multifaktoriell bedingte.¹

^b (Quelle: Bericht der Bundesregierung über die Lage der Behinderten (1998: 106))

3.4 Vorgeburtliche Selektion als Modell für den Umgang mit lebenden Behinderten?

An diesem Punkt sind die Indikatoren zur Entwicklung der Einstellungen und Verhaltensweisen der Bevölkerung heranzuziehen. Alle Dambruchargumente im Zusammenhang der vorgeburtlichen Diagnostik arbeiten mit der Prämisse, dass der gesellschaftliche Umgang mit ungeborenem Leben symbolisch ausstrahlen und auch den Umgang mit geborenem Leben prägen werde. Die Praxis vorgeburtlicher Selektion werde zunächst die Deutungen und Erwartungen der Menschen verändern. Die Erosion der Solidarität beginne gewissermaßen in den Köpfen. Rückwirkungen auf die Politik und Gesetzgebung seien später zu erwarten.

Ist die Ausgangsprämisse plausibel? Muss man befürchten, dass die vorgeburtliche Selektion behinderter Föten und Embryonen gewissermaßen das Modell darstellt, an dem die Gesellschaft lernt, dass man das Lebensrecht behinderter Menschen so ernst nicht zu nehmen braucht?

Wenn es einen Mechanismus gäbe, über den der Umgang mit ungeborenem Leben auf den Umgang mit geborenem Leben zurückwirkt, hätte er sich am ehesten am Testfall der Abtreibung nach Fristenlösung zeigen müssen. Heute hat jede Frau im ersten Trimester praktisch voraussetzungslos

¹ Schätzung auf folgender Grundlage: Nach Thimm (1990: 13) wird unter Bezug auf internationale Vergleiche eine Prävalenzrate (Anteil an der Bevölkerung) von 0,43 % als realistisch zugrunde gelegt. Für 2000 wären das bei 82,2 Mill. Einwohnern etwa 350.000 geistig Behinderte. Nach Zerbin-Rüdin (1990: 24/26) können davon gegenwärtig etwa 22 % als genetisch bedingt klassifiziert werden (Chromosomenanomalien und monogene Leiden). Bei 60 % aller geistigen Behinderungen ist die Ursache unbekannt, jedoch gibt es bei zwei Dritteln davon familiäre Häufungen, was auf erbliche Komponenten hinweist. Das Berliner Memorandum (2001) schätzt die Zahl der geistig Behinderten in Deutschland auf etwa 420.000, danach wären etwa 92.000 durch Chromosomenanomalien oder monogen bedingte Fälle anzunehmen. (<http://www.lebenshilfe.de/fachfragen/Dokumente/BerlinerMemorandum.htm>)

die Wahl, ob sie eine eingetretene Schwangerschaft aufrechterhalten will oder nicht. Als diese Wahlmöglichkeit eingeräumt wurde, gab es ebenfalls dramatische Warnungen: Wenn hingenommen werde, dass man sich ungewollter Kinder vor der Geburt ohne besonderen Grund durch Tötung entledigen könne, werde dies die Bereitschaft, geborene Kinder zu akzeptieren, unterminieren. Eltern würden sich dann bald auch berechtigt fühlen, sich ihrer Kinder auch nach der Geburt zu „entledigen“.

Diese düsteren Erwartungen haben sich nicht bestätigt. Der krassste Indikator dafür, dass Eltern ihre Kinder nicht akzeptieren, ist zweifellos die Kindestötung. Daten (die aus den USA vorliegen) zeigen, dass die Zahl der von Verwandten an Kindern verübten Tötungsdelikte zwar über die Jahre leicht angestiegen ist. Aber die absoluten Zahlen sind zu klein, um von einem Mentalitätswechsel zu sprechen. Der Anteil der Eltern am Täterspektrum ist gleich geblieben.¹

Tabelle 27: Tötung von Kindern durch die Eltern (USA)

| Jahr | Rate pro 100.000 | Opfer unter 1 Jahr (N) | Kindestötung | | |
|------|------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| | | | Anteil ^(a) % | Eltern als Täter | |
| | | | | Opfer unter 5 Jahren (N) | Opfer unter 1 Jahr (N) ^(b) |
| 1976 | 5,3 | 206 | 57,3 | 316 | 113 |
| 1980 | 4,7 | 222 | 54,0 | 305 | 122 |
| 1985 | 3,9 | 206 | 61,8 | 345 | 113 |
| 1990 | 4,6 | 305 | 52,2 | 353 | 168 |
| 1995 | 4,4 | 270 | 52,3 | 374 | 148 |
| 2000 | 3,7 | 265 | 52,3 | 314 | 146 |

^a Anteil der Fälle mit Elterntäterschaft an Kindestötungen mit Opfern unter 5 Jahren.

^b Berechnet als Täteranteil der Eltern (55 %) der Tötungen von Kindern unter 1 Jahr.

(Quelle: U.S. Department of Statistics, Bureau of Justice: Homicides trends in the U.S.: Infanticide, <http://www.ojp.usdoj.gov/bjs/homicide/children.htm>)

Ein aussagekräftiger Indikator ist in diesem Zusammenhang auch die Freigabe zur Adoption. Über sie kann man sich geborener Kinder „entledigen“, ohne mit dem Gesetz in Konflikt zu geraten. Eine sinkende Bereitschaft von Eltern, ihre Kinder zu akzeptieren, sollte sich in steigenden Zahlen der Freigabe zur Adoption im frühen Kindesalter spiegeln. Ein solcher Anstieg ist nicht zu verzeichnen. In Deutschland kamen 1995 auf ein Kind, das zur Adoption vorgemerkt war, 15 Bewerber. In den sechziger Jahren war dieses Verhältnis noch ausgeglichen. Allerdings spiegelt sich in dem Zahlenverhältnis eher die gestiegene Nachfrage als das gesunkene Angebot. Das Angebot hat aber keinesfalls zugenommen. Die Zahl der Adoptionen Minderjähriger schwankte in den letzten

¹ Für Deutschland liegen entsprechende Zahlen nicht vor. Die bis vor einigen Jahren in der Kriminalstatistik ausgewiesenen Kindestötungen durch die Mutter (§ 215 StGB alte Fassung) sind wegen der Sondersituation kurz nach der Geburt kein guter Indikator; ihre Zahl hat kontinuierlich abgenommen. Bei anderen Delikten im Familienkreis, etwa sexuellem Missbrauch oder körperlicher Misshandlung hat die Zahl der registrierten Fälle zwar zugenommen, aber wahrscheinlich deshalb, weil diese Delikte eher angezeigt und verfolgt werden.

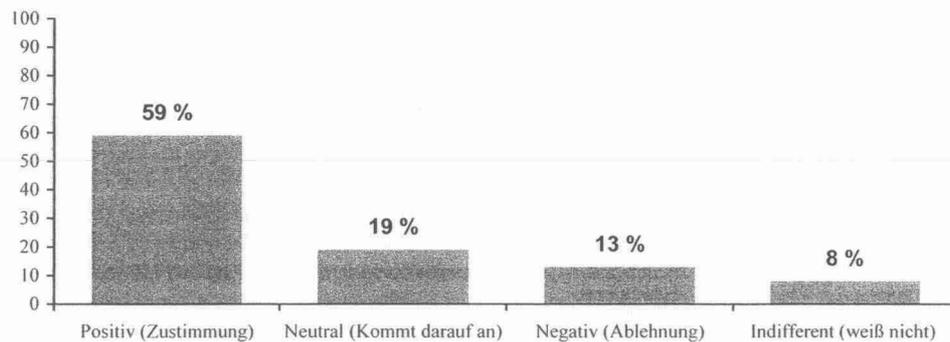
Jahrzehnten zwischen 45 und 55 je 100.000 Minderjähriger, nur 1980 waren es 65 (1960: 46, 1991: 57, 1995: 50). Der Anteil der Adoptierten unter drei Jahren lag konstant bei etwa 30 % (Engstler 2001, Tabelle 49).

Die Zulassung der Abtreibung nach Fristenlösung hat in allen Ländern eine massenhafte legale Praxis der Tötung ungeborenen Lebens zur Folge gehabt, mit mehreren Millionen Fällen in den letzten drei Jahrzehnten allein in Deutschland. Aber es ist nicht erkennbar, dass diese Praxis sich negativ auf die soziale und rechtliche Wertung geborener Kinder ausgewirkt hätte. Dieser Befund spricht dafür, dass der Umgang mit ungeborenem Leben nicht zum Modell für den Umgang mit geborenem Leben wird. Offenbar ist die Geburt eines Menschen nicht nur nach dem Gesetz, sondern auch im Bewusstsein der Bevölkerung so etwas wie eine moralische Wasserscheide. Wer geboren ist, hat uneingeschränkt Anspruch auf Achtung seiner Würde und Schutz seines Lebens und kann nicht Objekt einer Selektion sein.

Allerdings gibt es die Grauzone der schwer behinderten Neugeborenen. Hier stehen nach Umfragen große Teile der Bevölkerung einem „Sterbenlassen“ der betroffenen Kinder positiv bis indifferent gegenüber.

Abbildung 10: **Reaktionen zur Euthanasie („Sterbenlassen“) Neugeborener**

Antworten auf die Frage: „Wenn ein schwerbehindertes Kind geboren wird, wäre es da nicht besser für alle, wenn man dieses Kind sterben lassen würde?“



(Quelle: Wocken 2000: 299, N= 934 Befragte (vermutlich repräsentativ))

Solche Wertungen haben eine lange Geschichte in vielen Gesellschaften. Sie sind weder ein Erbe der Nazizeit, noch eine Auswirkung der Abtreibungspraxis oder der Pränataldiagnostik. Sie dürfen auch nicht mit allgemeiner Behindertenfeindlichkeit gleichgesetzt werden. Man kann nicht aus der Tatsache, dass vorgeburtliche Selektion akzeptiert wird, ableiten, dass auch Selektion nach der Geburt akzeptiert wird. Genauso wenig kann man von Einstellungen gegenüber neugeborenem Leben auf Einstellungen gegenüber lebenden Personen überhaupt schließen. Während sich drei Viertel der Befragten zustimmend bzw. neutral zur Euthanasie („Sterbenlassen“) unmittelbar nach der Geburt äußern, befürwortet niemand die Euthanasie der Betroffenen zu einem späteren Zeitpunkt.

Diese Differenzierung zwischen dem Zeitraum der Geburt und dem späteren Leben findet sich auch in traditionellen Gesellschaften, die bei schwerbehinderten Neugeborenen Infantizid praktizieren, aber zugleich die unter ihnen lebenden Behinderten oft hoch akzeptieren (Cloerkes 1997:109). Vieles spricht dafür, dass es auch für die Wertungen behinderten Lebens in modernen Gesellschaften einen solchen Wendepunkt gibt. „Dieser Wendepunkt wird durch das Kriterium definiert, ob ein Mensch mit Behinderungen schon als lebendige Person auf dieser Welt existiert oder noch nicht. Wenn Behinderte erst einmal da sind, werden sie akzeptiert und in ihrem Lebensrecht geachtet.“ (Wocken 2000:302)¹

3.5 Die Entwicklung von Einstellungen gegenüber Behinderten

Dieser eher beruhigenden Einschätzung stehen jedoch Berichte gegenüber, dass Eltern behinderter Kinder von ihrer Umgebung vorgehalten bekommen, dass man doch heutzutage so ein Kind nicht mehr zur Welt bringen müsse. Sind diese Berichte nicht das Zeichen an der Wand, dass die Perspektiven der vorgeburtlichen Selektion zu Behindertenfeindlichkeit führen wird?

Die Berichte bezeugen schlimme Entgleisungen. Aber sie sind qualitative Daten; sie besagen nichts darüber, wie oft so etwas tatsächlich passiert. Auch stehen ihnen Berichte aus der Praxis der genetischen Beratung und aus Selbsthilfegruppen von Eltern behinderter Kinder entgegen, dass ihnen spontan von ihrer gesellschaftlichen Umgebung Zuspruch und Achtung signalisiert worden sind. Andererseits zeigen quantitative Untersuchungen, dass offenbar ein erheblicher Teil der Bevölkerung geneigt ist, Eltern eine Verantwortung für die Geburt eines behinderten Kindes anzulasten, wenn diese durch vorgeburtliche Diagnostik und selektiven Schwangerschaftsabbruch zu vermeiden gewesen wäre (siehe oben Abschnitt 10.5 Tabelle 20). Allerdings bleiben die Adressaten der Kritik stets die Eltern, die das behinderte Kind in die Welt gesetzt haben. Gibt es Anzeichen dafür, dass die Kritik auf die betroffenen Kinder selber übergreift?

Wie soll man negative Einstellungen gegenüber Behinderten messen? Man wird bei der Definition der Kriterien realistisch sein müssen. Unkenntnis, fehlender Kontakt und falsche Vorstellungen von der Art und Ursache einer Behinderung sind nicht zugleich die Ablehnung der betroffenen Menschen. Dasselbe gilt für die Deutung der Behinderung als Defizit und Verlust, und die Zufriedenheit darüber, selbst nicht behindert zu sein. In diesen Punkten fallen Fremdwahrnehmung und Selbstwahrnehmung der behinderten Menschen auseinander. Das kann nicht dazu führen, die große Mehrheit der Bevölkerung als behindertenfeindlich einzustufen. Mitleid kann man als unangemessen einstufen, aber es ist ebenfalls kein Beleg für negative Einstellung. Schließlich wird man auch Ambivalenzen in der Reaktion auf Behinderte in gewissem Umfang für normal halten müssen. Viele Menschen begegnen Behinderten, vor allem geistig Behinderten, mit einer Mischung von Empathie und Rückzugsbedürfnis. Solche Ambivalenzen waren immer weit verbreitet und haben einer Zunahme an solidarischen Einstellungen nicht im Wege gestanden.

¹ Allerdings besteht die Gefahr, dass Behinderte bei der Zuteilung knapper medizinischer Ressourcen wegen ihrer Behinderung benachteiligt werden, etwa wenn bei Organtransplantation die in Frage kommenden Empfänger nach ihren medizinischen Chancen (Überlebenschancen und möglicherweise Lebensqualität) ausgewählt werden. Diese Auswahl, die im Ergebnis auf ein „Sterbenlassen“ hinauslaufen kann, trifft grundsätzlich auch Nichtbehinderte. Aber es ist die Frage, ob hier die Gleichbehandlung Behinderter wirklich gewährleistet ist, siehe dazu Wolbring 2001: 30 ff.

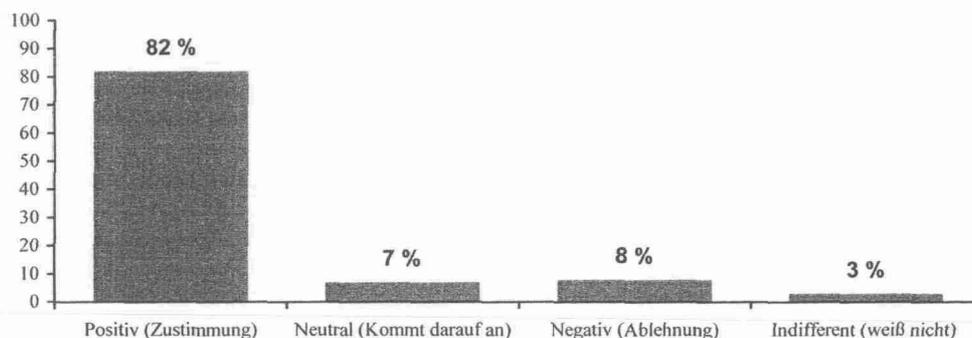
Unstrittige Indikatoren, an denen man ermesen kann, ob sich die Einstellungen gegenüber Behinderten negativ entwickelt haben, sind:

- Befürwortung von Maßnahmen, die der sozialen Integration Behinderter entgegenstehen
- Betonung der Belastung durch Behinderte
- Kontaktvermeidung¹

Die Zustimmung zur sozialen Integration Behinderter ist hoch und hat über die Jahre ständig zugenommen. Über 80 % würden heute ihr eigenes, nicht behindertes Kind in eine integrative Schule schicken, in der auch behinderte Kinder unterrichtet werden.

Abbildung 11: **Reaktionen zur schulischen Integration behinderter Kinder**

Antworten auf die Frage: „Sollten behinderte Kinder in die Grundschule eingeschult werden und mit nicht-behinderten Kindern in der gleichen Klasse oder auch am gleichen Schultisch sitzen?“



(Quelle: Wocken 2000: 296, N= 934 Befragte (vermutlich repräsentativ))

Veränderungen der Einstellungen können nur durch Zeitreihen dokumentiert werden. Eine der wenigen Zeitreihen, die wir hierzu haben, stammt aus Erhebungen von EMNID 1969, 1983 und 2000, in denen repräsentative Stichproben der deutschen Bevölkerung zu Einstellungen gegenüber Kindern mit Trisomie 21 (Down-Syndrom) befragt worden sind.

¹ Vgl. zu den Indikatoren Stangl 1984. Alle nachfolgend dargestellten Befunde sind mit Vorsicht zu interpretieren: Es bleibt meist ungeklärt, was die Befragten vor Augen haben, wenn sie zu „Behinderung“ Stellung nehmen; die Antworten können durch Reaktionstendenzen (Übereinstimmung mit dem sozial Erwünschten) eingefärbt sein, kleine Stichproben (und kleine Untergruppen) lassen keine allgemeinen Aussagen zu, verbale Reaktionen sind noch keine „Einstellungen“. Vgl. auch die methodische Kritik von Cloerkes an den üblichen Einstellungsuntersuchungen 1994: 370 ff.

Tabelle 28: Reaktionen auf Vorschläge, wie man sich einem behinderten Kind gegenüber verhalten sollte. Vorgabe 2000: „bei Neugeborenen, also noch in der Klinik“

| Frage: <i>Wie sollte man sich Ihrer Meinung nach gegenüber einem behinderten Kind verhalten?</i> | Kind mittel-schwer körperlich behindert | | Kind mittel-schwer geistig behindert | | Kind mit Down-Syndrom (Trisomie 21) | | |
|---|---|--------|--------------------------------------|--------|-------------------------------------|--------|-------------------|
| | 1969 % | 1983 % | 1969 % | 1983 % | 1969 % | 1983 % | 2000 % |
| 1. Im Elternhaus belassen, die Eltern belehren, sonst nichts tun | 5 | 18 | 2 | 6 | 2 | 7 | n.e. |
| 2. Im Elternhaus belassen, besondere Fürsorge, später Sonderschule | 38 | 43 | 15 | 31 | 16 | 36 | 70 ^(a) |
| 3. In besonderen Heimen in der Nähe des Elternhauses, viel Kontakt mit den Eltern, aber zugleich Sonderfürsorge | 29 | 21 | 32 | 29 | 30 | 29 | 22 ^(b) |
| 4. In Heimen, Kontakt mit den Eltern, Sondererziehung | 14 | 7 | 24 | 17 | 23 | 13 | 4 ^(c) |
| 5. In Heimen, Sondererziehung, kein Kontakt mit den Eltern | 1 | 2 | 4 | 4 | 3 | 2 | 0 ^(d) |
| 6. Anstaltsunterbringung, intensive Heilfürsorge, Sonderausbildung | 5 | 4 | 11 | 6 | 10 | 6 | n.e. |
| 7. Anstaltsunterbringung, lebenserhaltende Fürsorge und Hilfe | 2 | 1 | 5 | 4 | 7 | 2 | 0 ^(e) |
| 8. Anstaltsunterbringung, keine besonders aufwändigen Vorkehrungen | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | <1 | 0 ^(e) |

In EMNID 2000 sind die zur Auswahl gestellten Vorschläge gegenüber den Vorerhebungen leicht verändert formuliert worden: Die Vorschläge Nr. 1 und 6 wurden gestrichen (= n. e.). Hinzugefügt wurde „Freigabe zur Adoption“ (1 % Zustimmung).

Bei den übrigen Vorschlägen wurde für den Vergleich folgende Zuordnung vorgenommen:

^(a) „individuelle Förderung im Elternhaus“ = Vorschlag Nr. 2

^(b) „individuelle Förderung in besonderen Einrichtungen“ = Vorschlag Nr. 3

^(c) „In ein Heim geben mit Kontakt zum Elternhaus“ ohne Nennung von Fördermaßnahmen = Vorschlag Nr. 4

^(d) „In ein Heim geben ohne Kontakt mit dem Elternhaus“ = Vorschlag Nr. 5

^(e) „In eine Anstalt geben, ohne besondere Fördermaßnahmen“ = Vorschlag Nr. 7 und 8

Ergänzungen zu 100 % = „Sonstiges“ und „Keine Antwort“; Prozentverschiebungen < 3 liegen innerhalb der theoretisch Fehlertoleranzen und sind nicht aussagekräftig.

(Quellen: EMNID 1969 (N = 2.000); EMNID 1983 (N = 2.047); EMNID 2000 (N = 934); siehe Lenzen 1985: 64. Die Untersuchungen sind von Professor Heinrich Lenzen als Direktor des Instituts für Heilpädagogik an der Universität Köln in Auftrag gegeben worden. Wir danken Herrn Lenzen für die Überlassung der Daten.)

