

## Tagungsdokumentation

# Biobanken

Chance für den wissenschaftlichen Fortschritt  
oder Ausverkauf der „Ressource“ Mensch?

Jahrestagung des Nationalen Ethikrates 2002



# Biobanken

Chance für den wissenschaftlichen Fortschritt  
oder Ausverkauf der „Ressource“ Mensch?

Vorträge der Jahrestagung des Nationalen Ethikrates 2002

## INHALT

- Seite 11 >> **Eve-Marie Engels**  
*Lehrstuhl für