Die Daten zeigen, dass Vorschläge, die darauf hinauslaufen, geistig Behinderte aus der Gesellschaft auszuschließen und sie billig und möglichst unsichtbar zu „verwahren“, immer weniger Resonanz finden. Der Anteil derjenigen, die für Kinder mit Down-Syndrom einfache Anstaltsunterbringung ohne besonderen Aufwand befürworten (Nr. 7 und 8), ist zwischen 1969 und 2000 von 9 auf 0 % gefallen. Gleichzeitig stieg der Anteil der Befürworter besonderer individueller Fördermaßnahmen (Nr. 2-6) von 82 auf 92 %. Wenn man „Sondererziehung“ (Vorschläge 4 und 5) nicht mit individueller Förderung gleichsetzen darf, fällt der Anstieg noch deutlicher aus. Vor allem aber hielten es 1969 nur 18 % für richtig, die betroffenen Kinder im Elternhaus zu betreuen (Nr. 1 und 2), 2000 waren es 70 % (1983: 43 %). Dies darf als Bekenntnis dazu gelesen werden, dass die betroffenen Kinder so „normal wie möglich“ leben können sollen.

Man kann von einer deutlichen Zunahme der Akzeptanz der betroffenen Kinder sprechen. Diese Entwicklung ist vor allem auch deshalb von Bedeutung, weil parallel dazu die vorgeburtliche Selektion von Föten mit Down-Syndrom ständig zugenommen hat und überwiegend als gerechtfertigt akzeptiert worden ist. Diese Parallelität belegt, dass Selektion vor der Geburt und Diskriminierung nach der Geburt unabhängige Phänomene sind, und das eine nicht das andere nach sich zieht. Sie belegt, dass auch in der Bevölkerung die *Ablehnung der Behinderung*, die sich in den hohen Abtreibungsraten nach pränatalem Befund spiegelt, tatsächlich nicht die *Ablehnung behinderter Menschen* bedeutet.

3.6 Sozial erwünschte Antworten?

Angesichts solcher Befunde und der in modernen Gesellschaften demonstrativ behindertenfreundlichen politischen und rechtlichen Programmatik könnte man an der Behauptung, dass die Behindertenfeindlichkeit zunehme, nur festhalten, wenn man davon ausgeht, dass die Umfragen überwiegend nur die sozial erwünschten Antworten, nicht aber die wahren Meinungen zu Tage fördern, und dass es in der Bevölkerung gewissermaßen unter der Lackschicht der offiziellen Kultur und Programmatik ein verbreitetes Ressentiment gegenüber behinderten Menschen gibt.

Wenn diese Prämisse zuträfe, müssten „Behinderte“ als ein heikles Thema gelten, bei dem man sich in der Öffentlichkeit tunlichst an Meinungen halten sollte, die als „politisch korrekt“ gelten, anstatt offen zu sagen, was man denkt. Tatsächlich ist diese Einschätzung jedoch sehr wenig verbreitet. In einer repräsentativen Befragung von Allensbach gaben 1996 nur 11 % an, dass man sich mit Äußerungen zu Behinderten leicht den Mund verbrennen könne, bei Asylbewerbern waren das 61 %, bei Juden 52 %, und sogar bei der PDS noch 18 % (Allensbach 1997: 792). Dieser Indikator gibt keinen Anlass zu vermuten, dass sich unter der Decke offizieller Integrationsprogrammatik Ressentiments gegenüber Behinderten in der Gesellschaft ausgebreitet haben.

Tabelle 29: Heikle Themen (Deutsche Bevölkerung, Repräsentative Stichprobe 1996)

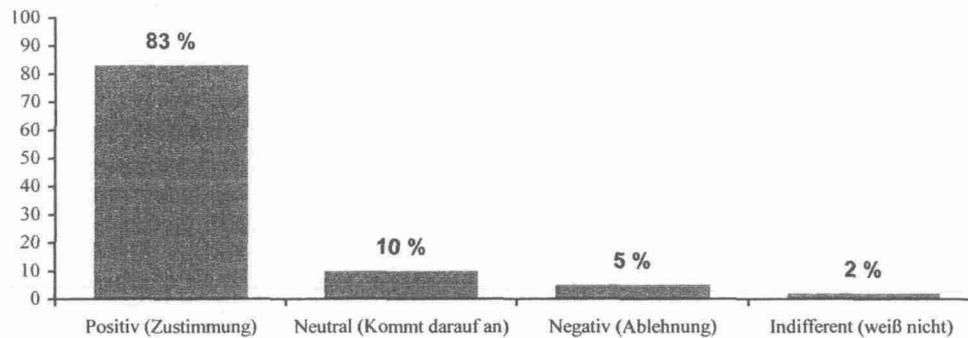
| Aussage | Zustimmung (%) |
|--|----------------|
| <i>Man kann sich leicht den Mund verbrennen wenn man spricht über:</i> | |
| Asylanten | 61 |
| Juden | 52 |
| Hitler/das Dritte Reich | 51 |
| Aussiedler | 51 |
| Neonazis | 47 |
| Türken | 41 |
| Homosexuelle | 29 |
| die Republikaner | 28 |
| Moslems, den Islam | 27 |
| Arbeitslose | 24 |
| Vaterlandsliebe/Patriotismus | 22 |
| die PDS | 18 |
| Behinderte | 16 |
| die Bundeswehr/über Soldaten | 15 |
| Armut | 14 |
| Frauenbewegung/Emanzipation | 14 |
| Den Bürgermeister hier vor Ort | 12 |
| Keines dieser Themen ist heikel | 14 |

(Quelle: Allensbach 1997:792)

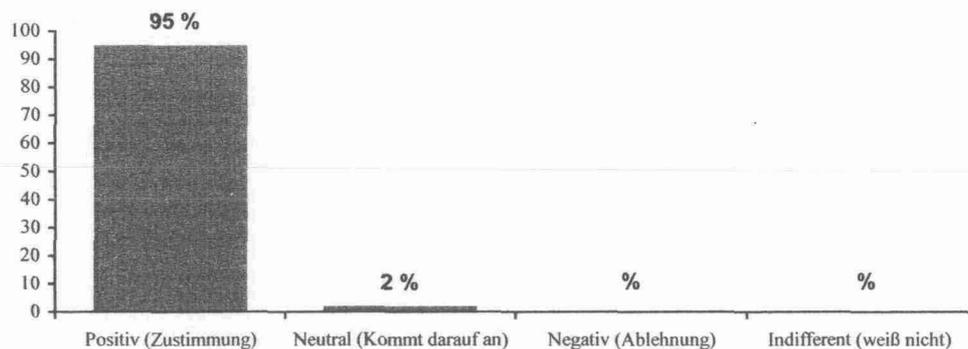
Die Datenlage spricht im Gegenteil eher dafür, dass der zunehmenden politischen und rechtlichen Integration der Behinderten in die Gesellschaft eine gewachsene Bereitschaft der Bevölkerung entspricht (zugrunde liegt/folgt), mit Behinderten zusammenzuleben. Nach einer neueren Umfrage haben über 90 % nichts gegen eine Nachbarschaft mit Behinderten und über 80 % nichts gegen die gemeinsame Anwesenheit mit geistig Behinderten im Urlaubshotel einzuwenden.

Abbildung 12: **Bereitschaft zum Zusammenleben mit Behinderten**

„Urlaubsfrage“ (Geistig Behinderte wohnen im gleichen Urlaubshotel; tagtägliche Begegnungen sind unausweichlich, im Fahrstuhl, im Restaurant, am Swimmingpool)



„Nachbarschaftsfrage“ (Der Behinderte wohnt in der Nachbarschaft, man trifft ihn im Supermarkt oder an der Bushaltestelle)*



* Die Frage bezieht sich allgemein auf „Behinderte“. Die meisten Befragten dürften den Rollstuhlfahrer vor Augen gehabt haben (Wocken 2000: 295).

(Quelle: Wocken 2000: 296, N= 934 Befragte (vermutlich repräsentativ))

Im Lichte dieser Befunde fragt sich, ob die viel zitierten und kritisierten Gerichtsurteile, die in den neunziger Jahren „gegen“ Behinderte ergangen sind, wirklich als Ausdruck wachsender Behinder-tenfeindlichkeit gedeutet werden dürfen. So wurde etwa in dem Flensburger Urteil von 1992 einem Reisenden Schadensersatz zugesprochen, weil sich in dem gebuchten Ferienhotel unangekündigt auch eine Gruppe geistig Behinderter aufhielt. In dem Kölner Urteil von 1998 wurde der Aufent-halt geistig Behinderter auf der Terrasse zeitlich begrenzt, weil die Nachbarn sich gestört fühlten. Diese Urteile haben Interessenkonflikte zwischen Behinderten und Nicht-Behinderten entschieden.

Ob die Lösungen akzeptabel sind, kann man fragen. Dass es Interessenkonflikte überhaupt gibt, ist aber noch kein Zeichen von Behindertenfeindlichkeit. Es zeigt zunächst einmal eines, nämlich, dass die Behinderten wirklich in der Mitte der Gesellschaft angekommen sind.¹ Wenn man den Umfragedaten trauen darf, würden die meisten Menschen bei den fraglichen Konflikten stärker als die Gerichte zugunsten der Behinderten entscheiden. Realistischerweise wird man hinzufügen müssen: solange sie als Beobachter des Konflikts urteilen und nicht als Betroffene. Man wird bei diesen Fragen mit einem erheblichen Anteil sozial erwünschter Antworten rechnen müssen.

Insgesamt ergeben die verfügbaren Daten auch auf der Einstellungsebene keine Anhaltspunkte dafür, dass durch die Praxis der vorgeburtlichen Selektion die Solidarität mit behinderten Menschen untergraben und der Verbreitung von Behindertenfeindlichkeit Vorschub geleistet werden könnte.

3.7 Beweislasten bei Ungewissheit über die Folgen

Die Befürchtung, die Pränataldiagnostik werde die Rechte der Behinderten in Frage stellen, findet keine Stütze in den empirischen Befunden. Aber sie kann durch diese Befunde, streng genommen, auch nicht widerlegt werden. Soziale Prozesse sind komplex und häufig nicht-linear. Mit qualitativen Sprüngen der Entwicklung muss gerechnet werden. Prognosen, die beobachtbare Trends in die Zukunft verlängern, sind nicht unbedingt verlässlich. Was in der Gesellschaft möglich ist, kann nicht mit naturgesetzlicher Präzision abgeleitet werden und bleibt letztlich offen.

Kann man aus dieser Offenheit Regulierungskonsequenzen ableiten - etwa ein Verbot der vorgeburtlichen Selektion, um möglichen Fehlentwicklungen auf jeden Fall auszuschließen? Das hängt davon ab, wie man die Beweislasten für die Ungewissheit der möglichen gesellschaftlichen Folgen verteilt.

Hans Jonas (1979) plädiert in diesem Zusammenhang für eine „Heuristik der Furcht“, die eine vollständige Umkehr der Beweislast bedeutet. Bei technischen Eingriffen, die alle gewohnten Grenzen menschlicher Verfügungsgewalt sprengen, soll grundsätzlich der ungünstigsten denkbaren Folgenprognose Vorrang eingeräumt werden. Wer den Eingriff dennoch zulassen will, soll die Folgenprognose widerlegen müssen. Diese Heuristik wird in aller Regel auf ein unbedingtes Verbot des Eingriffs hinauslaufen.

Das deutsche Verfassungsrecht ist einen anderen Weg gegangen. Es legt die Beweislast denjenigen auf, die sich auf die negativen Folgen berufen. Ein Verbot der Pränataldiagnostik zum Schutz Behinderter muss als Eingriff in verbürgte Freiheitsrechte der betroffenen Frauen und Eltern gerechtfertigt werden. Es kann nach dem Prinzip der Verhältnismäßigkeit nur zulässig sein, wenn es das geeignete, notwendige und zumutbare Mittel ist, um schädliche Folgen von den Behinderten abzuwehren. Dabei kann es unter dem Gesichtspunkt der Vorsorge vertretbar sein, Schutzmaßnahmen schon dann zu verfügen, wenn die schädlichen Folgen zwar nicht bewiesen, aber doch hinreichend

¹ Das Kölner Urteil (abgedruckt in: Behindertenrecht 1998: 71) ist in der Presse als Skandal gebrandmarkt worden. Zur gesellschaftlichen Normalität behinderten Lebens gehört jedoch (so zu Recht Kraus 1998: 59), dass solche Interessenkonflikte nicht nach heilpädagogischen Kriterien zu entscheiden sind, sondern nach den üblichen zivilrechtlichen Abwägungen. Dabei ist das Oberlandesgericht schon von einem aus dem Diskriminierungsverbot des Grundgesetzes abzuleitenden erhöhten Toleranzgebot ausgegangen. Wanke (selbst behindert) bestätigt dem Gericht denn auch eine „untadelige Gratwanderung“ (1998: 65). Die vom Landschaftsverband Rheinland gegen das Urteil eingelegte Verfassungsbeschwerde griff denn auch nicht die vom Gericht zugrunde gelegten Abwägungsprinzipien an, sondern die Tatsachenfeststellungen. Die Beschwerde wurde aus formalen Gründen nicht angenommen (Behindertenrecht 1998: 126)

plausibel gemacht werden können. Aber empirischer, objektiver Anhaltspunkte, die belegen, dass die befürchteten Folgen wahrscheinlich sind, bedarf es in jedem Fall. Die bloße Ungewissheit über die möglichen Folgen, die im Übrigen ein unaufhebbares Merkmal allen menschlichen Handelns ist, reicht zur Begründung nicht aus.

Darüber hinaus wäre zu prüfen, ob das Verbot ein notwendiges und zumutbares Mittel wäre. Das Verbot würde im Ergebnis schwangere Frauen zwingen, behinderte Föten notfalls auch gegen ihren Willen auszutragen. Ob dieser Zwang gerechtfertigt wäre, wenn es klare Anhaltspunkte dafür gäbe, dass die Praxis vorgeburtlicher Auslese tatsächlich die Rechte und Lebensperspektiven behinderter Menschen bedroht, kann offen bleiben. Jedenfalls wäre auch dann zuerst zu prüfen, ob die Behinderten nicht geschützt werden können, ohne den Frauen einen solchen Zwang aufzuerlegen. Wenn es aber nicht einmal Anhaltspunkte dafür gibt, dass von der Zulassung der PND eine wirkliche Gefahr ausgeht, sondern lediglich gilt, dass man eine Gefahr auch nicht mit Sicherheit ausschließen kann, dürfte die Grenze der Zumutbarkeit erreicht sein.

3.8 Das Argument der „Nazizeit“

In der öffentlichen Auseinandersetzung wird oft auf die Ermordung behinderter Menschen durch das nationalsozialistische Regime verwiesen, um die möglicherweise verheerenden Folgen vorgeburtlicher Selektion für das Lebensrecht behinderter Menschen zu illustrieren. Gerade die deutsche Geschichte zeige, wie dramatisch eine Gesellschaft entgleisen könne. Aber kann man annehmen, diese Entgleisung werde wahrscheinlich, wenn vorgeburtliche Diagnostik und Selektion zugelassen würden? Fehlentwicklungen wie zur Nazizeit setzen voraus, dass die demokratische Kultur und die freiheitsverbürgenden Institutionen des Rechtsstaates (Grundrechtsgarantien, Gewaltenteilung, politische Öffentlichkeit) zerfallen sind. Ein solcher Zerfall könnte sich wiederholen, aber er hätte dann sicher andere Ursachen als die Zulassung der Pränataldiagnostik. Und falls die Gesellschaft auf ihn zusteuert, könnte er nur durch die Verteidigung von Demokratie und Rechtsstaat aufgehalten werden, aber jedenfalls nicht durch ein Verbot der Pränataldiagnostik.

Literatur, Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Literatur

- Achermann S., Marie Claude Addor, Albert Schinzel (2000): Der Anteil pränatal erfasster Fälle von ausgewählten Fehlbildungen in der EUROCAT- Studie, in: Schweizer Medizinische Wochenschrift, Vol. 130, S. 1326-1331. http://www.smw.ch/pdf/2000_38/2000-38-083.pdf.
- Advisory Committee for Genetic Testing (1997): Code of practice and guidance on human genetic testing services supplied direct to the public. London.
<http://www.doh.gov.uk/pub/docs/doh/hgts.pdf>
- Allensbach (1997): Politisches Leben, in: Elisabeth Noelle-Neumann, Renate Köcher (Hrsg.), Allensbacher Jahrbuch der Demoskopie 1993-1997, München: K. G. Saur, S. 792.
- Antor, Georg, Ulrich Bleidick (1995): Recht auf Leben – Recht auf Bildung. Aktuelle Fragen der Behindertenpädagogik, Heidelberg: Edition Schindele.
- Bartram Claus R., Jan P. Beckmann, Friedrich Breyer, Georg H. Fey, Christa Fonatsch., Bernhard Irrgang, Jochen Taupitz, Felix Thiele, Klaus-M. Seel (2000): Humangenetische Diagnostik, Wissenschaftliche Grundlagen und gesellschaftliche Konsequenzen. Schriftenreihe der Europäischen Akademie zur Erforschung von Folgen wissenschaftlich-technischer Entwicklung, Band 7, Berlin, Heidelberg: Springer, S. 56
- Beazoglou, Tryon; Dennis Heffley, John Kyriopoulos, Anthony Vintzileos, Peter Benn (1998): Economic Evaluation of Prenatal Screening for Down Syndrome in the U.S.A, in: Prenatal Diagnosis, 18:1241-1252.
- Becker, Rolf Heinrich (2002): Präimplantations- versus Pränataldiagnostik – Praxis der Pränataldiagnostik, in: Jürgen Hammerstein (Hrsg.): Reproduktionsmedizin – Umstrittene Grenzziehung, Zeitschrift für ärztliche Fortbildungs- und Qualitätssicherung, Vol. 96, Heft 6-7: 409-412.
- Berliner Memorandum (2001): Kontaktgesprächsverbände – Fachtagung „Familien mit behinderten Angehörigen – Lebenswelten – Bedarfe – Anforderungen“, 17. – 19. 10. 2001, Berlin-Schöneberg. <http://www.lebenshilfe.de/Fachfragen/Dokumente/BerlinerMemorandum.htm>
- Binkert, Franz, Michael Mutter, Albert Schnitzel (1999): Beeinflusst die vorgeburtliche Diagnostik die Häufigkeit von Neugeborenen mit Down-Syndrom? in: Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik, Bulletin Nr. 41.
<http://www.hospvd.ch/public/chuv/genmol/ssgm/bull/article/ssgm41d-5.htm>

- Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung (1998): Die Lage der Behinderten und die Entwicklung der Rehabilitation, Bonn. <http://www.bma.de/download/broschueren/a125.pdf>.
- Chard, Tim; MCM. Macintosh (1995): Screening for Down's syndrome, in: *Journal of Perinatal Medicine*, No. 23: 421-436.
- Cloerkes, Günther (1994): Einstellung und Verhalten gegenüber Körperbehinderten, Berlin: Marhold Verlagsbuchhandlung, 3. Auflage, S. 370 ff.
- Cloerkes, Günther (1997): *Soziologie der Behinderten*, Heidelberg: Winter, S. 109
- Conway, Steven P., K. Allenby, M.N. Pond (1994): Patient and Parental Attitudes Toward Genetic Screening and its Implications at an Adult Fibrosis Centre, in: *Clinical Genetics* Vol. 45: 308-312.
- Deutscher Bundestag (2002): Schlussbericht der Enquete-Kommission „Recht und Ethik der modernen Medizin“, Drucksache 14/9020 vom 14.05.2002. <http://dip.bundestag.de/btd/14/090/1409020.pdf>
- EMNID (1969, 1983, 2000): Image von Menschen mit Down-Syndrom, Bielefeld.
- Engstler, Heribert (2001): Die Familie im Spiegel der amtlichen Statistik. Lebensformen, Familienstrukturen, wirtschaftliche Situation der Familien und familiendemografische Entwicklung in Deutschland.
- ESHRE PGD Consortium Steering Committee (2002): ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis Consortium: data collection III (May 2001) in: *Human Reproduction*, Vol. 17, No.1: 233-246.
- Europäische Kommission (2001): Europäer und das Thema Behinderung, Eurobarometer 54.2, Soziale Sicherheit & soziale Integration, Brüssel. http://europa.eu.int/comm/public_opinion/archives/eb/ebs_149_de.pdf.
- Europäische Kommission (2000): Auf dem Weg zu einem Europa ohne Hindernisse für Menschen mit Behinderung. Mitteilung der Kommission an den Rat, das Europäische Parlament, den Wirtschafts- und Sozialausschuss und den Ausschuss der Regionen, KOM (2000) 284 endgültig, Brüssel. http://europa.eu.int/comm/employment_social/equ_opp/com284f/com_284f_de.pdf.
- Europäisches Parlament (1998): Molekulargenetische Tests als In-vitro-Diagnostika, in: *Direktive 98/79/EG* vom 07. 12. 1998.
- European Disability Forum (1999): Report on Violence and Discrimination against disabled people, Doc EDF 99/5 EN, S. 6. <http://www.edf-feph.org/en/publications/publi/publi.htm>
- Forster, Rudolf (2000): „Neue Behindertenbefindlichkeit“ und rechtsradikale Gewalt gegen Behinderte – Versuch einer differenzierten Betrachtung, *BP* 39: 405-421.
- Gerhart, Kenneth A., Jane Koziol-McLain, Steven R. Lowenstein, Gale G. Whiteneck (1994): Quality of Life Following Spinal Cord Injury: Knowledge and Attitudes of Emergency Care Providers, in: *Annals of Emergency Medicine*, Vol. 23, 4: 807-812.
- Graumann, Sigrid (2001): Weibliche Selbstbestimmung und die Angebote der Fortpflanzungsmedizin, in: *Beiträge zur Feministischen Theorie und Praxis*, Heft 59: 131-137.
- Glazier Anne M., Joseph H. Nadeau, Timothy J. Aitman (2002): Finding Genes that Underlie Complex Traits, in: *Science*, Vol. 298: 2345-2349.
- Habermas, Jürgen (2001): Die Zukunft der menschlichen Natur: auf dem Weg zu einer liberalen Eugenik? Frankfurt am Main: Suhrkamp.

- Hayes, A., T. Costa, C. Scriver and B. Childs (1985): The effect of Mendelian Disease on Human Health. II: Response to Treatment, in: *Am. J. Med. Genet.* 21: 243-255.
- Henneman, Lidewij, Inge Bramsen, Theo A. M. van Os, Ilona E. W. Reuling, Harry G. M. Heyerman, Han van der Laag, Henk M. van der Ploeg, Leo P. ten Kate (2001): Attitudes towards reproductive issues and carrier testing among adult patients and parents of children with cystic fibrosis (CF) in: *Prenatal Diagnosis*, Vol. 21: 1-9.
- Horst, Jürgen; Irmgard Nippert (1994): *Anwendungsproblematik der pränatalen Diagnose aus Sicht von Beratern und Beratern – unter besonderer Berücksichtigung der derzeitigen und zukünftig möglichen Nutzung der Genomanalyse.* Deutscher Bundestag, TAB-Hintergrundpapier Nr. 2.
- Jäger, Marc (1998): Wertigkeit der sonographischen Fehlbildungsdiagnostik in der 21. - 24. Schwangerschaftswoche. Auswertung von 3.145 Schwangerschaften, Dissertation an der Freien Universität Berlin, Signatur: 88/98/60316 (4).
- Jonas, Hans (1979): *Das Prinzip Verantwortung. Versuch einer Ethik für die technologische Zivilisation.* Frankfurt am Main: Insel.
- Kraus, Rudolf (1998): Das „Behindertenurteil“ des Oberlandesgerichts Köln vom 08.01.1998, in: *Behindertenrecht*: 53-60.
- Lenzen, Heinrich (1985): Das Image von behinderten Kindern bei der Bevölkerung der Bundesrepublik, in: *Heilpädagogische Forschung*, 12. Jg., Heft 1: 43-72.
- Mansfield, Caroline, Suellen Hopfer, Theresa M. Marteau (1999): Termination Rates After Prenatal Diagnosis of Down Syndrome, Spina Bifida, Anencephaly, and Turner and Klinefelter Syndromes: A Systematic Literature Review, in: *Prenatal Diagnosis* Vol. 19: 808-812.
- Marteau, Theresa M., Harriet Drake, Margaret Reid, Maria Feijoo, Maria Soares, Irmgard Nippert, Peter Nippert, Martin Bobrow (1999): Counselling Following Diagnosis of Fetal Abnormality: A Comparison Between German, Portuguese and UK Genetics, in: *European Journal of Human Genetics* Vol. 2: 96-102.
- Marteau, Theresa M., Irmgard Nippert (1992): *Attitudes of Consumers and Health Professionals Towards Prenatal Screening and People with Disabilities.* Hound Mills: Nature Publishing Group.
- Nationaler Ethikrat (2003): *Stellungnahme Genetische Diagnostik vor und während der Schwangerschaft*, Berlin.
http://www.ethikrat.org/stellungnahmen/diagnostik/Stellungnahme_Genetische_Diagnostik.pdf
- Nippert, Irmgard (2001): Was kann aus der bisherigen Entwicklung der Pränataldiagnostik für die Entwicklung von Qualitätsstandards für die Einführung neuer Verfahren wie der Präimplantationsdiagnostik gelernt werden? in: Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg.): *Fortpflanzungsmedizin in Deutschland*, Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit, Bd. 132, Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft, S. 293-321.
- Nippert, Irmgard (2000): Vorhandenes Bedürfnis oder induzierter Bedarf an genetischen Testangeboten? in: Jörg Schmidtke (Hrsg.): *Guter Rat ist teuer. Was kostet die Humangenetik, was nutzt sie?* München/Jena: Urban & Fischer Verlag, S. 126-149
- Nippert, Irmgard (1999): Entwicklung der pränatalen Diagnostik, in: Gabriele Pichlhofer (Hrsg.): *Grenzverschiebungen. Politische und ethische Aspekte der Fortpflanzungsmedizin.* Frankfurt am Main: Mabuse Verlag, S. 63-80.

- Nippert, Irmgard (1994): Frauen und Pränataldiagnostik. Gesellschaftliche Diskussionsansätze und vorläufige Ergebnisse einer empirischen Untersuchung, in: Therese Neuer-Miebach, Rudi Tarneden (Hrsg.): Vom Recht auf Anderssein. Anfragen an pränatale Diagnostik und humangenetische Beratung, Düsseldorf: Verlag Selbstbestimmtes Leben, S. 71-78.
- Nuffield Council on Bioethics (2002): The Ethics of Patenting DNA, A Discussion Paper. London. <http://www.nuffieldbioethics.org/filelibrary/pdf/theethicsofpatentingdna.pdf>.
- OECD (2002): Genetic Inventions, Intellectual Property Rights and Licensing Practices. Evidence and Policies, Paris: OECD-Publications.
- Pescia, Graciano, Marie Claude Addor (2000): La trisomie 21 et son dépistage prénatal dans le canton de Vaud (1980-1996)., in: Schweizerische Medizinische Wochenschrift, Vol. 130: 1332-1338.
- Rowley, Peter T., Starlene Loader, Robert M. Kaplan (1988): Prenatal Screening for Cystic Fibrosis Carriers: An Economic Evaluation, in: American Journal of Human Genetics, Vol. 63: 1160-1174.
- Schlüter, Martina (1998): Pränataldiagnostik und ihre Auswirkungen auf Behinderungen im gesellschaftlichen Kontext, in: Zeitschrift für Heilpädagogik 1998: 114-116
- Schmidtke, Jörg (2002): Vererbung und Ererbtes. Ein humangenetischer Ratgeber. Chemnitz: Verlag der GUC.
- Sperling, Karl, Heidemarie Neitzel (2000): Chromosomopathien, in: Detlev Ganten, Klaus Ruckpaul (Hrsg.): Monogen bedingte Erbkrankheiten. Handbuch der Molekularen Medizin, Bd. 7, Berlin, Heidelberg: Springer, S. 43-77.
- Stangl, Werner (1984): Die Einstellungsstruktur gegenüber Behinderten, in: Heilpädagogische Forschung, Bd. XI, Heft 2: 207-220.
- Statistisches Bundesamt (2000): Sozialleistungen, Fachserie 13/Reihe 5.1: Schwerbehinderte 1999, Wiesbaden.
- Statistisches Bundesamt (2001): Gesundheitswesen. Fachserie 12/Reihe 3: Schwangerschaftsabbrüche.
- Stiller, Ruth, Renate Huch, Albert Huch, Roland Zimmermann (2001): Qualität der pränatalen sonographischen Diagnostik – Vergleich sonographisch erfasster Fehlbildungen mit dem tatsächlichen fetalen Outcome in der Schweiz, in: Ultraschall in der Medizin, Vol.22: 225-230.
- Stolz, Gabriela, Awi Wiesel, Klaus Schaefer, Annette Queisser-Luft (2000): Antenatal detection rate of chromosomal aberrations in a study population of 31.151 newborns and fetus from 1990-1998. Universitätskinderklinik Mainz
- Thimm, Walter (1990): Epidemiologie und soziokulturelle Faktoren, in: Gerhard Neuhäuser, Hans-Christoph Steinhausen (Hrsg.): Geistige Behinderung. Grundlagen, Klinische Syndrome, Behandlung und Rehabilitation. Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer, S. 9-23.
- Treacy E.; B. Childs, Charles R. Scriver (1995): Response to Treatment in Hereditary Metabolic Disease: 1993 Survey and 10-Year Comparison, in: American Journal of Human Genetics, Vol. 56: S. 359-367.
- Wanke, Kurt (1998): „Redeverbote“ für Behinderte? in: Behindertenrecht 1998: 65-66.
- Wertz, Dorothy C.; Bartha Maria Knoppers (2002): Serious Genetic Disorders: Can or Should They Be Defined? in: American Journal of Medical Genetics, Vol. 108: 29-35.

- Wertz, Dorothy C.; Segolene Ayme, Irmgard Nippert, Gerhard Wolff (i. E.): Attitudes Toward Abortion for Fetal Conditions: Professional, Patient and Public Views. In: American Journal of Public Health.
- Wilken, Etta (2002): Pränatale Diagnostik und Häufigkeit des Down-Syndroms, in: Frühförderung Interdisziplinär, Zeitschrift für Praxis und Theorie der frühen Hilfe für behinderte und entwicklungsauffällige Kinder, Heft 4: 157-162.
- Wilken, Udo (1993): Diskriminierung behinderter Menschen in der Reiserechtsprechung, in: Berichte, Zeitschrift für Heilpädagogik 2/1993: 114-116.
- Wocken, Hans (2000): Der Zeitgeist: Behindertenfeindlich? Einstellungen zu Behinderten zur Jahrtausendwende, in: Friedrich Albert, Andreas Hinz, Vera Moser (Hrsg.): Perspektiven der Sonderpädagogik, Neuwied: Luchterhand, S. 263-306.
- Wolbring, Gregor (2001): Folgen der Anwendung genetischer Diagnostik für behinderte Menschen. Gutachten im Auftrag der Enquete-Kommission des Deutschen Bundestages „Recht und Ethik der Modernen Medizin“, Universität Calgary/Kanada.
http://www.bundestag.de/gremien/medi/medi_gut_wol.pdf.
- Zerbin-Rüdin, Edith (1990): Genetische und biologische Faktoren, in: Gerhard Neuhäuser, Hans-Christoph Steinhausen (Hrsg.): Geistige Behinderung. Grundlagen, Klinische Syndrome, Behandlung und Rehabilitation. Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer, S. 24-34.

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Verzeichnis der Abbildungen:

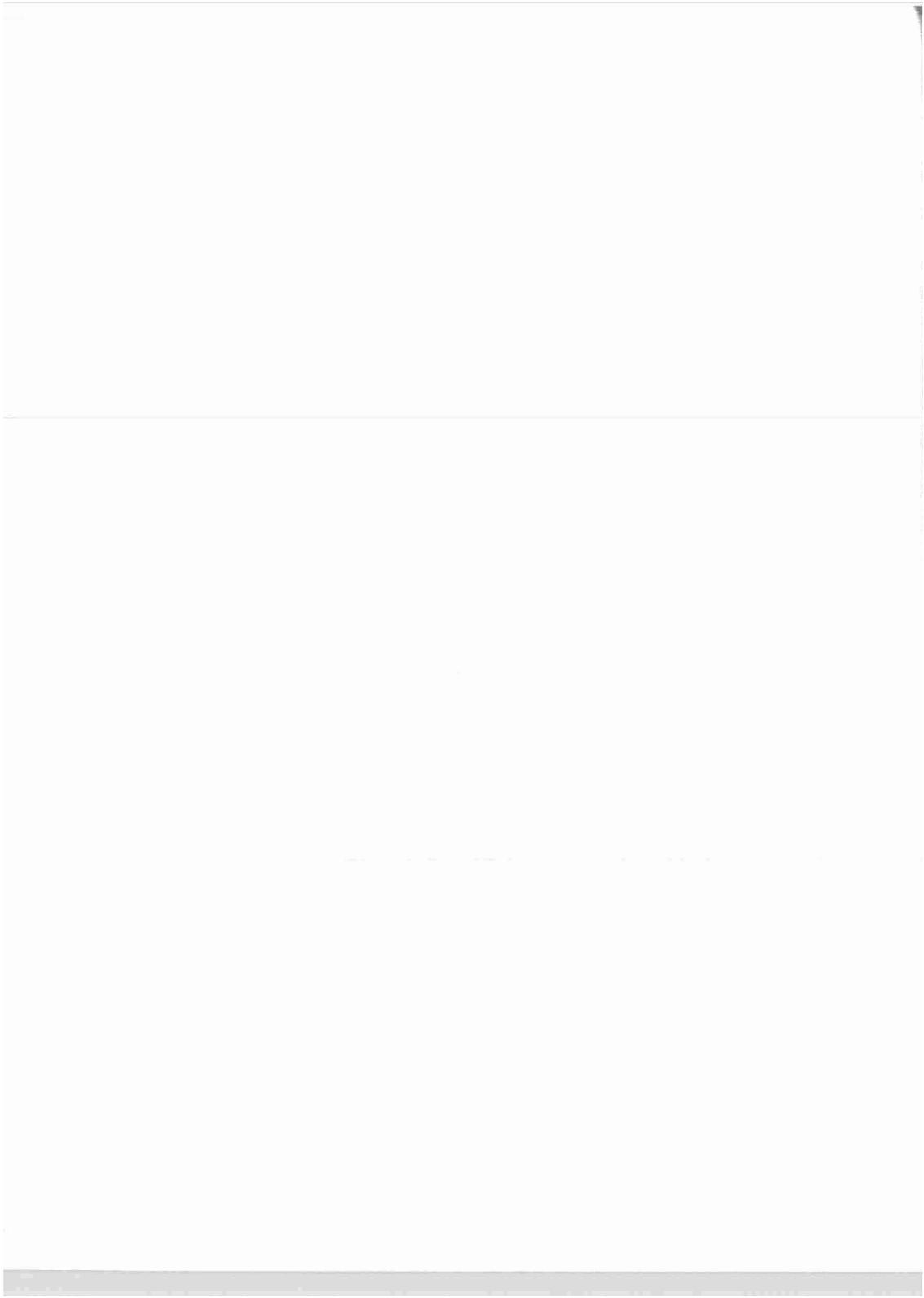
- Abbildung 1: Kumulative Zunahme der Einträge in die Datenbank OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)
- Abbildung 2: Identifizierung von Genen monogen bedingter und komplexer Krankheiten
- Abbildung 3: Prinzip der Array-CGH
- Abbildung 4: Zunahme der diagnostizierten genetisch bedingten Krankheiten und der zuständigen Testanbieter (Laboreinrichtungen) im deutschsprachigen Raum von 1988–2002
Krankheitsbilder
Laboreinrichtungen
- Abbildung 5: Entwicklung der vorgeburtlichen Diagnostik von Chromosomenanomalien und (als Maß für sämtliche Chromosomenanalysen) die Zahl der differenziellen Chromosomendarstellungen (1996-1999, Gebührenordnungsnummern 115 und 4975) GNR 0115: Chromosomenanalyse aus den Amnionzellen oder Chorionzotten GNR 4975: Spezielle Darstellung der Strukturen einzelner Chromosomen
- Abbildung 6: Entwicklung der DNA-Diagnostik am Beispiel der durchgeführten DNA-Extraktionen (1996-1999, Gebührenordnungsnummer 4977) GNR 4977: Extraktion menschlicher DNA aus Zellen oder Gewebeproben
- Abbildung 7: Medizinisch indizierte (inklusive selektive) Schwangerschaftsabbrüche (SSA) und SSA nach Beratungsregelung im Vergleich (2001)

- Abbildung 8: Schwerbehinderte in Deutschland 1999 nach Ursache der Behinderung in Anzahl und Prozent
- Abbildung 9: Fälle von genetisch bedingter geistiger Behinderung und von altersbedingter Demenz in Deutschland
- Abbildung 10: Reaktionen zur Euthanasie („Sterbenlassen“) Neugeborener
Antworten auf die Frage: „Wenn ein schwerbehindertes Kind geboren wird, wäre es da nicht besser für alle, wenn man dieses Kind sterben lassen würde?“
- Abbildung 11: Reaktionen zur schulischen Integration behinderter Kinder
Antworten auf die Frage: „Sollten behinderte Kinder in die Grundschule eingeschult werden und mit nicht-behinderten Kindern in der gleichen Klasse oder auch am gleichen Schultisch sitzen?“
- Abbildung 12: Bereitschaft zum Zusammenleben mit Behinderten
„Urlaubsfrage“ (Geistig Behinderte wohnen im gleichen Urlaubshotel; tagtägliche Begegnungen sind unausweichlich, im Fahrstuhl, im Restaurant, am Swimmingpool)
„Nachbarschaftsfrage“ (Der Behinderte wohnt in der Nachbarschaft, man trifft ihn im Supermarkt oder an der Bushaltestelle)

Verzeichnis der Tabellen:

- Tabelle 1: Relative und absolute Häufigkeit der verschiedenen Chromosomenanomalien bei Spontanaborten und Neugeborenen
- Tabelle 2: Häufige monogen bedingte Störungen
- Tabelle 3: Häufige multifaktoriell bedingte Störungen
- Tabelle 4: Häufigkeit genetisch (mit)bedingter Erkrankungen unter Neugeborenen bzw. während der gesamten Lebensphase
- Tabelle 5: Einstufung angeborener Fehlbildungen/Krankheiten nach Schweregrad Auswahl solcher, die von Fachleuten in allen Schweregraden genannt wurden
- Tabelle 6: Durch Neugeborenencreening erfassbare Krankheiten und Therapiemöglichkeiten
- Tabelle 7: Therapeutische Beeinflussbarkeit von Stoffwechseldefekten mit bekannter Ursache im Jahr 1983 und zehn Jahre später
- Tabelle 8: Ringversuche zur molekulargenetischen Diagnostik im Jahr 2000 mit Angabe der Fehlerraten
- Tabelle 9: Abrechnung humangenetischer Gutachten (in Tausend pro Jahr) nach ärztlichen Fachgruppen (1996 bis 1999, Gebührenordnungsnummer 172)
- Tabelle 10: Nachweis von Stoffwechselerkrankungen bei 600.000 Neugeborenen in der Zeit von Januar 1999 bis Oktober 2002
- Tabelle 11: Konsequenzen der Ultraschalldiagnostik
- Tabelle 12: Nutzen der vorgeburtlichen Diagnostik aus der Sicht der schwangeren Frauen
- Tabelle 13: Abtreibungsbereitschaft und Akzeptanz von Schwangerschaftsabbruch (SSA) bei verschiedenen Befunden – Angaben in Prozent
- Tabelle 14: Entscheidungsverhalten von schwangeren Frauen: Inanspruchnahme und Verzicht auf PND nach einer genetischen Beratung

- Tabelle 15: Rate des Schwangerschaftsabbruchs (SSA) nach der vorgeburtlichen Diagnose von Fehlbildungen unterschiedlicher Schwere
- Tabelle 16: Abbruch oder Fortsetzung der Schwangerschaft bei auffälligem PND-Befund
- Tabelle 17: Einstellungen zum Schwangerschaftsabbruch (SSA) und tatsächliche Praxis des SSA
- Tabelle 18: Rate des Schwangerschaftsabbruchs (SSA) bei vorgeburtlich diagnostiziertem Down Syndrom (Trisomie 21) – verschiedene Studien
- Tabelle 19: Einstellungen von Humangenetikern zur Geschlechtswahl durch selektiven Schwangerschaftsabbruch (SSA)
Aus einer Befragung von ärztlichem Personal der medizinischen Genetik in verschiedenen Ländern (für einzelne Länder auch Daten zu Patientinnen und Bevölkerung)
- Tabelle 20: Zuschreibung von Verantwortung für die Geburt eines behinderten Kindes (Befragung von Schwangeren, Allgemeinbevölkerung und Humangenetikern in Deutschland)
- Tabelle 21: Grad der Zustimmung unter deutschen Humangenetikern zu folgenden Aussagen
- Tabelle 22: Ablehnung des selektiven Schwangerschaftsabbruchs (SSA) nach Syndromen
Münsteraner Befragung schwangerer Frauen (N > 1.100)
- Tabelle 23: Selbstkonzepte unter den Bedingungen einer Behinderung (Querschnittlähmung), Betroffene und (hypothetisch) Pflegepersonal einer Intensivstation (inklusive ärztliches Personal)
- Tabelle 24: Einstellungen von erwachsenen CF-Patienten (Cystische Fibrose) und von Eltern mit einem betroffenen Kind zur vorgeburtlichen Diagnostik und zum selektiven Schwangerschaftsabbruch
- Tabelle 25: Europäische Zustimmung zur Förderung (körperlich) Behinderter
- Tabelle 26: Kann man hinreichende Unterstützung für das Leben mit einem behinderten Kind erwarten?
- Tabelle 27: Tötung von Kindern durch die Eltern (USA)
- Tabelle 28: Reaktionen auf Vorschläge, wie man sich einem behinderten Kind gegenüber verhalten sollte. Vorgabe 2000: „bei Neugeborenen, also noch in der Klinik“
- Tabelle 29: Heikle Themen (Deutsche Bevölkerung, Repräsentative Stichprobe 1996)



Teil 3

Ökonomische Bedeutung Fallbeispiel: Industrielle Gentechnik



I

Einleitung

Mitte der achtziger Jahre, in der Frühphase der industriellen Anwendbarkeit gentechnischer Verfahren, wurden für die Biotechnologie-Industrie Umsätze im mehrstelligen Milliardenbereich prognostiziert. Die auf Gentechnologie beruhenden Wirtschaftszweige stünden – so hoffte man damals – vor einer ähnlichen Gründerphase, wie sie Kohle und Stahl, Chemie und Eisenbahnen in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts erlebten. Heute, im Jahre 2003, ist zu fragen, ob die auf die Gentechnologie gerichteten Hoffnungen Wirklichkeit geworden sind. Dieser Aspekt, die wirtschaftliche Bedeutung der Gentechnologie heute, soll im Mittelpunkt des folgenden Kapitels stehen.

Generell ist zu beobachten, dass junge Technologien allgemein statistisch unzureichend erfasst werden, selbst wenn sie die Basis für ganze Wirtschaftszweige und die dort tätigen Unternehmen bilden. Das hat viele Gründe. Die Einbettung der Aktivitäten in Unternehmen mit anderen Tätigkeitsschwerpunkten lässt das Neue zunächst nicht deutlich genug hervortreten – auch nicht in den Bilanzen. Die inhaltliche Abgrenzung der Technologie selbst ist oft noch unscharf. So werden auch Gen- und Biotechnologie in der Praxis statistischer Erfassung nicht immer getrennt. Schon dadurch ist bislang allenfalls ein unscharfes Bild der wirtschaftlichen Bedeutung dieser Technologien zu zeichnen.

Indikatoren für die wirtschaftliche Bedeutung lassen sich nur unter Berücksichtigung verschiedener Perspektiven gewinnen. Als ein mögliches Kriterium könnten die Umsätze dienen, die mit marktreifen gentechnisch erzeugten Produkten erzielt werden. Hier handelte es sich dann um eine so genannte *ökonomische Output-Messung*. Eine Alternative hierzu wäre eine *technische Output-Messung*, die den Beitrag der betrachteten Technologie zum gesamten technologischen Wissen zu bewerten versucht.

Bedenkt man allerdings, dass in der frühen Phase der Entwicklung eines Wirtschaftszweiges möglicherweise keine oder nur geringe Umsätze getätigt werden, so bietet sich eine Beurteilung der Bedeutung nach den „Inputs“ oder dem Ressourcenverbrauch an. Dann spielen Kennzahlen wie die Anzahl der Beschäftigten oder der Forschungs- und Entwicklungsaufwand eine Rolle. Schließlich kann auch die Frage nach dem „Throughput“ gestellt werden, also nach Kennzahlen für die Prozessgestaltung von den „Inputs“ zu den „Outputs“. Hier könnte interessieren, wo diese Prozesse angesiedelt sind. In einem vorbereitenden Workshop mit Unternehmens- und Verbandsrepräsentanten, Beratern, Wirtschaftsförderern und Risikokapital-Gebern wurde versucht, einer Lösung der vielfältigen Messprobleme näher zu kommen, zumindest aber, sie besser zu verstehen (Köchy et al., 2002).

Dabei wurde auch deutlich, dass neben den genannten weitere Parameter zu berücksichtigen sind. So können vor der Entstehung von Märkten Hürden stehen, die nur durch Erfüllung rechtlicher Regelungen, beispielsweise Zulassungsregeln, zu überwinden sind. Dieser Beitrag kann beispielsweise in der Betrachtung von Schutzrechten, besonders Patenten, plausibel gemacht werden.



Datenquellen zur wirtschaftlichen Bedeutung der Gentechnologie

Daten über die wirtschaftliche Bedeutung der Gentechnologie liefern eine Reihe einschlägiger Quellen unterschiedlicher Bereiche. Für die folgende Analyse wurden folgende Veröffentlichungen herangezogen:

- BIOCOM:** BioTechnologie. Das Jahr- und Adressbuch 2001, Berlin 2000.
- BMBF:** Bericht des Fachdialogs. Beschäftigungspotenziale im Bereich Bio- und Gentechnologie, Bonn 2000.
- Consors:** Consors Capital, Sektor Review, Gene, Gründer, Going Public – Biotechnologie in Deutschland, 2002.
- DIB:** Deutsche Vereinigung Biotechnologie, www.vci.de/DIB.
- E & Y:** Gründerzeit, Ernst & Youngs Zweiter Deutscher Biotechnologie-Report 2000. Neue Chancen. Deutscher Biotechnologie-Report 2002.
- ISB:** Informationssekretariat Biotechnologie, www.i-s-b.org
Roland, Berger & Partner: Der Beitrag der am Neuen Markt gelisteten Unternehmen für die Beschäftigung in Deutschland, 2001.
- VfA:** Verband forschender Arzneimittelhersteller, www.vfa.de

Erstmals hat auch das Statistische Bundesamt im Jahr 2001/02 in einer Pilotstudie durch eine freiwillige Umfrage die Eckzahlen für die Biotechnologie des Jahres 2000 ermittelt und veröffentlicht. Diese Studie ist insofern bedeutsam, als sie explizit darauf verweist, dass die unterschiedlichen konzeptionellen Ansätze verschiedener Erhebungen zu Ergebnissen führen, die nur eingeschränkt vergleichbar sind und deren methodischen Vorgaben berücksichtigt werden müssen (Statist. Bundesamt 2002:10). Diese Einsicht ist für eine kritische Auseinandersetzung mit Primärquellen und mit der Frage nach den validen Indikatoren für die Bewertung der Marktbedeutung der Gentechnologie bedeutsam. Sie muss auch bei den im Folgenden genannten Angaben von unterschiedlichen Datenquellen (vornehmlich Ernst & Young, BIOCOM AG oder Statistisches Bundesamt selbst) berücksichtigt werden.

Nach den Angaben des Statistischen Bundesamtes ging man im Jahr 2000 von 500-550 sogenannten „Kernunternehmen“ der Biotechnologie aus, zudem 350-400 „Ausrüster“ bzw. Zulieferfirmen für den Biotech-Sektor sowie 50 Großunternehmen der chemischen Industrie mit dem

Geschäftsfeld „Life Sciences“. Die 313 „Kernunternehmen“, die sich im Rahmen der Umfrage des Bundesamtes äußerten, erzielten einen Gesamtumsatz von 594 Mio. €. (Das entsprach – umgerechnet auf die insgesamt 9906 Mitarbeiter dieser Firmen – rund 60.000 € pro Mitarbeiter). Die 24 Großunternehmen, die im Bereich Biotechnologie tätig waren und aktiv an der Studie teilnahmen, gaben 8933 Beschäftigte in der Biotechnologie und einen Gesamtumsatz von 3,5 Mrd. € an. Insgesamt zählte das Bundesamt aus dem Rücklauf 18.839 Beschäftigte im Biotechnologie-Sektor. Das Bundesamt hat angekündigt, diese Erhebung zukünftig alle zwei Jahre durchzuführen (www.destatis.de/presse/deutsch/pm2002/p1740530.htm).

Vor der erwähnten Untersuchung wurden die Bio- und Gentechnologie-Aktivitäten vom Statistischen Bundesamt nur im Rahmen anderer Wirtschaftszweige erfasst. Spezialerhebungen sind allerdings auch schon früher von privaten Institutionen durchgeführt worden. Diese Unternehmen können jedoch nicht – anders als eine Behörde – die Befragten mit Hinweis auf eine gesetzliche Grundlage zur Auskunft verpflichten. Zudem sind sogar Schlüsselbegriffe wie „Gen-“ oder „Biotechnologie“ keineswegs eindeutig definiert – in verschiedenen Untersuchungen werden diese Termini unterschiedlich voneinander abgegrenzt. Dieses Problem wird durch die Dynamik der Technologieentwicklung selbst noch verstärkt.

III

Auswertung der Datenquellen

1. Anzahl der Unternehmen

Zwischen den einzelnen untersuchten Statistiken bestehen deutliche Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der ausgewiesenen Unternehmen. Dies ist zum einen auf Probleme bei der Erfassung, zum anderen auf unterschiedliche Abgrenzungen von Begrifflichkeiten zurückzuführen. Eine spezifische Erfassung von Gentechnologie-Unternehmen fehlt. Dagegen werden Biotechnologie-Unternehmen in verschiedenen Quellen als eigene Kategorie aufgeführt, wobei die Unternehmen häufig noch weiter nach Geschäftsmodellen, Aktivitätsbereichen oder anderen Größen unterteilt werden. Consors unterscheidet beispielsweise die Aktivitätsbereiche Dienstleister, Zulieferer, Plattformanbieter und Produktentwickler. Ernst & Young teilt die Unternehmen zum einen in die Kategorien Technologie-Entwickler und Nutzer, zum anderen nach den Schwerpunkten Produktherstellung oder Dienstleistung (Service) ein. Nach diesen Kriterien können die Unternehmen dann einer von sechs Gruppen zugeordnet werden. (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Unternehmensklassifikation nach Geschäftsmodellen

| | | Betriebswirtschaftliche Sicht | | |
|----------------------|------------------------|---|-----------------------|-------------------------|
| | | Service | Service & Produkt | Produkt |
| Technologische Sicht | Technologie-Entwickler | TechService-Unternehmen (Plattformunternehmen, Technologie-Dienstleister) | TechKombi-Unternehmen | TechProdukt-Unternehmen |
| | Technologie-Nutzer | Service-Unternehmen | Kombi-Unternehmen | Produkt-Unternehmen |

(Quelle: Ernst & Young 2002)

Vorläufer dieses Einteilungsschemas war eine dreistufige Klassifikation, die ebenfalls von Ernst & Young entwickelt wurde:

Kategorie 1: Diese Kategorie nannte Ernst & Young (bis zum Jahr 2001) „*Entrepreneurial Life Sciences Companies*“ (ELISCOs) und verstand darunter kleine und mittelständische Unternehmen, deren ausschließlicher Geschäftszweck die Vermarktung von Entwicklungen der modernen Biotechnologie ist. Entscheidendes Kriterium für die Zugehörigkeit zu diesem Kernbereich von Unternehmen war die Neuartigkeit bzw. Originalität der Technologie, die durch Patente bzw. Patentanmeldungen nachweisbar sein musste (Innovationskriterium). Zur *Ernst & Young*-Definition gehörte zudem eine klar formulierte Geschäftsstrategie, die auf Kooperationen mit anderen *Life Sciences*-Unternehmen ausgerichtet ist. Weitere wesentliche, wenn auch nicht zwingend erforderliche Kriterien waren der Einsatz von Risikokapital, ein Management, an dem Wissenschaftler und Unternehmer gemeinsam beteiligt sind, eine auf expansives Wachstum ausgerichtete Geschäftsstrategie sowie als angestrebtes Firmenziel die Platzierung an der Börse innerhalb der ersten sechs bis acht Jahre nach Gründung.

Kategorie 2: Diese wurde „*Extended Core Companies*“ genannt. Es handelte sich um kleine und mittelständische Unternehmen mit bis zu 500 Mitarbeitern, die Verfahren, Produkte oder Dienstleistungen unter Einsatz von Methoden der modernen Biotechnologie entwickeln und vermarkten, aber nicht den Kriterien für ELISCOs genügen, oder Firmen, die mehr als 50% ihres Umsatzes mit Produkten der modernen Biotechnologie oder Produkten für die moderne Biotechnologie erwirtschaften.

Kategorie 3: Hierunter fielen Großunternehmen der *Life Sciences*-Industrie (> 500 Mitarbeiter) mit einem erheblichen Umsatzanteil an modernen biotechnologischen Produkten bzw. Produkten für die biotechnologische Forschung und. Dazu gehören alle Pharma-, Chemie-, Saatgut-, Pflanzenschutzmittel- und Nahrungsmittelhersteller oder -verarbeiter, die entweder intensive Forschung und Entwicklung für Produkte und Verfahren der modernen Biotechnologie betreiben oder mit Produkten der modernen Biotechnologie einen Umsatz von insgesamt mehr als 10 Millionen DM erwirtschaften. Diese Unternehmen mussten als Bedingung für eine quantitative Analyse ihren Hauptsitz in Deutschland haben.

Nach dieser Einteilung, die nach Angaben von *Ernst & Young* bei allen ihren Untersuchungen in verschiedenen Ländern bis zum Jahr 2001 beibehalten wurde, ergeben sich folgende Entwicklungstrends für den Zeitraum seit 1997 (Tabelle 2):

Tabelle 2: Anzahl der Biotechnologie-Unternehmen in Deutschland (1997-2001). In Klammern die jährlichen Zuwachsraten.

| | 1997* | 1998* | 1999* | 2000° | 2001 |
|-------------|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Kategorie 1 | 173 | 222 (+ 28 %) | 279 (+ 26 %) | 332 (+ 19 %) | 365 (+ 10 %) |
| Kategorie 2 | 269 | 337 (+ 25 %) | 407 (+ 21 %) | k.A. | k.A. |
| Kategorie 3 | k.A. | 23 | 23 (± 0 %) | k.A. | k.A. |

(Quellen: * = Ernst & Young, Gründerzeit, 2000; ° = DIB)

Während also die Zahl der Unternehmen ansteigt, nimmt deren relatives Wachstum von Jahr zu Jahr ab. Insgesamt zeigen die absoluten Zahlen, dass die Gentechnologie bisher nicht zur Ausbildung einer eigenständigen Großindustrie führte. Gemessen an der Gesamtindustrie sind die Unternehmenszahlen marginal.

Für die Kontinuität der Datenerfassung zeichnet sich allerdings das Problem ab, dass in Zukunft eine Differenzierung der Unternehmensanzahl nach den Kategorien der Tabelle 1 erfolgen könnte. Es wäre gleichwohl im Sinne der Erhebung von Trends in Form von Zeitreihenanalysen zweckmäßig, die bisher benutzten Kategorien weiterzuführen.

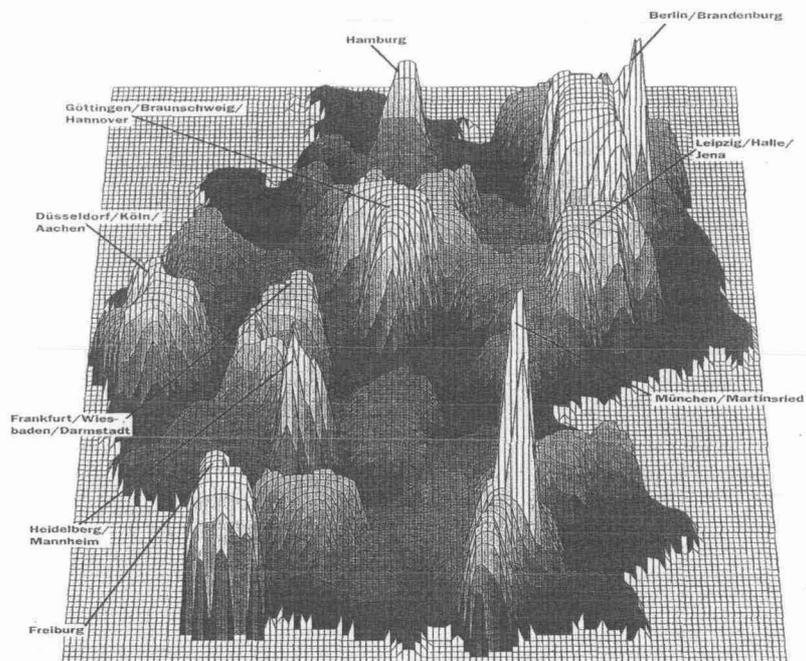
Aktuell fehlt noch eine differenzierte Fortschreibung der Anzahl der Unternehmen aus dem jeweiligen Vorjahresbestand, bei der Neugründungen, Insolvenzen und Veränderungen des Tätigkeitsbereichs berücksichtigt sind. Wäre eine solche Aufstellung verfügbar, dann ließe sich ein sehr viel differenzierteres Bild der Branche gewinnen, das zudem einen ersten Einblick in die Risiken und Chancen der Geschäftsmodelle gewähren würde.

2. Regionale Verteilung der Biotech-Unternehmen in Deutschland

Die Biotechnologie-Unternehmen sind in Deutschland nicht gleichmäßig auf die Regionen verteilt. Tatsächlich wurde sogar der Versuch unternommen, durch sogenannte Bio-Regio-Wettbewerbe regionale Unternehmenskonzentrationen („Clusterbildungen“) zu fördern.

Nach den Erhebungen der BIOCOM AG lassen sich im Jahr 2001 zehn Regionen festlegen, in denen zwei Drittel der Biotechnik-Unternehmen angesiedelt sind. In einigen Regionen scheint die Zahl der Unternehmen zudem besonders schnell zu wachsen, so dass der Prozess regionaler Clusterbildung noch nicht abgeschlossen ist. Zu diesen Regionen gehören: München, Berlin-Brandenburg, Rhein-Main-Neckar (Frankfurt/M., Heidelberg, Stuttgart, Freiburg), NRW (Köln, Düsseldorf) und das Dreieck Göttingen-Braunschweig-Hannover. Solche lokale Häufungen wurden von unterschiedlichen Studien genannt. Die regionalen Grenzziehungen zu diesen Clustern und die Anzahl der Cluster selbst unterscheiden sich jedoch. Auch hier wirken sich die unterschiedlichen Klassifikationen und Definitionen von „Biotechnologieunternehmen“ aus. Weiterhin kann sich auswirken, dass die regionale Abgrenzung nicht in allen Datenquellen übereinstimmt.

Abbildung 1: Regionale Verteilung von Biotechnologie-Unternehmen



(Quelle: Biocom AG, 2001 S.20-22)

Tabelle 3: Relative Verteilung der Unternehmen der Kategorie I in zehn geographischen Regionen („Clustern“)

| | |
|------------------------------------|--------|
| 1. Berlin und Umland | 22,4 % |
| 2. München und Umland | 18,5 % |
| 3. Düsseldorf/Köln/Aachen | 10,7 % |
| 4. Göttingen/Braunschweig/Hannover | 9,2 % |
| 5. Heidelberg/Mannheim | 8,5 % |
| 6. Frankfurt/Wiesbaden/Darmstadt | 8,5 % |
| 7. Freiburg und Umgebung | 6,3 % |
| 8. Leipzig/Halle/Jena | 6,1 % |
| 9. Hamburg und Umland | 4,9 % |
| 10. Stuttgart/Reutlingen/Tübingen | 4,7 % |

(Quelle: Mietzsch, Workshop 2001)

3. Beschäftigte

Für die oben eingeführten Kategorien von Unternehmen liegen Beschäftigtenzahlen vor. In Tabelle 4 sind diese zusammen mit den jährlichen Zuwachsraten dargestellt. Etwa gleichbleibende Zuwachsraten bei den Beschäftigtenzahlen bei geringeren Zuwachsraten der Anzahl der Unternehmen deuten auf ein Wachstum der einzelnen Unternehmen in der Biotechnologie hin. Die absoluten Zahlen sind jedoch auch hier wie in Tabelle 2 im gesamtwirtschaftlichen Vergleich gering.

Tabelle 4: Anzahl der Beschäftigten in der Biotechnologie (1997-2000)

| | 1997* | 1998* | 1999* | 2000° |
|-------------|-------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Kategorie 1 | 4.013 | 5.650 (+ 41 %) | 8.124 (+ 44 %) | 10.673 (+ 31 %) |
| Kategorie 2 | 7.216 | 8.163 (+ 13 %) | 9.132 (+ 12 %) | k.A. |
| Kategorie 3 | k.a. | 201.946 | 211.589 (+ 5 %) | k.A. |

(Quelle: * =Ernst & Young, Gründerzeit 2000; ° = DIB)

Weiteren Aufschluss über die Struktur der Unternehmen liefert eine Differenzierung der zur Kategorie I (im Sinne der Tabelle 2 u. 4) gehörenden Unternehmen nach Beschäftigtengrößenklassen (Tabelle 5). (Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Klassifikationen von Ernst & Young und der Biocom AG im Detail voneinander abweichen.) Mehr als die Hälfte der Unternehmen dieser Klasse beschäftigen weniger als 25 Arbeitskräfte. Eine genauere Differenzierung danach, ob alle diese Arbeitskräfte in Vollzeit-Äquivalente umgerechnet wurden, ist noch nicht möglich. Es kann deshalb nicht ausgeschlossen werden, dass nach einer solchen Umrechnung eher noch geringere Beschäftigtenzahlen ausgewiesen werden müssten.

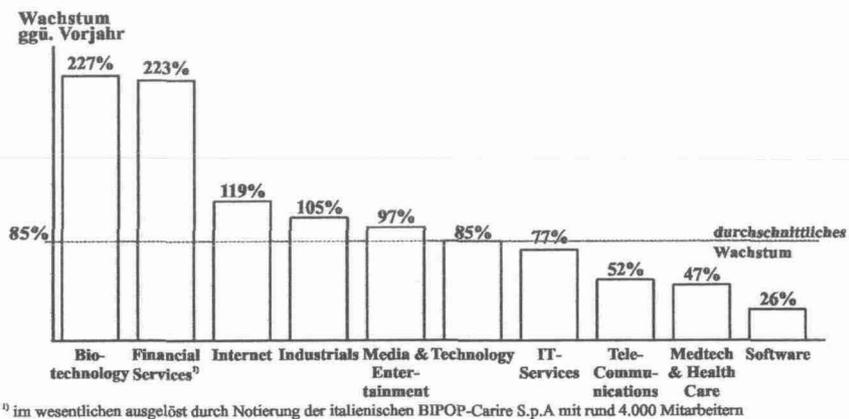
Tabelle 5: Relative Aufteilung der Biotechnologie-Unternehmen der Kategorie I nach Beschäftigten-Größenklassen (2001)

| Beschäftigte | Anteil der Unternehmen | Veränderung zum Vorjahr |
|---------------|------------------------|-------------------------|
| weniger als 5 | 9,7 % | (- 4,6 %) |
| 5 bis 10 | 26,3 % | (+ 4,1 %) |
| 11 bis 25 | 27,1 % | (+ 0,4 %) |
| 26 bis 50 | 16,1 % | (- 1,7 %) |
| mehr als 50 | 20,8 % | (+ 1,8 %) |

(Quelle: BIOCUM AG)

Vergleicht man die durchschnittlichen Mitarbeiterzahlen in der Biotechnologie mit denen der am Neuen Markt notierten Unternehmen, so zeigt sich ein starkes Wachstum der Branche bei andererseits vergleichsweise geringen Beschäftigtenzahlen. Bezogen auf das Wachstum der Unternehmen liegt die Biotechnologie-Branche hinter den Finanzdienstleistungs- und Internet-Unternehmen an dritter Stelle.

Abbildung 2: Wachstumsraten der Beschäftigtenzahlen gegenüber dem Vorjahr im Branchenvergleich



(Quelle: Roland-Berger)

Abbildung 3: Kosten für Arbeitsplätze im Branchenvergleich



1) Berechnung: Emissionsvolumen pro am Neuen Markt geschaffenem Arbeitsplatz
 2) Einbeziehung großer Holdings (z. B. BB Biotech) mit gesamten Emissionsvolumen, aber nur Holding-Mitarbeiter
 3) Durchschnitt in 2000 bei 312 TEUR

(Quelle: Roland Berger)

Wie schon bei der Bildung der drei Unternehmenskategorien deutlich wurde, besteht ein großer Teil der Aktivitäten der Biotechnologie-Industrie aus Forschung und Entwicklung. Hierzu ist wissenschaftliches Personal zu beschäftigen. Das erklärt, warum die Arbeitsplätze zusammen mit denen in der Softwareindustrie zu den teuersten gehören (Abbildung 3).

4. Forschung und Entwicklung

Ein Blick auf die maßgeblich von biotechnologischen und gentechnologischen Entwicklungen geprägte pharmazeutische Industrie macht deutlich, dass sich die Anforderungen an erfolgreiche FuE-Aktivitäten in den letzten Jahren gewandelt haben (Reiß et al., 1997). Die konventionelle Wirkstoffanalyse (Screening Tausender natürlicher und chemisch synthetisierter Substanzen auf biologische und pharmakologische Wirkungen) wurde durch Forschungsansätze aus der Biotechnologie (Genomforschung, Erforschung der molekularen Ursachen des Krankheitsgeschehens, neue Screening-Ansätze etc.) ersetzt. Entscheidend für die Konzipierung von FuE-Strategien im Bereich der Pharmaindustrie ist damit die Verfügbarkeit des erforderlichen Know-hows aus der modernen Biotechnologie. Wesentliche Akteure sind öffentliche Forschungseinrichtungen und kleinere und mittlere Unternehmen.

Tabelle 6: FuE-Aufwendungen und FuE-Beschäftigte in der Biotechnologie (1997-2000)

| | 1997* | 1998* | 1999* | 2000° |
|-------------------------|-------|----------|----------|-----------|
| Kategorie 1 | 2.076 | 2.957 | 4.346 | k.A. |
| Anzahl Beschäftigte FuE | | (+ 42 %) | (+ 47 %) | |
| Kategorie 1 | 141 | 212 | 326 | 719 |
| Aufwendungen in Mio. € | | (+ 50 %) | (+ 54 %) | (+ 121 %) |
| Kategorie 2 | 990 | 1.172 | 1.412 | k.A. |
| Anzahl Beschäftigte | | (+ 18 %) | (+ 20 %) | |
| Kategorie 2 | 76 | 103 | 127 | k.A. |
| Aufwendungen in Mio. € | | (+ 36 %) | (+ 23 %) | |
| Kategorie 3 | k.A. | 9.453 | 10.624 | k.A. |
| Anzahl Beschäftigte | | | (+ 12 %) | |
| Kategorie 3 | k.A. | 4.737 | 4.651 | k.A. |
| Aufwendungen in Mio. € | | | (- 2 %) | |

(Quelle: * = Ernst & Young, Gründerzeit 2000; ° = DIB)

Neuere Daten liegen nicht vor, da hier wiederum die Neustrukturierung der Erhebung (durch die Erhöhung der Zahl der Unternehmens-Kategorien von drei auf sechs, vgl. II.1.) die Zeitreihe unterbricht. Der vorstehenden Tabelle ist im Vergleich mit den Angaben zur Beschäftigung in den Biotechnologie-Unternehmen insgesamt zu entnehmen, dass in den Unternehmen der Kategorie 1 die personelle Forschungs- und Entwicklungsintensität viel stärker gestiegen ist als in den Unternehmen der Kategorien 2 und 3. Dies könnte darauf deuten, dass in diesen Unternehmen insofern eine Änderung in der Strategie vorgenommen wird, als mehr Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten extern abgewickelt werden. Es ist zu beobachten, dass Know-how und Entwicklungen in der Life Science-Industrie auf dem Gebiet der Gentechnologie zunehmend durch Outsourcing, durch Lizenzwerb oder durch Übernahme kleinerer Biotech-Firmen gewonnen werden. Ein Beispiel dafür stellt die Schering AG dar, die zur Erforschung und Nutzbarmachung von Tumorsuppressorgenen die Firma metaGen Pharmaceuticals GmbH gründete und ihr erfolgreiches Multiple-Sklerose-Medikament Betaferon® (Betaferon®) durch Kauf der Firma Chiron BioPharmaceuticals erwarb.

Vermutlich gehören alle Mitgliedsunternehmen des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller (VfA) der Kategorie 3 an, wenn sie biotechnologisch tätig sind. Die Unternehmen sind dann auch alle gentechnologisch aktiv. Für die im Verband organisierten Unternehmen werden die folgenden FuE-Aufwendungen im Bereich der Gentechnologie genannt (Tabelle 9). Insbesondere der relative Anstieg der FuE-Aufwendungen für das Jahr 2000 lässt eine verstärkte Hinwendung zur Gentechnologie erkennen. Es wäre wünschenswert, wenn für die Biotechnologie-Unternehmen aller Kategorien vergleichbare Daten verfügbar wären.

Tabelle 7: **FuE-Beschäftigte und FuE-Aufwendungen für Gentechnologie der Mitglieder des VfA (1998-2000)**

| | 1998 | 1999 | 2000 |
|------------------------------------|-------|-----------|-----------|
| Beschäftigte FuE | 1.159 | 1.230 | 1.320 |
| | | (+ 6,1 %) | (+ 7,3 %) |
| FuE-Aufwendungen (Mio €) | 210 | 225 | 282 |
| In % der gesamten FuE-Aufwendungen | 7,8 % | 7,7 % | 9,1 % |

(Quelle: VfA, Mitgliederbefragung)

5. Patente und ethische Probleme der Patentierung von Biomaterialien

Während Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen oder Beschäftigte ein Input-Maß darstellen, können Patente als eines der möglichen technologischen Outputmaße dienen.

Tabelle 8: Patentanmeldungen im Branchenvergleich

| | | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 |
|---|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Digitale Rechen- und Speichertechnik | Deutschland | 1265 | 1725 | 1923 | 2061 | 2152 | 2749 |
| | USA | 5519 | 7233 | 7619 | 9686 | 10659 | 10749 |
| | Japan | 37391 | 36020 | 35033 | 35972 | 39461 | 35988 |
| Kommunikationstechnik | Deutschland | 2316 | 2787 | 3015 | 3081 | 3480 | 3792 |
| | USA | 5322 | 6379 | 5866 | 6615 | 7228 | 7675 |
| | Japan | 32331 | 33391 | 34661 | 35186 | 37861 | 34814 |
| Biotechnologie | Deutschland | 500 | 629 | 649 | 749 | 1001 | 1137 |
| | USA | 1459 | 2154 | 3014 | 3471 | 3569 | 3218 |
| | Japan | 2235 | 2055 | 2041 | 2020 | 1982 | 1896 |
| Gentechnik | Deutschland | 118 | 192 | 179 | 245 | 432 | 431 |
| | USA | 446 | 737 | 1186 | 1350 | 1465 | 1258 |
| | Japan | 552 | 548 | 557 | 661 | 731 | 754 |
| Medizintechnik | Deutschland | 2313 | 2755 | 2826 | 2873 | 3078 | 2991 |
| | USA | 4767 | 4857 | 5295 | 6401 | 6290 | 6402 |
| | Japan | 6937 | 7630 | 7530 | 7842 | 8400 | 8297 |
| Kraftfahrzeugtechnik | Deutschland | 5490 | 6123 | 6544 | 6952 | 8132 | 8416 |
| | USA | 2706 | 3081 | 2752 | 2795 | 2818 | 3346 |
| | Japan | 18604 | 20463 | 19973 | 20782 | 21433 | 18463 |

(Quelle: Deutsches Patentamt)

Ethische Probleme der Patentierung auf Biomaterialien¹

Die Genforschung und die kommerzielle Verwertung ihrer Ergebnisse haben eine Debatte über die moralische Akzeptabilität der Patentierung von menschlichen und nicht-menschlichen Genen und anderen Biomaterialien angestoßen. Obwohl es mittlerweile eine größere Zahl nationaler und internationaler Gesetze und Konventionen zur Patentierbarkeit von Biomaterialien gibt (Thumm 2000), bleibt eine erhebliche Unsicherheit darüber bestehen, was genau patentiert werden kann, und welche Rechte aus diesen Patenten entstehen.

Die moralische Debatte zu diesem Thema hat drei Schwerpunkte: 1.) Sind „Patente auf Leben“ unmoralisch und sollten daher Patente auf Pflanzen und Tiere, insbesondere aber auf menschliche Gene aus moralischer Sicht verboten werden? 2.) Behindert die Patentierung von Biomaterialien die biomedizinische Forschung? 3.) Führt die Bio-Patentierung zu einer unfairen Verteilung von Ressourcen zwischen den reichen, industrialisierten Ländern und Entwicklungsländern?

¹ Vgl. die ausführliche Darstellung in Gethmann u. Thiele 2003:711-734 (§ 4.7.4.5.).

Keine dieser Fragen kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt als geklärt gelten, und starke politische und ökonomische Interessen machen diese Fragen zu einem weit über akademische Interessen hinaus wichtigen Thema (vgl. Thiele 2002).

Patente sind ein wirtschaftspolitisches Instrument und sollen der Innovations-Förderung dienen. Dazu gehört die Absicherung materieller Investitionen und der Schutz geistigen Eigentums (wie z.B. Erfindungen). Letzteres soll es dem Erfinder ermöglichen, eine angemessene Entlohnung für seine der Allgemeinheit nützlichen Dienste, die auch in der Offenlegung seiner Lösung oder seines Lösungswegs bestehen, zu erhalten (Strauss 1998:830-834). Die moralische Rechtfertigung von Patenten gründet letztlich darauf, dass durch die Vergabe von Patenten eine Steigerung des allgemeinen Wohlstands erreicht werden kann, indem der kreative Prozess nicht nur durch puren Erfindungsdrang gefördert wird, sondern auch durch den Anreiz materieller Vorteile für den Erfinder. Entdeckungen gelten (zumindest im europäischen Patentrecht) als nicht patentierbar. So ist z.B. die Beschreibung einer DNA-Sequenz – d.h. die bloße Angabe der Basenabfolge eines DNA-Strangs – eine Entdeckung und keine Erfindung. Die Kenntnis eines Gens erfordert dagegen neben dem Wissen um die Sequenz auch die Kenntnis der Funktion dieser Sequenz. Wesentlich für die Vergabe von Patenten ist das Vorliegen einer Erfindung. Nun ist die bloße Beschreibung einer Gensequenz, die im menschlichen Genom vorhanden ist, keine Erfindung, sondern allenfalls eine Entdeckung und damit nach den oben genannten Gründen für eine Patentvergabe nicht patentierbar. Wird allerdings mit der Sequenz des Gens auch seine Funktion beschrieben, so ist damit mehr als eine bloße Entdeckung verbunden. Diese Beschreibung erfordert eine geistige Leistung – z.B. die Ausarbeitung eines geeigneten experimentellen Ansatzes. Es erscheint daher durchaus gerechtfertigt, im Fall der Beschreibung von Sequenz *und* Funktion von schützenswertem, geistigem Eigentum zu sprechen. Wird mit der Beschreibung von Sequenz und Funktion zudem noch der Plan einer gewerblichen Nutzung verbunden, ist die prinzipielle Patentierbarkeit gegeben.

Das Patentrecht ist nationalen und europäischen Rechtsvorschriften, durch die die Forschung und die Vermarktung von Forschungsergebnissen reguliert wird, nachgeordnet. So berechtigt ein Patent den Patentinhaber nicht unbedingt, die geschützte Erfindung auch tatsächlich zu benutzen. Die Erlaubnis zur Nutzung ist von weiteren geltenden Regelungen wie z.B. dem Gentechnikgesetz oder dem Tierschutzgesetz abhängig. Ein Patent ist daher zunächst nur ein ausschließendes Nutzungsrecht; d.h. der Patentinhaber darf Dritte von der gewerblichen Nutzung des Patentinhaltes ausschließen und für die Nutzung Lizenzen erteilen (und Gebühren verlangen).

Durch die EU-Biopatentrichtlinie sind solche Patente ausgeschlossen, die wider die öffentliche Ordnung oder die guten Sitten verstoßen. Damit ist dafür Sorge getragen, dass neben expliziten Patentverboten – wie dem Verbot der Patentierung von Verfahren zur Manipulation der menschlichen Keimbahn und zur kommerziellen Verwendung menschlicher Embryonen – auch weitergehende moralische und rechtliche Erwägungen zu einer Verweigerung eines Patentes führen können.

Zwar haben sich Patente seit langer Zeit bewährt, doch kann es im Einzelnen durchaus gerechtfertigt sein, moralische Bedenken gegen einzelne Patente bzw. die Vergabe von Patenten in bestimmten Bereichen zu erheben. Für die moralische Beurteilung der Patentierung von Biomaterialien sollte unterschieden werden zwischen Argumenten, die eine Patentierung unter allen Umständen ausschließen (kategorische Verbote), und solchen, die dies nur unter bestimmten Voraussetzungen tun (hypothetische Verbote).

Zu den drei im einleitenden Abschnitt aufgeführten zentralen Fragen der Debatte folgende Anmerkungen:

- 1 Bei dem Argument, dass „Patente auf Leben“ unmoralisch seien und die Patentierung von Pflanzen und Tieren, insbesondere aber von menschlichen Genen moralisch nicht akzeptabel sei, handelt es sich um den Versuch, ein kategorisches Verbot aufzustellen (Rifkin 1999). Es dürfte hierbei jedoch zunächst schon einmal schwierig sein, eine befriedigende Definition von „Leben“ zu rekonstruieren; denn auch nach der alltagssprachlichen Verwendung des Wortes ist ein Gen kein „Leben“, sondern nur ein Bestandteil desselben. Weiterhin ist ein Mensch auch nicht allein die Summe seiner Gene, so dass die Patentierung aller Gene des Menschen immer noch nicht die Patentierung von Leben bedeuten würde. Darüber hinaus räumt das Patentrecht dem Inhaber desselben keine Verfügungsgewalt über das patentierte Lebewesen ein. Hält jemand z.B. das Patent für die Herstellung von transgenen Tieren, bedeutet dies nicht, dass er diese transgenen Tiere auch herstellen und nutzen darf. Letzteres ist ihm nur mit einer von der Patentvergabe unabhängigen Erlaubnis möglich. Das Patent erlaubt dem Inhaber lediglich, Dritte von der gewerblichen Nutzung auszuschließen. Im Zusammenhang mit der Patentierung von Lebewesen von einer neuen Form der „Sklaverei“ zu sprechen, ist daher nicht begründet. Schließlich wird mit dem Patent auf ein Lebewesen oder ein Gen auch nicht das einzelne Exemplar dieses Lebewesens oder Gens patentiert, sondern die damit verbundene Erfindung. So kann daher ein bestimmtes menschliches Gen zwar durchaus Gegenstand einer patentierten Erfindung sein. Kommt dieses Gen darüber hinaus im Genom des Menschen vor, werden aber nicht – wie zuweilen behauptet – Lizenzgebühren fällig, weil das betreffende Gen im Kontext des individuellen Genoms keine Erfindung des Patentinhabers darstellt.
- 2 Lässt sich also auch kein kategorisches Verbot der Patentierung menschlicher Gene begründen, könnte es dennoch sein, dass sich aus der Abwägung der mit der Patentierung von Genen verbundenen Chancen und Risiken schwerwiegende moralische Bedenken ergeben, die ein Ende dieser Praxis als moralisch geboten erscheinen lassen. Die Förderung der biomedizinischen Forschung mit dem mittelbaren Ziel der Gesundheitsförderung ist eine akzeptierte Aufgabe, die allgemein als moralisch akzeptabel, vielleicht sogar als moralisch geboten angesehen wird (s. z.B. Patzig 1998:3-12). Sollte die Patentierung von menschlichen Genen, wie vielfach behauptet wird, zu einer massiven Behinderung der biomedizinischen Forschung führen, weil binnen kurzem das gesamte menschliche Genom patentiert sein und die Patente in den Händen weniger markt-beherrschender Life-science Unternehmen liegen werde, spräche dies gegen die Vergabe von Patenten auf menschliche Gene.

In den letzten Jahren haben hohe, zu einem großen Teil privatwirtschaftliche Investitionen in die Biotechnologie zu einer rasanten Zunahme der Forschungsaktivitäten in diesem Bereich geführt. Da diese – wie alle – Investitionen in Erwartung zukünftiger, d.h. noch nicht existierender Gewinne gemacht werden, besteht ein hohes Interesse der Kapitalgeber daran, die künftige Einzahlungen abzusichern. Ein Instrument dazu ist die Gewährung von Patenten, um so eine alleinige zukünftige Verwertung der Forschungsergebnisse sicherzustellen. Es ist davon auszugehen, dass ein erheblicher Teil der heutigen Biotechnologie-Forschung überhaupt erst möglich geworden ist, weil die getätigten Investitionen u.a. durch Patente abgesichert werden konnten. Ob ein Verbot von Patenten auf menschliche Gene zu einem Rückgang der Investitionen in die Biotechnologie führen würde und wie ein solcher Effekt empirisch festgestellt werden könnte, ist fraglich.

Die Befürchtung, dass die Konzentration von Schlüssel-Patenten (z.B. auf weite Teile des menschlichen Genoms) in den Händen einiger, ausschließlich am Gewinn orientierter Patentinhaber die zukünftige Entwicklung der biomedizinischen Forschung behindern könnte, erscheint als begründet. Bei den Ergebnissen des Humangenomprojekts handelt es sich aber zunächst nur um bloße Sequenzen des menschlichen Genoms, so dass aus den oben genannten Gründen keine Patentierbarkeit besteht. Darüber hinaus böte die EU-Biopatentrichtlinie Möglichkeiten, durch Aufhebung von existierenden Patenten bzw. durch die Vergabe von Zwangslizenzen *im öffentlichen Interesse* derartigen Entwicklungen entgegenzuwirken.

3 Schließlich wird argumentiert, dass die Patentierung von menschlichen und anderen Genen zu einer ungerechten Verteilung von Ressourcen vor allem zwischen den reichen Industrieländern und den Entwicklungsländern führen würde. In diesem Zusammenhang wird auch von „Biokolonialismus“ gesprochen (Rifkin 1998:88). Es ist zwar denkbar, dass es durch eine Patentvergabe zu einer *moralisch nicht akzeptablen* Ungleichverteilung von Ressourcen kommen könnte, die verhindert, zumindest aber kompensiert werden sollte. Es könnte beispielsweise dazu kommen, dass Entwicklungsländer für die Behebung von gesundheitlichen Missständen auf die Nutzung von Patenten angewiesen sind; wobei die Patentinhaber und damit auch die *Nutznieser der Lizenzgebühren* in den Industrieländern beheimatet sind. Dies ist allerdings auch schon heute der Fall. Viele wirksame Arzneimittel, die durch Patente geschützt sind, werden von den Patentinhabern zu einem Preis abgegeben, der für die Industrieländer akzeptabel, für die Entwicklungsländer allerdings zu teuer ist. Daraus ergibt sich eine moralische Verpflichtung, dieser Ungleichverteilung abzuhelpfen, und es *erscheint durchaus fraglich*, ob die heute existierenden Kompensationsmechanismen etwa durch Entwicklungshilfe ausreichend sind.¹ Dennoch werden wenige fordern, die Patentvergabe auf Arzneimittel zu beenden. Letzteres müsste aus Gründen einer konsistenten Argumentation aber fordern, wer die Vergabe von Patenten auf Gene verhindern will, weil sie zu einer Ungleichverteilung von Ressourcen führe. Es ginge daher zu weit, wollte man aus den Problemen mit der Ungleichverteilung ein Patentverbot rechtfertigen. Schließlich müssten dann die meisten avancierten Technologien (Elektromotoren, Computer usw.) unter Marktpreis verkauft werden, was wiederum desaströse Folgen für die Innovationsbereitschaft in den Industriestaaten hätte. Vielmehr muss das Ziel sein, den *Entwicklungsländern eine faire Chance zur Teilhabe am Welthandel* zu geben, damit sie in der Lage sind, durch Patente geschützte Güter oder Lizenzen zu ihrer Herstellung zu kaufen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ein kategorisches Verbot der Patentierung menschlicher Gene aus moralischer Sicht nicht gerechtfertigt werden kann.

6. Umsätze

In der Biotechnologie werden bereits beachtliche Umsätze getätigt, auch wenn die eingangs erwähnten optimistischen Prognosen nicht erreicht werden. Darüber gibt Tabelle 11 Auskunft. Deutlich wird, dass die erzielten Umsätze den Geschäftsmodellen der Unternehmen in den drei in Abschnitt II.1. erwähnten Kategorien entsprechen. Unternehmen der Kategorie 1 setzen zumindest bisher nur wenige Produkte am Markt ab, dafür aber Forschungs- und Entwicklungsergebnisse. Bei den Unternehmen der Kategorie 3 sind Produktumsätze dagegen von wesentlich größerer Bedeutung.

¹ Vgl z.B. Developing World Bioethics I (2001) mit mehreren Artikeln zum Thema.

Tabelle 9: Umsätze in der Biotechnologie-Branche in Mio. €

| | 1997* | 1998* | 1999* | 2000° |
|-------------|-------|-----------------|--------------------|-----------------|
| Kategorie 1 | 289 | 384 (+ 33 %) | 517 (+ 35 %) | 786 (+ 13 %) |
| Kategorie 2 | 435 | 498 (+ 14 %) | 612 (+ 23 %) | k.A. |
| Kategorie 3 | k.A. | 11.274 | 13.849 (+ 23 %) | k.A. |

(Quelle: * = Ernst & Young Gründerzeit, 2000; ° = DIB)

Für die im VfA organisierte Pharmaindustrie ergeben sich die in Tabelle 12 aufgeführten Umsätze mit gentechnisch hergestellten Arzneimitteln. Für den Vergleich mit der vorhergehenden Tabelle ist zu beachten, dass die VfA-Darstellung nicht das ökonomische Potenzial der Biotechnologie insgesamt im Blick hat, sondern sich auf gentechnologisch hergestellte Produkte des pharmakologischen Anwendungsfeldes beschränkt.

Tabelle 10: Gesamtumsatz und Umsatz mit gentechnischen Produkten in den Mitgliedsfirmen des VfA in Mio. €

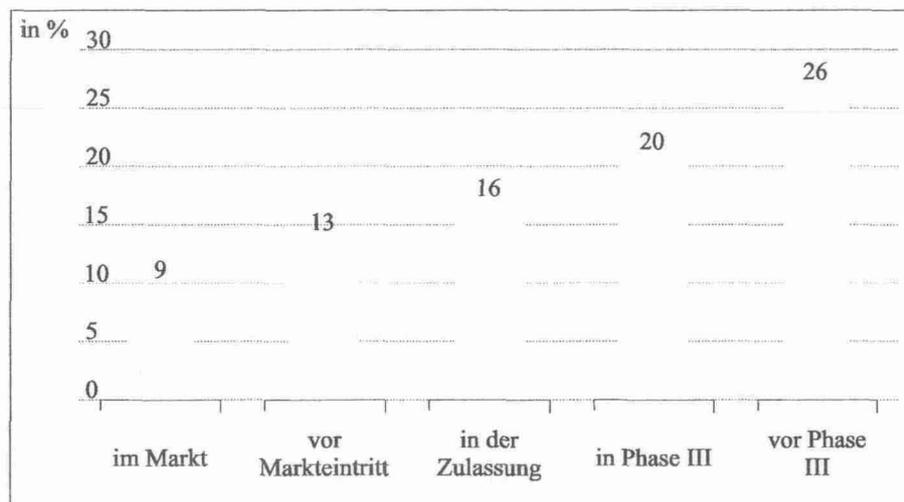
| | 1998 | 1999 | 2000 (vorl.) |
|--|--------|---------------------|---------------------|
| Umsatz | 19.772 | 20.699 (+ 4,7 %) | 21.122 (+ 2 %) |
| Umsatz mit gentechnisch hergestellten Arzneimitteln im Apothekenmarkt | 740 | 945 (+ 28,3 %) | 1.121 (+ 18,1 %) |
| gentechnisch hergestellte Arzneimittel aufgeschlüsselt nach Arzneimittelgruppen | | | |
| Antidiabetika | 194,1 | 321,0 (+ 65,4 %) | 430,8 (+ 43,2 %) |
| Immunstimulantien und Immunsuppressiva | 160,8 | 207,1 (+ 28,8 %) | 240,3 (+ 16,0 %) |
| Impfstoffe und Seren | 235,2 | 257,2 (+ 9,3 %) | 232,9 (- 9,4 %) |
| Präparate gegen Blutkrankheiten | 61,2 | 66,3 (+ 8,3 %) | 91,7 (+ 38,3 %) |
| Hormone (ohne Sexualhormone) | 56,9 | 61,2 (+ 7,4 %) | 77,9 (+ 27,3 %) |
| Sexualhormone | 22,1 | 25,9 (+ 16,8 %) | 27,3 (+ 5,5 %) |
| Sonstige | 9,5 | 10,2 (+ 7,6 %) | 19,6 (+ 91,6 %) |

Die im gesamtwirtschaftlichen Vergleich relativ niedrigen Zahlen in den Tabelle 2, 4, 8, 9 und 11 verweisen darauf, dass die Gentechnologie ihre Bedeutung nicht im Rahmen eines speziellen und eigenständigen Industriezweigs entfaltet, sondern als Querschnitts- und Schlüsseltechnologie. Konkurrenzfähige Unternehmen integrieren Gentechnologie an verschiedenen Stellen des Forschungs-, Entwicklungs- und Produktionsprozesses.

7. Umsatzerwartungen

Die künftigen Umsätze können nur aus den Produkten erzielt werden, die heute im Entwicklungs- und Teststadium sind. Der VfA informiert über die gentechnologischen Wirkstoffe in dieser Pipeline (vgl. Tabelle 13).

Abbildung 4: **Gentechnische Wirkstoffe in der Pipeline**

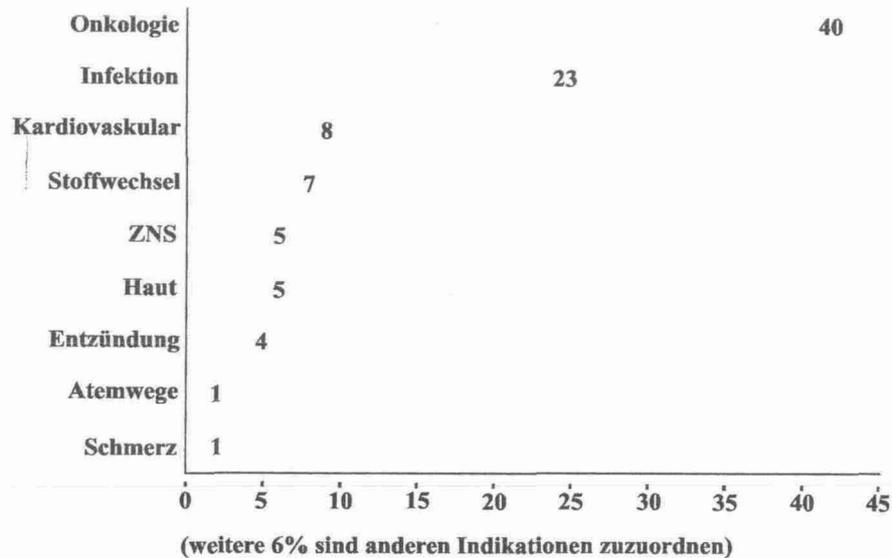


(Gesamtzahl der Wirkstoffe: 10.583) Stand: Dez. 2000

(Quelle: VfA, Dez. 2000)

Von allen Arzneimitteln, die seit 1989 dem Patienten zur Verfügung stehen, enthalten nur 9% bio- oder gentechnisch hergestellte Wirkstoffe. Von den Wirkstoffen, die sich noch in den vorklinischen und in den frühen klinischen Prüfungen befinden, ist dagegen bereits jeder vierte gentechnischer Natur.

Abbildung 5: Anteile nach Indikation an den gentechnisch hergestellten Therapeutika in präklinischer Phase und Entwicklung (Deutschland)



(Quelle: Ernst & Young, 2002)

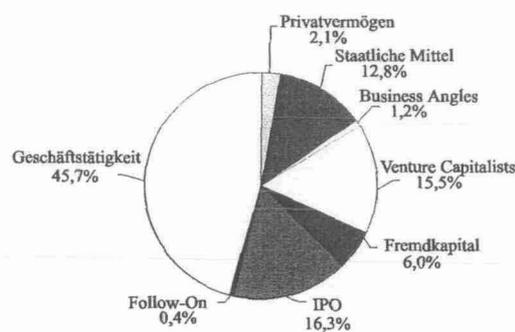
Diese Angaben belegen – ebenso wie die zur Forschung und Entwicklung – die steigende Bedeutung der Gentechnologie.

8. Förderung

Die Förderung der Gen- und Biotechnologie in der Bundesrepublik wird von einschlägigen Datenerhebern mit einem „Dschungel“ verglichen (Consort 2002:46). Es existieren unterschiedliche Förderprogramme verschiedenster Institutionen, die sich hinsichtlich Antragsverfahren, Anforderungen und Fördervolumen stark unterscheiden. Wie bereits in Teil 1 dieses Buches deutlich wurde, sind nach der *Fördermittelherkunft* öffentliche, halb-öffentliche und private Förderung bzw. Kofinanzierungen (wissenschaftliche Gesellschaften, staatliche und private Förderinstitutionen, Industrie, Hochschulen etc.) zu unterscheiden. Nach dem *Förderungszweck* ist zu differenzieren zwischen Strukturförderung, FuE-/Technologieförderung, Investitionsförderung, branchenspezifischer Förderung etc. Nach dem *Förderungsgebiet* kann man beispielsweise regionale Förderprogramme gegenüber bundesweiten Förderinitiativen abgrenzen. Schließlich können Förderprogramme noch nach der *Förderungsart* (etwa Kredit, Beteiligung, Zuschuss) sowie nach den *Förderungsempfängern* (Unternehmens-, Eigentümer- und Projektförderung) unterschieden werden. Eine detaillierte Auflistung der Bundesdeutschen Förderprogramme und -initiativen ist der Darstellung von Consort Capital zu entnehmen.

Entsprechend der Auflistung von Consors entstammen im Jahr 2002 37 % der Mittelzuflüsse für die gesamte Biotechnologie-Branche der Geschäftstätigkeit, je 20 % kommen aus IPO (*Initial Public Offering* – Markteinführung) und Risikokapital, 10 % gehen auf staatliche Förderung zurück, 6 % sind aus so genannten „*Follow-on Offerings*“ gewonnen und insgesamt 7 % stammen aus Fremdkapital, Privatvermögen und Initiativen von „Business Angels“. Die Projektförderung des Bundes wird für 2001 mit insgesamt 145,7 Mio. € angegeben (2002 154 Mio. €, 2003 166 Mio. €, 2004 166 Mio. €, 2005 171 Mio. €).

Abbildung 6: Exemplarisch: Förderanteile bei ELISCOs



(Quelle: Ernst & Young)

9. Zulassungsproblematik*

Die beiden Gentechnikrichtlinien 90/219/EWG [Gentechnisch veränderte Mikroorganismen im geschlossenen System] und 2001/18/EG [Freisetzen und Inverkehrbringen von gentechnisch veränderten Organismen (GVO)] des Europäischen Gemeinschaftsrechtes gehen von der Vermutung eines besonderen Risikopotenzials gentechnischer Verfahren aus. Auf dieser Grundlage ist die Anwendung der Gentechnik *an sich* regelungsbedürftig. Die notwendige Umsetzung der EG-Richtlinien zwingt dem Recht der EU-Mitgliedstaaten ebenfalls diesen verfahrensbezogenen Ansatz auf. Von Seiten der Wissenschaft wird darauf hingewiesen – auch unter Bezug auf die Auffassung der OECD, dass die Gentechnik keine spezifischen, neuartigen Risiken birgt –, dass dieser verfahrensorientierte Ansatz nicht naturwissenschaftlich begründbar ist. Das Gentechnikgesetz (GenTG) mit seinen Verordnungen setzt die Richtlinie 90/219/EWG und 90/220/EWG in deutsches Recht um. Die Novellierung des GenTG zur Umsetzung der neuen Richtlinie 2001/18/EG steht an.

Die EU-Richtlinie 2001/18/EG sieht vor, dass das Inverkehrbringen von Produkten, die GVO enthalten oder aus ihnen bestehen, nach produktspezifischen Regelungen zugelassen wird. Dieses gilt, wenn es sich um EU-gemeinschaftliche Regelungen handelt, die eine spezifische Risikobewertung gemäß den Prinzipien der Richtlinie 2001/18/EG bzw. der Richtlinie 90/220/EWG bis zum 17.10.2002 ermöglichen. Das trifft für die EG-Verordnung Nr. 258/97 zu, die das Inverkehrbringen

* Unter Verwendung der Ausführungen von Buhk.

gen von Lebensmitteln regelt, die GVO enthalten oder aus GVO hergestellt wurden. Es trifft auch für die EG-Richtlinie 2309/93/EWG zu, die das zentrale Zulassungsverfahren für Arzneimittel regelt.

Angesichts der Zulassungsproblematik eine Aussage zu treffen, wie es um die Gentechnik in Deutschland derzeit bestellt ist und wie sie sich zukünftig entwickeln könnte, ist in Anbetracht der Vielzahl der Anwendungsgebiete dieser neuen Technologie nur bei entsprechender Differenzierung möglich. In dieser Hinsicht zeigt der Blick auf die gentechnische Forschung im medizinisch-pharmazeutischen („rote Gentechnik“) bzw. im landwirtschaftlichen Bereich („grüne Gentechnik“), in welcher Weise sich Forschungsaktivitäten, die praktische Umsetzung ihrer Ergebnisse, die administrative Regulierung von Forschungsaktivitäten und deren Umsetzung sowie die öffentliche Akzeptanz wechselseitig beeinflussen können. Insbesondere bezüglich der Akzeptanz ist der Entwicklungsstand der „roten“ und der „grünen Gentechnik“ in Deutschland gegensätzlich.

„**Rote Gentechnik**“: Die erst spät einsetzende Beteiligung Deutschlands an der gentechnischen Forschung und deren technischer Umsetzung hat dazu geführt, dass die Mehrzahl der auf dem Weltmarkt verfügbaren gentechnisch hergestellten Pharmazeutika eben nicht in Deutschland, sondern von jungen US-amerikanischen Firmen entwickelt wurde. Stattdessen wird in Deutschland jedoch die weltweit größte Anzahl zugelassener gentechnisch hergestellter Arzneimittel angeboten (905, Stand November 2002), deren Produktion allerdings hauptsächlich im Ausland erfolgt.

Den derzeit zugelassenen 905 gentechnisch hergestellten Arzneimitteln liegen allerdings nur 49 verschiedene Wirkstoffe zu Grunde. Die größte Bedeutung hat hier sicherlich das Humaninsulin, das in Deutschland erstmals 1983 von der Firma Elly Lilly auf den Markt gebracht wurde. Der Wirkstoff wird heute in 237 Fertigarzneimitteln angeboten; nimmt man die anderen gentechnisch hergestellten Insulinformen mit hinzu, verdoppelt sich sogar die Anzahl der Insulin enthaltenden Fertigarzneimittel. In Deutschland wurde die erste Humaninsulin-Produktionsanlage bei der Fa. Hoechst (jetzt Aventis) in Frankfurt/Main gebaut. Gemäß den damals geltenden „Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch *in-vitro* neukombinierte Nukleinsäuren“ hatte das Bundesgesundheitsamt in Übereinstimmung mit der *Zentralen Kommission für die biologische Sicherheit* (ZKBS) den gentechnischen Verfahren bereits 1987 zugestimmt. Auf Grund langwieriger Verfahren mit den zuständigen Landesbehörden konnte die Produktion aber erst ca. 10 Jahre später beginnen. Bei der Produktion von Arzneimitteln, die nur mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen erfolgt, jedoch keine GVO enthalten, wird nur der Produktionsprozess durch das Gentechnikgesetz erfasst, nicht aber das nicht vermehrungsfähige Produkt.

Zulassungsfragen, nationale Ebene: Auf nationaler Ebene sind das Bundesamt für Arzneimittel (BfArM) in Bonn bzw. das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen für die Zulassung von medizinischen Produkten aus gentechnischen Verfahren federführend zuständig: Das BfArM ist verantwortlich für die Zulassung von Human-Fertigarzneimitteln; das PEI ist verantwortlich für die Zulassung von Seren, Impfstoffen, Testallergenen, Testseren und Testantigenen sowie für Blutzubereitungen. Die Zulassung erfolgt, wenn der Antragsteller die pharmazeutische Qualität, die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachweisen kann. Naturgemäß handelt es sich dabei um eine Risiko/Nutzen-Abschätzung. Rechtliche Grundlage für die Zulassung ist das Arzneimittelgesetz.

Lebendimpfstoffe, die selbst GVO im Sinne des GenTG sind, werden nicht nur während des Herstellungsprozesses, sondern grundsätzlich auch als Endprodukte vom Gentechnikgesetz erfasst. Das erste Verfahren zum Inverkehrbringen eines GVO in der EU betraf eine gentechnisch hergestellte Delegationsmutante des Virus der Aujeszky'schen Krankheit der Schweine. Es wird vom *Robert-*

Koch-Institut als der nach dem Gentechnikrecht in Deutschland zuständigen Behörde geführt. Mit der EU-Richtlinie 2309/93/EWG wurden die entsprechenden Anforderungen aus dem Gentechnikrecht (90/220/EWG) ins EU-Arzneimittelrecht übernommen. Derzeit sind vier Tierarzneimittel mit drei verschiedenen viralen GVO als Wirkstoff durch die *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA) beurteilt worden und von der EU-Kommission zugelassen worden. Für drei weitere Tierarzneimittel mit einem neuen viralen GVO laufen die Zulassungsverfahren (Stand: Oktober 2002).

Die Anwendung von GVO *am Menschen* ist vom Geltungsbereich des deutschen GenTG ausgeschlossen. Damit unterliegt z.B. zwar die Herstellung und Verwendung von viralen Vektoren und auch deren Transfektion in menschliche Gewebekulturen dem Gentechnikgesetz, nicht jedoch die Anwendung dieser Vektoren am Menschen oder die Rückführung der den Vektor enthaltenen Zellen in den Menschen. Eine vergleichbare Ausnahme *für Tiere* sieht das GenTG nicht vor. Die technische Entwicklung, u.a. zur Einbringung und Expression von Nukleinsäuren in Körperzellen von Tieren lässt erwarten, dass künftig vermehrt Grenzfälle auftreten werden, für die zu entscheiden sein wird, ob sie der Anwendung des Gentechnikgesetzes unterliegen oder nicht. Nach der gegenwärtigen Gesetzeslage würde eine solche Anwendung nicht dem GenTG unterliegen, solange es dabei lediglich zu einem *Nukleinsäuretransfer* in Körperzellen eines Tieres kommt und auch danach keine übertragbaren, rekombinanten viralen Vektoren o.ä. von den Tieren in die Umwelt abgegeben werden können. Anders wäre es, wenn auf Grund der Nukleinsäureübertragung z.B. rekombinante Viren, also GVO, abgegeben würden.

Zulassungsfragen, EU-Bereich: Das für den EU-Bereich zentrale Zulassungsverfahren basiert auf der EG-Richtlinie 2309/93 EWG, welche die Rechtsgrundlage für die EMA in London bildet. Seit 1995 durchlaufen vor allem die „modernen“ Arzneimittel das zentrale Zulassungsverfahren bei der EMA. Für medizinische Produkte aus biotechnologischer Fertigung ist dieses zentrale Verfahren obligatorisch. Die EMA wird durch zwei wissenschaftliche Komitees unterstützt: das *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP) für Human-Arzneimittel und das *Committee for Veterinary Medicinal Products* (CVMP) für Tier-Arzneimittel. Jedes Komitee setzt sich aus je zwei Vertretern der Mitgliedsstaaten zusammen. Sowohl für human- als auch für veterinärmedizinische Produkte verlangt die EMA eine Produktionsgenehmigung. Das heißt, der Antragsteller muss darstellen, dass eine Zustimmung der entsprechenden Behörde erfolgt ist. Die ‚Umwelt-Folgenabschätzung‘ (*environmental risk assessment* (ERA)) und vor allem die Zustimmung zum „Inverkehrbringen“ (siehe unten) nach der Richtlinie 90/220/EEC (bis 16.10.2002) bzw. Richtlinie 2001/18/EG (ab 17.10.2002) bleiben damit integrale Bestandteile des gesamten Zulassungsverfahrens bei Arzneimitteln, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten oder aus solchen bestehen. Dies kann auch bei Lebendimpfstoffen zutreffen.

Die beiden Richtlinien sahen bzw. sehen vor, dass das Zulassungsverfahren als solches auch im Zuge eines anderen EU-gemeinschaftlichen Verfahrens (z.B. Arzneimittelzulassungsverfahren) geführt werden kann, wenn dort mindestens die gleichen Anforderungen gestellt werden wie z.Zt. in der Richtlinie 2001/18/EG.

- Für die Zulassung von Arzneimitteln und Impfstoffen aus gentechnischen Verfahren ist die EMA als zentrale EU-Behörde zuständig. Unter Einbindung der jeweiligen nationalen Zulassungsbehörde(n) trifft die EMA ihre Entscheidungen vorrangig aufgrund der Expertise ihrer beiden wissenschaftlichen Komitees (CPMP und CVMP).

- Es besteht Klärungsbedarf, ob die produktspezifischen Zulassungsverfahren für GVO enthaltende Arzneimittel den Anforderungen für eine spezifische Risikobewertung gemäß den Prinzipien der Richtlinie 2001/18/EG entsprechen, da diese Richtlinien mit dem 17.10.2002 wirksam geworden ist und die Richtlinie 90/220/EWG abgelöst hat.
- Entscheidungen zu Zweifelsfällen zur Anwendung des Gentechnikrechts müssen EU-einheitlich getroffen werden.

„**Grüne Gentechnik**“: In Deutschland wie auch im gesamten EU-Bereich besteht bei der Entwicklung der „grünen Gentechnik“ eine große Diskrepanz zwischen den Fortschritten in der Forschung, der Umsetzung in die Anwendung (bislang kein kommerzieller, großflächiger Anbau), der Praktikabilität der administrativen Regularien (z.B. Entscheidungsstillstand und divergente Auslegung der Bestimmungen) und der öffentlichen Akzeptanz (derzeit vorwiegend ablehnende Einstellung). Die Fortschritte in der biologischen Sicherheitsforschung sind bemerkenswert. Von 1987 bis einschließlich 2001 wurden allein vom Bundesforschungsministerium (BMBF) mehr als 110 Vorhaben zur Sicherheitsbewertung in Deutschland gefördert (www.biosicherheit.de). Spezifische Risiken der grünen Gentechnik im Vergleich zum traditionellen Verfahren der Pflanzenzüchtung konnten bisher wissenschaftlich nicht belegt werden.

Zulassungsfragen: In Deutschland ist jeglicher Umgang mit GVO durch das Gentechnikgesetz (GenTG) geregelt. Das GenTG unterscheidet drei Formen des Umgangs mit GVO:

- *gentechnische Arbeiten* in geschlossenen Systemen
- zeitlich und räumlich begrenzte *Freisetzungen* von GVO
- *Inverkehrbringen* von GVO oder Produkten, die GVO enthalten.

Auf nationaler Ebene ist in Deutschland das ‚Robert-Koch-Institut‘ (RKI) Zulassungsbehörde. Seine Entscheidungen basieren u.a. auf den wissenschaftlichen Stellungnahmen der *Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit* (ZKBS). In Genehmigungsverfahren zu Freisetzungsversuchen bzw. zum Inverkehrbringen von GVO sind die *Biologische Bundesanstalt für Landwirtschaft und Forsten* (BBA) in Braunschweig sowie das *Umweltbundesamt* (UBA) in Berlin beteiligt.

Nach Ansicht des RKI ist in Deutschland – im Unterschied zu den Entscheidungsstrukturen in einer Reihe anderer EU-Mitgliedsstaaten – mit dem RKI als eigenständiger Genehmigungsbehörde, die nach wissenschaftlichen Kriterien entscheidet, die Trennung zwischen politischer und wissenschaftlicher Bewertung gewährleistet. Eine integrierte Verfahrensführung, in der Risikoabschätzung und Risikomanagement zwar abgestuft vorgenommen werden, aber in einer Hand liegen, stellt wegen der Verantwortung der zuständigen Behörde für beide Bereiche sicher, dass die fachlichen Bewertungen auch handlungsleitend werden. Die daraus resultierende Verfahrenssicherheit in Deutschland hat nach Ansicht von Vertretern des RKI dazu geführt, dass in den letzten Jahren die Antragsteller verstärkt Interesse daran zeigen, ihre Anträge für den Bereich der EU über Deutschland einzureichen.

An dem Verfahren für einen Antrag auf Inverkehrbringen eines GVO sind alle zuständigen Behörden der EU-Mitgliedsstaaten gleichrangig beteiligt. Im Falle von Einwänden einzelner Mitgliedsstaaten kann es in entscheidenden Verfahrensabschnitten notwendig werden, Mehrheitsentscheidungen der Mitgliedsstaaten herbeizuführen. Für eine zustimmende Entscheidung wird dabei die qualifizierte Mehrheit der gewichteten Stimmen der Mitgliedsländer benötigt – es reicht also die Summe der Stimmen von drei großen Mitgliedsländern für eine Sperrminorität aus. Damit ist

die Möglichkeit nicht auszuschließen, dass bei diesen Mehrheitsentscheidungen im Einzelfall auch andere als wissenschaftliche Erwägungen eine Rolle spielen.

Die unterschiedlichen Sichtweisen der EU-Mitgliedsstaaten im Hinblick auf den Umfang notwendiger Regularien für die Gentechnik hat u.a. dazu geführt, dass seit 1998 keine Entscheidungen über anhängige Anträge auf das Inverkehrbringen von GVO mehr gefällt worden sind. Dieses *de facto*-Moratorium wird nur dann enden, wenn nach Ansicht dieser Mitgliedsstaaten hinreichende Regelungen u.a. hinsichtlich

- der *Kennzeichnung* von GVO oder von Produkten, die aus GVO hergestellt worden sind bzw. sie enthalten,
- der *Festlegung von zulässigen Schwellenwerten* (Prozentsatz, bis zu dem GVO in Produkten ohne Kennzeichnung enthalten sein dürfen) und
- der *Rückverfolgbarkeit* von GVO (z.B. vom Anbau transgener Pflanzen bis zum fertigen Lebensmittelprodukt)

getroffen worden sind.

Die seit dem 17. Oktober 2002 wirksame EU-Richtlinie 2001/18/EG enthält bereits einen Teil der geforderten zusätzlichen Regularien. Sie schafft jedoch zugleich auch neue mögliche Konfliktsituationen: Zum Beispiel erweitert die EU-RL 2001/18/EG die bestehenden Kennzeichnungsvorschriften für GVO und eröffnet die Möglichkeit, Schwellenwerte für solche GVO zu verabschieden, deren Inverkehrbringen in der EU genehmigt wurde. Der naheliegende Umkehrschluss, dass der Schwellenwert für nicht in der EU genehmigte GVO gleich Null ist, führt zu einem Konflikt: Bei Freisetzungsversuchen werden GVO verwendet, für die noch keine Genehmigung für das Inverkehrbringen vorliegt. Aus Sicht des RKI als Zulassungsbehörde ist ein Eintrag von gentechnischen Veränderungen in konventionelle Sorten eine mit der Freisetzung in Kauf genommene, genehmigte Folge einer Einzelfallentscheidung im Rahmen des Genehmigungsverfahrens. Hätte die Sicherheitsbewertung als Resultat ergeben, dass ein Austrag von Pollen durch die GVO nicht-tolerierbare Risiken mit sich bringt, so wären über Nebenbestimmungen Maßnahmen festgelegt worden, die den Pollenaustrag verhindern (z.B. rechtzeitiges Entfernen der Blüten). Einige Überwachungsbehörden der Bundesländer haben jedoch solche Polleneinträge für genehmigungsbedürftig und damit für nicht zulässig erklärt. Diese Rechtsunsicherheit auf nationaler Ebene hat in Deutschland zu einem erheblichen Rückgang der Freisetzungsversuche mit GVO geführt und bedarf dringend einer EU-einheitlichen Regelung.

EU-Verordnungsentwurf für GVO: Derzeit liegt von der EU-Kommission ein neuer Verordnungsentwurf für GVO als Lebensmittel und Futtermittel sowie als Saatgut vor. Der am 25.07.2001 von der EU-Kommission vorgelegte Entwurf für eine neue vereinheitlichte Regelung zu gentechnisch veränderten *Lebensmitteln und Futtermitteln* sieht anders als die bisherigen Regelungen vor, dass auch Schwellenwerte für in der EU noch nicht genehmigte GVO in *Lebensmitteln oder/und Futtermitteln* festgelegt werden können, soweit für diese GVO bereits eine Sicherheitsbewertung in der EU durchgeführt wurde. Das bedeutet, dass für noch nicht in der EU zugelassene GVO diese vorgesehenen Schwellenwerte nur dann greifen können, wenn ein Genehmigungsverfahren in der EU läuft und es bereits weit fortgeschritten ist, so dass der Sicherheitsbewertungsprozess in der EU abgeschlossen ist. Die Regelungen sind weiterhin beschränkt auf solche GVO, die für die *direkte* Verwendung für Lebensmittel, Futtermittel oder die direkte Weiterverarbeitung vorgesehen sind.

UN Biosafety-Protokoll: Das *Cartagena Protocol on Biosafety* (CPB) ist ein Protokoll zur *Convention on Biological Diversity* der UN. Die Anwendung des CPB wird bereits vorbereitet. Der Artikel 18 (Handling, Transport, Packaging and Identification of Living Modified Organisms) sieht eine Kennzeichnung von GVO vor. Für solche Produkte, die für die direkte Verwendung als Lebensmittel oder Futtermittel oder zur direkten Verarbeitung vorgesehen sind und GVO enthalten (können), ist zunächst eine Kennzeichnung mit Hilfe der Formulierung „*may contain ...*“ vorgesehen. Diese Vorschrift kann unterschiedlich ausgelegt werden, z.B.:

- Alle vorhandenen oder möglicherweise vorhandenen GVO werden einzeln aufgeführt wie folgt: „*product may contain GMO 1, GMO 2 ...*“ oder
- nur „*product may contain living modified organisms*“.

Es ist zu erwarten, dass von einer großen Mehrheit der Vertragsstaaten die erste Variante gefordert wird. Ein Schwellenwert, bei dessen Unterschreitung der betreffende GVO nicht mehr unter „*may contain ...*“ angegeben werden muss, könnte die Kompromissfindung zur Interpretation und zur Durchführung der Regelungen des CPB erleichtern.

Für *Saatgut*, das gemäß den Bestimmungen des CPB exportiert oder importiert werden soll, sind bilaterale Verfahren zwischen dem Importland und dem Exportland vorgesehen, auch hierbei ist eine Kennzeichnung geplant. Der Umgang mit unvermeidlichen Spuren von GVO in konventionellem Saatgut ist nicht ausdrücklich geregelt. Eine Interpretation der Bestimmungen dahingehend, dass bereits Spuren von GVO im Saatgut das bilaterale Verfahren zwischen Importland und Exportland auslösen, ist durchaus vorstellbar. Insoweit gleicht diese Problematik der Situation, die derzeit in der EU bezüglich Spuren von in der EU nicht genehmigten GVO im Saatgut herrscht. Deshalb wäre es nach Ansicht des RKI auch für diesen Teil des CPB angezeigt, Schwellenwerte in Erwägung zu ziehen.

Eine gegenseitige Anerkennung der gemäß dem CPB in einzelnen Vertragsstaaten zugelassenen GVO ist nicht vorgesehen. Es wäre nach Ansicht des RKI wünschenswert, wenn in der EU zumindest für alle entsprechend den Standards des CPB geprüften GVO Schwellenwerte etabliert würden, unterhalb derer keine Zulassungspflicht (bzw. Erklärung der Nichtverkehrsfähigkeit) ausgelöst wird.

Fazit: Die in den bestehenden Regelwerken vorgesehenen Regelungen zu Schwellenwerten für GVO erscheinen dem RKI aus Gründen der Praktikabilität nicht ausreichend. Es müsse vielmehr unterschieden werden zwischen

- Schwellenwerten, bei deren Überschreitung nur eine Kennzeichnungspflicht ausgelöst wird, und
- Schwellenwerten, bei deren Überschreitung das Genehmigungserfordernis bzw. das Verkehrsverbot einsetzt.

Schwellenwerte, deren Überschreitung künftig die Kennzeichnungspflicht nach RL 2001/18/EG (bzw. der künftigen EU-Verordnung über die Kennzeichnung und Rückverfolgbarkeit) auslösen werden, sollten nach Ansicht des RKI dann aber nicht nur allein die Kennzeichnung an sich zur Folge haben. Darüber hinaus sollten solche Überschreitungsfälle zusätzlich auch noch die in der künftigen EU-Verordnung über die Kennzeichnung und Rückverfolgbarkeit vorgesehenen Maßnahmen zur Rückverfolgbarkeit auslösen, was mit erheblichem Aufwand verbunden sein kann.

In Bezug auf Schwellenwerte, bei deren Überschreitung das Genehmigungserfordernis bzw. das Verkehrsverbot einsetzt, könnten nach einem Vorschlag des RKI mehrere Kategorien unterschieden werden

- **Kategorie 1:** In der EU nicht zugelassene *GVO*, für die das Genehmigungsverfahren aber bereits weit fortgeschritten, d.h. die Sicherheitsbewertung in der EU abgeschlossen ist.
- **Kategorie 2:** In der EU nicht zugelassene *Verarbeitungsprodukte* von *GVO*, für die das Genehmigungsverfahren aber bereits weit fortgeschritten, d.h. die Sicherheitsbewertung in der EU abgeschlossen ist.
- **Kategorie 3:** In der EU nicht zugelassene *GVO* ohne laufendes Zulassungsverfahren, die aber außerhalb der EU nach ähnlichen Kriterien (z.B. gemäß CPB) zugelassen sind.
- **Kategorie 4:** In der EU nicht zugelassene *Verarbeitungsprodukte* von *GVO* ohne laufendes Zulassungsverfahren, die aber außerhalb der EU nach ähnlichen Kriterien (z.B. gemäß CPB) zugelassen sind.
- **Kategorie 5:** In der EU nicht zugelassene *GVO* ohne laufendes Zulassungsverfahren in der EU und ohne Zulassung außerhalb der EU.
- **Kategorie 6:** In der EU nicht zugelassene *Verarbeitungsprodukte* von *GVO* ohne laufendes Zulassungsverfahren in der EU und ohne Zulassung außerhalb der EU.

Für die Kategorien 1 bis 4 sollten nach der Auffassung des RKI Schwellenwerte in Betracht gezogen werden. Für die Kategorien 5 und 6 wären demnach Schwellenwerte oberhalb Null grundsätzlich abzulehnen. Einträge aus Freisetzung unterlägen Einzelfallentscheidungen und bedürften deshalb keiner Regelung über Schwellenwerte.

10. Die deutsche Biotechnologie im internationalen Vergleich

Da nur Ernst & Young ihre Daten global erheben, ist die folgende Darstellung nur auf diese Quelle fokussiert: In insgesamt 25 Ländern der Welt waren im Jahr 2001 mehr als 4.200 Biotechnologie-Unternehmen tätig. Davon sind 622 an der Börse notiert; sie erwirtschafteten mit insgesamt 188.000 Mitarbeitern einen Gesamtumsatz von 35 Mrd. US-Dollar. Allein die börsennotierten Unternehmen investierten weltweit 16 Mrd. US-Dollar in Forschung und Entwicklung. Weltweit gab es 480 Pharma-Biotech- und 550 Biotech-Biotech-Kooperationen – ein Zeichen für die zunehmende Unabhängigkeit der Biotech-Branche von großen Pharma-Unternehmen (Ernst & Young 2002; die Angaben beziehen sich auf 2001). Diese Entwicklung zu mehr Unabhängigkeit wird auch in einer Fallstudie zur Dynamik der Geschäftsmodelle in der Biotechnologie-Industrie unterstrichen (Bittner 2002).

Die Aktivitäten in Deutschland nehmen sich demgegenüber noch bescheiden aus. Einen ersten Hinweis darauf gibt Tabelle 15, in der die Anzahl der Unternehmen in verschiedenen Regionen verglichen wird. Hier ist darauf hinzuweisen, dass sich die Angaben über die Anzahl der Unternehmen wegen der schon mehrfach diskutierten Abgrenzungsprobleme ausschließlich auf die Daten zur Kategorie 1 von Ernst & Young beziehen. Dieser Vergleich deutet auf ein starkes Aufholen der Entwicklungen in Deutschland hin.

Tabelle 11: Anzahl kleiner Biotechnologie-Unternehmen (Kategorie 1) in Europa

| | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 |
|-------------|------|------|------|------|
| Deutschland | 173 | 222 | 279 | 332 |
| Europa | 1036 | 1178 | 1352 | 1570 |
| USA | 1274 | 1311 | 1274 | 1379 |

(Quelle: DIB)

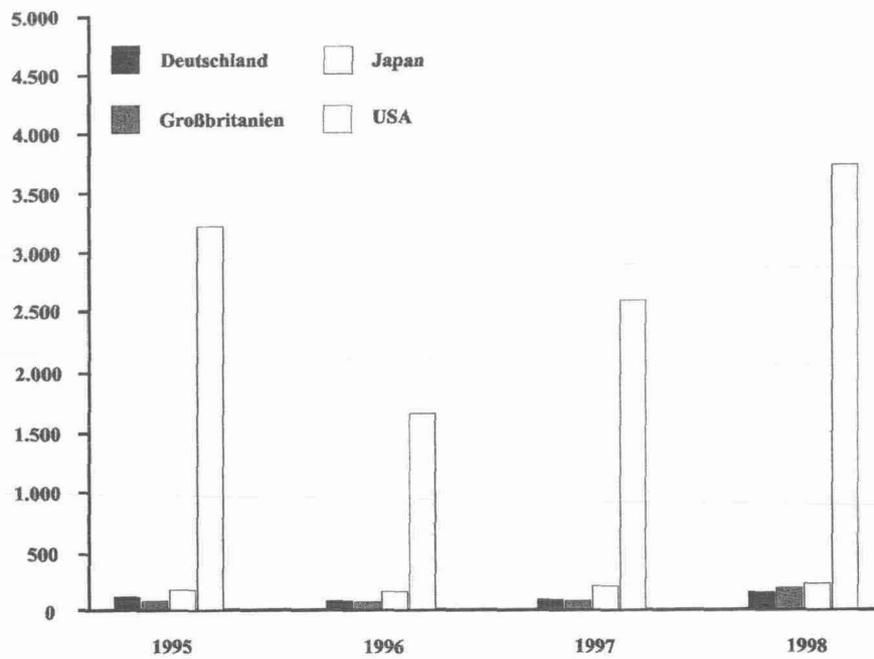
Hinsichtlich der in den Unternehmen der forschenden Pharmaindustrie (also überwiegend Kategorie 3 im Sinne unserer bisherigen Tabellen) im weltweiten Vergleich getätigten Aufwendungen für die Gentechnologie ist Tabelle 16 aufschlussreich. Sie zeigt die enormen Anstrengungen in Großbritannien, der Schweiz und den USA, denen zumindest in der betrachteten Periode keine gleichen, inländischen Anstrengungen gegenüber standen.

Tabelle 12: FuE-Aufwendungen für Gentechnologie im internationalen Vergleich (in Mio. DM)

| | 1995 | 1997 | 1998 | Änderungen 1995-1998 |
|----------------|--------|--------|--------|-------------------------|
| USA | 16.950 | 26.818 | 30.157 | + 77,9 % |
| Europa | 17.159 | 20.581 | 24.247 | + 41,3 % |
| Japan | 9.771 | 9.229 | 9.141 | - 6,4 % |
| Deutschland | 4.383 | 5.325 | 5.406 | + 23,3 % |
| Großbritannien | 4.294 | 5.052 | 7.244 | + 68,7 % |
| Frankreich | 3.706 | 4.214 | 4.751 | + 28,2 % |
| Schweiz | 2.233 | 3.338 | 3.383 | +51,5 % |

(Quelle: VFA)

Abbildung 7: Patente im internationalen Vergleich



(Quelle: DIB, Ernst & Young)

Diskussion und Kritik der Indikatorenwahl

1. Mögliche Indikatoren zur Bewertung der wirtschaftlichen Bedeutung der industriellen Gentechnologie

Die einschlägigen Studien nennen eine ganze Reihe unterschiedlicher Kriterien zur Bewertung der wirtschaftlichen Bedeutung der Gentechnologie. Einerseits ist es wichtig, sich über die Menge der möglichen Indikatoren Rechnung abzulegen, andererseits können jedoch aus arbeitsökonomischen Gründen nicht alle möglichen Kriterien in dem Bericht der *AG Gentechnologie* bedacht werden. Die Wahl und Definition der Indikatoren sollte außerdem die Branchen- und die internationale Vergleichbarkeit ermöglichen. So sollten beispielsweise Daten zu Forschung und Entwicklung die Definitionen des „Frascati-Handbuchs“ der OECD berücksichtigen, die auch den Erhebungen durch die SV-Wissenschaftsstatistik in Deutschland zugrunde gelegt werden. Das kann im Einzelfall Kompromisse erfordern, wenn aus der Sicht des Objektbereichs Gentechnologie heraus abweichende Definitionen für erstrebenswert gehalten werden. Zu bedenken ist auch, dass kartellrechtliche Einschränkungen die zentral-koordinierte Erhebung einzelner Daten beschränken können. Schließlich ist zu berücksichtigen, dass die Indikatoren die Bildung von unterschiedlichen Kennzahlen für Vergleiche zwar ermöglichen sollen, dies aber nicht in jedem Falle ohne weiteres gelingt. So ist etwa die Frage nach der Abgrenzung von Teilmärkten wettbewerbspolitisch und wettbewerbsrechtlich sensibel und allenfalls mit hohem methodischem Aufwand zu lösen.

Die Arbeit des *Gentechnologieberichts* muss sich daher auf eine überschaubare Zahl von Indikatoren beschränken, sich und anderen Rechenschaft über die Bedingungen und die Grenzen dieser Auswahl ablegen und in bestimmten Fällen das Raster von Indikatoren problemspezifisch erweitern oder verengen.

Bei einer Sichtung unterschiedlicher Verfahren zur Bewertung der wirtschaftlichen Bedeutung von einzelnen Technologien und Branchen („Ranking“) kommt man etwa auf folgende umfassende Liste von Bewertungskriterien und Indikatoren:

• Unternehmensdaten

- Anzahl der Unternehmen
 - Bestand
 - Zugänge (Neugründungen, Wandlung des Geschäftszwecks)
 - Abgänge (Firmenschließungen, Wandlung des Geschäftszwecks)
- regionale Verteilung der Unternehmen
 - Festlegung von Regionalgrenzen
 - Feststellung der Verteilung
- Größe
 - Beschäftigte
 - Umsatz
 - Kapital
- Geschäftsmodell
 - Typen von Geschäftsmodellen (z.B. nach Tiefe der Abdeckung der Wertschöpfungskette)
 - Feststellung der Verteilung
- Finanzierung
 - Kapitalstruktur
 - Cash Flow
 - Cash Flow insgesamt
 - Cash Flow aus öffentlicher Förderung (institutionell, projektweise)
 - Cash Flow aus Lizenz- und auszahlungen
 - Cash Flow aus dem operativen Geschäft
 - Finanz-Cash Flow
 - Börsennotierung
 - Börsenkapitalisierung
- Produktprogramm
 - Arbeitsgebiet (rote, grüne, graue Gentechnologie, Prozesstechnik)
 - Produktpipeline
 - Produktangebote in Teilgebieten (z. B. Arzneimittelgruppen) gemessen am Umsatz
- Forschung und Entwicklung
 - Gesamtaufwendungen
 - Interne und externe Aufwendungen
 - Aufwendungen für Grundlagenforschung, angewandte Forschung, experimentelle Entwicklung
 - Anteile von Personal-, Sachmittel-, Investitionsaufwand
 - Innovationsaufwand (Vorbereitung der Markteinführung)
- Kooperationen
 - Gesamtzahl
 - Verteilung nach Kooperationstypen
 - Verteilung nach privaten und öffentlichen Partnern
 - Verteilung nach Gegenständen in der Wertschöpfungskette

- Erfolg
 - Jahresüberschuss
 - EBIT
 - EBITDA
- Beschäftigte
 - Gesamtzahl
 - Vollzeitäquivalent
 - Differenzierung nach Funktionen
- Gewerbliche Schutzrechte
 - Patentanmeldungen
 - Patenterteilungen
 - Patentbestand
 - Lizenzvergaben
 - Lizenznahmen
- **Umfelddaten**
 - Supranationale und nationale Förderung
 - Geförderte Sachgebiete
 - Geförderte Institutionen (Aufteilung auf Unternehmen, Hochschulen etc.)
 - Infrastrukturförderung (z.B. spezifische Gründerzentren, Standortpolitik)
 - Indirekt-spezifische Förderung (z.B. branchenspezifische Steuererleichterungen, Investment tax credits etc.)
 - Außenhandel
 - Außenhandelsförderung
 - Einfuhrzölle
 - Nicht tarifäre Handelsbeschränkungen (Zulassungen, Standards)
 - Lizenz- und Patentbilanzen
 - Gesellschaftliche Akzeptanz
 - Frequenzanalysen der Berichterstattung
 - Einstellungsanalysen der Bevölkerung
 - Aktivitäten von Interessenverbänden
 - Umweltdaten
 - Positive externe Effekte
 - Einsparungen schädlicher Stoffe
 - Verringerung der Umweltbelastung
 - Produktivitätssteigerung (z.B. in der Landwirtschaft)
 - Negative externe Effekte
 - Vermehrung der Umweltbelastung
 - Gesundheitsbelastung
 - Marktdaten
 - Gesamtmarktentwicklung (Umsatz z.B. für grüne, rote graue Gentechnologie)
 - Preisindizes
 - Konzentration
 - M&A-Aktivitäten
 - Marktanteile von Produkten nach technologischem Stand

2. Kritik an den Indikatoren

Aus dem umfangreichen Apparat möglicher Indikatoren für die wirtschaftliche Bedeutung der Gentechnologie wurde im Gespräch mit Marktbeobachtern im Zuge des genannten Workshops „Kompatibilität von Marktstudien zur Gentechnologie“ ein auf sechs Indikatoren beschränktes Minimalprogramm benannt. Es bedarf kaum des Hinweises, dass die Bedeutung dieser sechs Indikatoren von den Teilnehmern unterschiedlich eingeschätzt wurde. Die sechs Indikatoren sind:

- **Entwicklung der Anzahl der Unternehmen:** Die Erfassung der Unternehmen hängt natürlich von der Abgrenzung der Gentechnologie ab und bei Großunternehmen davon, ob der Anteil der relevanten Tätigkeiten erfasst und ausgliedert werden kann. Dies gilt auch für die weiter genannten Indikatoren. Auch wenn im internationalen Vergleich nicht dieselben Abgrenzungen verwendet werden, kann bei konsistenter Nutzung gegebener nationaler Definitionen zumindest eine annähernd vergleichende Vorstellung von der Dynamik der Branche gewonnen werden. Zusammen mit den im Folgenden genannten Größenkennzahlen kann darüber hinaus eine Reihe von Aussagen über Konzentration oder Wachstum abgeleitet werden. Dies gilt um so mehr, wenn die Veränderung der Anzahl nicht nur als Saldo ausgewiesen wird, sondern die oben erwähnte Differenzierung nach Zu- und Abgängen erfolgt. Eine weitere Differenzierung nach den Geschäftsmodellen der Unternehmen würde Licht auf die jeweils als erfolgreich angesehenen Wettbewerbsstrategien werfen.
- **Beschäftigte:** Die Bedeutung der Beschäftigungszahlen erschließt sich einmal daraus, dass sie eines der möglichen Größenmaße darstellen. Zusammen mit anderen Indikatoren können sie Hinweise auf Produktivitätseffekte geben. Auf die Bedeutung der Erfassung von vollzeitäquivalenten Beschäftigten wurde schon hingewiesen. Es ist nicht ungewöhnlich, Teilzeitkräfte oder Praktikanten zu beschäftigen, die, als Vollzeitkräfte gezählt, das tatsächliche Bild verschleiern. Eine Gliederung nach der Art der Tätigkeit erscheint sinnvoll, um zu einer Einschätzung der kreativen Potenziale zu kommen. Bei einer fortschreitenden Umsetzung der Technologie in Technik ist nämlich zu erwarten, dass der Anteil von Personal in Produktion, Vertrieb oder Verwaltung relativ und absolut zunimmt, während der Anteil von Personal in Forschung und Entwicklung zumindest relativ abnimmt.
- **Umsatz:** Umsatz ist ein wichtiger Indikator wirtschaftlicher Aktivität, weil er anzeigt, inwieweit ein Unternehmen Erlöse aus dem Verkauf von Leistungen erzielt. Gerade sehr junge, forschungsorientierte Unternehmen können diese Art wirtschaftlicher Aktivität noch nicht nachweisen. Auch heute ist es jedoch nicht leicht, alle nicht publizitätspflichtigen Unternehmen in freiwilligen Befragungen zur Angabe von Umsatzzahlen zu bewegen. Die Umsatzangaben werden zweckmäßig nach den üblichen Unternehmensgrößenklassen gegliedert. Wie schon bei der Besprechung der Beschäftigtenzahlen bemerkt, wird es auch hinsichtlich der Umsätze bei Großunternehmen Schwierigkeiten machen können, diese Angaben aus dem allgemeinen Rechenwerk oder auch nur dem bestimmter Geschäftseinheiten auszugliedern.
- **Produkte:** Die Erhebung von Produkten oder Produktpipelines kann zu interessanten Aussagen über die wirtschaftliche Dynamik der Branche führen, selbst wenn man die langen Entwicklungs- und Testzeiten berücksichtigt. Allerdings ist es auch hier mit erheblichen Abgrenzungsproblemen verbunden, welche Produkte berücksichtigt werden sollen. Der Anteil an gentechnologischem Wissen, das in die Leistungserstellung einfließt, kann nur schwer erfasst werden. Selbst wo Versuche zu einer solchen Erfassung gemacht werden, können Schätzungen kaum umgangen werden.

Außerdem werden Schätzungen der wirtschaftlichen Bedeutung und der technischen Bedeutung der Beiträge auseinanderfallen.

- **Patente:** Die reine Anzahl der Patente ist allein noch keine aussagekräftige Größe, auch nicht zur Bewertung der Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen. Vielmehr kommt es darauf an, die wirtschaftlich bedeutsamen Patente zu identifizieren. Solange Patente noch nicht umgesetzt werden, hat man neben subjektiven Einschätzungen eine Reihe von weiteren Indikatoren wie die Bereitschaft zu Auslandsanmeldungen, Zitate in weiteren Patenten usw. zur Verfügung (Ernst 1996).
- **Finanzierung:** Die Höhe des investierten Kapitals, seine Quellen und der Zufluss von Zahlungsmitteln sollten erfasst und dokumentiert werden. Hier ist insbesondere der Unterschied zwischen den öffentlichen und den privaten Quellen von Risikokapital von Bedeutung. Private Investoren werden in der Regel mit der Absicht der Gewinnerzielung investieren, während bei öffentlichen Geldern eine Vielzahl von auch politischen Motiven, bis hin zur Regionalpolitik, eine Rolle spielen.

Die kurze Liste der Indikatoren und die kurzen Kommentare dazu zeigen, dass die detaillierte Erfassung der wirtschaftlichen Bedeutung der Gentechnologie nicht nur auf Schwierigkeiten stößt, sondern grundsätzliche Probleme aufwirft, wie sie generell bei technologisch initiierten neuen wirtschaftlichen Aktivitäten auftreten.



Kernthesen, Literatur, Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Kernthesen

- 1 Für die Frage nach der Marktbedeutung der Gentechnologie ist die ansonsten übliche Trennung von Biotechnologie und Gentechnologie nicht praktikabel.
- 2 Die Firmen-, Beschäftigten- und Umsatzzahlen in der Biotechnologie entwickeln sich beachtlich, bleiben aber hinter den optimistischen Prognosen der Vergangenheit zurück.
- 3 Umsatzerwartungen leiten sich derzeit noch überwiegend aus Produkten im Test- oder Entwicklungsstadium ab.
- 4 Die Aktivitäten junger Wirtschaftszweige können generell nur schwer erfasst werden, das gilt besonders auch für die Gentechnologie.
- 5 Die Gentechnologie entfaltet ihre Bedeutung weniger als eigenständige Industrie, sondern als Querschnitts- und Schlüsseltechnologie.
- 6 Für die adäquate Beurteilung der Marktbedeutung der Gentechnologie ist ein umfassendes Indikatorensystem notwendig. Der Gentechnologiebericht beruht auf einem vorläufigen Minimalsystem von Indikatoren.

Literatur

- Bittner, N. (2002): WHU.
Consors Capital (2002): Gene, Gründer, Going public.
Developing World Bioethics 1 (2001): mit mehreren Artikeln zum Thema.
Ernst, H. (1996): Patentinformationen für die strategische Planung von Forschung und Entwicklung, Wiesbaden 1996.
Ernst & Young (2002): *Beyond Borders – The Global Biotechnology Report 2001*.
Gethmann, C. F., F. Thiele (2003): Ethische Probleme der Molekularen Medizin. Grundlagen und Anwendungen, in: D. Ganten u. R. Ruckpaul (Hrsg.) *Grundlagen der molekularen Medizin*, Berlin.

- Köchy, K. et al. (2002): Gentechnologie als Wirtschaftsfaktor – Definitionen und Bewertungskriterien, Heidelberg/Berlin.
- Patzig, G. (1998): Gibt es eine Gesundheitspflicht? In: Ethik in der Medizin, Heft 1.
- Reiß, T. et al. (1997): Indikatoren zur Bewertung von FuE-Strategien in der pharmazeutischen Industrie. Abschlußbericht an die Hans-Böckler-Stiftung, Fraunhofer Institut Systemtechnik und Innovationsforschung.
- Rifkin, J. (1998): The Biotech Century, New York (deutsch: Das biotechnische Zeitalter, München 1998).
- Statistisches Bundesamt, Hrsg. (2002): Unternehmen der Biotechnologie 2000 – Ergebnisse einer Pilotstudie, Berlin.
- Strauss, J. (1998): Patentierung, in: W. Korff, L. Beck, P. Mikat (Hrsg.): Lexikon der Bioethik, Gütersloh.
- Thiele, F. (2002): Zur moralischen Bewertung der Patentierung von Genen, in: K. Steigleder, M. Düwell (Hrsg.): Bioethik. Eine Einführung, Frankfurt a.M. 2002.
- Thumm, N. (2000): Intellectual Property Rights. National Systems and Harmonisation, Heidelberg.

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Verzeichnis der Abbildungen:

- Abbildung 1: Regionale Verteilung von Biotechnologie-Unternehmen
- Abbildung 2: Wachstumsraten der Beschäftigtenzahlen gegenüber dem Vorjahr im Branchenvergleich
- Abbildung 3: Kosten für Arbeitsplätze im Branchenvergleich
- Abbildung 4: Gentechnische Wirkstoffe in der Pipeline
- Abbildung 5: Anteile nach Indikation an den gentechnisch hergestellten Therapeutika in präklinischer Phase und Entwicklung (Deutschland)
- Abbildung 6: Exemplarisch: Förderanteile bei ELISCOs
- Abbildung 7: Patente im internationalen Vergleich

Verzeichnis der Tabellen:

- Tabelle 1: Unternehmensklassifikation nach Geschäftsmodellen
- Tabelle 2: Anzahl der Biotechnologie-Unternehmen in Deutschland (1997-2001). In Klammern die jährlichen Zuwachsraten.
- Tabelle 3: Relative Verteilung der Unternehmen der Kategorie I in zehn geographischen Regionen („Clustern“)
- Tabelle 4: Anzahl der Beschäftigten in der Biotechnologie (1997-2000)
- Tabelle 5: Relative Aufteilung der Biotechnologie-Unternehmen der Kategorie I nach Beschäftigten-Größenklassen (2001)
- Tabelle 6: FuE-Aufwendungen und FuE-Beschäftigte in der Biotechnologie (1997-2000)

Tabelle 7: FuE-Beschäftigte und FuE-Aufwendungen für Gentechnologie der Mitglieder des VfA (1998-2000)

Tabelle 8: Patentanmeldungen im Branchenvergleich

Tabelle 9: Umsätze in der Biotechnologie-Branche in Mio. €

Tabelle 10: Gesamtumsatz und Umsatz mit gentechnischen Produkten in den Mitgliedsfirmen des VfA in Mio. €

Tabelle 11: Anzahl kleiner Biotechnologie-Unternehmen (Kategorie I) in Europa

Tabelle 12: FuE-Aufwendungen für Gentechnologie im internationalen Vergleich (in Mio. DM)

Anhang

Abkürzung (außer Eigen

Teil 1:

AS
BCB
BFAM

BioMiP
BMBF

CHE
DDBJ
DFG
DHGP
DKFZ
DNA
EBI
ELSI
nom-
EMBL
EMMA
FuE
FV
GABI
GBF
GDCh
GEMs
GI
GMDS
GSF
HGP
HNB
HU
HUGO
ICSI
IMB
IMMC
JCB
MBS
MDC

jen

namen von Firmen)

Angelman-Syndrom
Verbundprojekt *Berlin Center for Genome Based Bioinformatics* im NGFN
Verbundprojekt „Bioinformatik zur funktionellen Analyse von Säugetiergenomen“
im NGFN
Frauenhofer-Forschungseinheit Biomolekulare Informationsverarbeitung
Bundesministerium für Bildung und Forschung
Centrum für Hochschulentwicklung
DNA Database of Japan
Deutsche Forschungsgemeinschaft
Deutsches Humangenomprojekt
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
Desoxiribonukleinsäure
engl. Datenbank
engl. Ethical, Legal, and Social Issues in Science – Begleitforschung zum Humange-
projekt
European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg
European Mouse Mutant Archive
Forschung und Entwicklung
Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V.
Initiative Genomanalyse im biologischen System Pflanze
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig
Gesellschaft deutscher Chemiker
GE – Genetisch-Epidemiologische Methodenzentren im NGFN
Gesellschaft für Informatik
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit
Human Genome Project
Helmholtz-Netzwerk Bioinformatik
Humboldt-Universität Berlin
Humangenom-Organisation
Intrazytoplasmische Spermieninjektion
Institut für molekulare Biotechnologie, Jena
International Mouse Mutagenesis Consortium
Jenaer Centrum für Bioinformatik
map-based sequencing
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin-Buch

| | |
|-------------|--|
| MPI | Max-Planck-Institut |
| MPIMG | Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik Berlin |
| NEU | Genomprojekte, die N-Ethyl-N-Nitrosoharnstoff (ENU) als mutagenes Agens nutzen |
| NGFN | Nationales Genomforschungsnetzwerk |
| NGO | Nicht-Regierungsorganisation |
| PLA | Patent- und Lizenzagentur des DHGP |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| RZPD | Serviceeinrichtung Ressourcenzentrum des DHGP |
| SAC | Wissenschaftlicher Beirat des DHGP |
| SNP | Single Nucleotide Polymorphism |
| SCC | Scientific Coordinating Committee des DHGP |
| TIGR | The Institute for Genomic Research |
| TU | Technische Universität |
| UMTS-Mittel | Finanzmittel aus dem Verkauf von Mobilfunklizenzen |
| UPD | Uniparentale Disomie |
| WGS | whole-genome shotgun strategy |
| WWW | World Wide Web |

Teil 2:

| | |
|------|--|
| HH | Hereditäre Hämochromatose |
| IvF | In-vitro-Fertilisation |
| OECD | Organisation for Economic Co-operation and Development |
| CF | Cystische Fibrose |
| PCR | Polymerasekettenreaktion |
| PID | Präimplantationsdiagnostik |
| PKN | Phenylketonurie |
| PND | Pränataldiagnostik |
| SSW | Schwangerschaftswoche |

Teil 3:

| | |
|---------|--|
| BBA | Biologische Bundesanstalt für Landwirtschaft und Forsten |
| BfArM | Bundesamt für Arzneimittel |
| CPB | Cartagena Protocol on Biosafety |
| CPMP | Committee for Proprietary Medicinal Products |
| CVMP | Committee for Veterinary Medicinal Products |
| DIB | Deutsche Vereinigung Biotechnologie |
| ELISCOs | Entrepreneurial Life Science Companies |
| EMA | European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London |
| ERA | Environmental risk assessment – Umweltfolgenabschätzung |
| FuE | Forschung und Entwicklung |
| GenTG | Gentechnikgesetz |

| | |
|------|--|
| GVO | Gentechnisch veränderte Organismen |
| IPO | engl. Initial public offering |
| ISB | Informationssekretariat Biotechnologie |
| PEI | Paul-Ehrlich-Institut |
| RKI | Robert-Koch-Institut |
| UBA | Umweltbundesamt |
| VfA | Verband forschender Arzneimittelhersteller |
| ZKBS | Zentrale Kommission für die biologische Sicherheit |

Übersicht über Beiträge und Gutachten

- Dr. A. Bostanci: Zum Stand der Technik in der Genomforschung.
- Prof. Dr. H.-J. Buhk (Zentrum Gentechnologie, Robert Koch-Institut Berlin): Stellungnahme zur Zulassungsproblematik GVO.
- Prof. Dr. K. Held (Hamburg): Qualitätssicherung der zytogenetischen Diagnostik.
- Prof. Dr. C. R. Müller-Reible (Würzburg): Qualitätssicherung der molekulargenetischen Diagnostik.
- Dr. P. Piontek (Projektmanagement des NGFN, DLR Bonn): Das Nationale Genomforschungsnetz.
- Dipl. Biol. D. Schober (MDC Berlin): Ontologien in den Biowissenschaften.
- Prof. Dr. D. Schomburg (Universität Köln), Prof. Dr. M. Vingron (MPI Molekulare Genetik, Berlin): Bioinformatics research and education in Germany.
- Prof. Dr. M. Vingron (MPI Molekulare Genetik, Berlin): Bioinformatikförderung in Deutschland.
- Dr. J. Wadzak (Wissenschaftliche Koordinierungsstelle SCC des DHGP): Das Deutsche Humangenomprojekt.
- Prof. Dr. J. Walter (Universität des Saarlandes): Einschätzung zum Thema: Vererbung epigenetischer Mechanismen und deren Konsequenzen für das reproduktive Klonen.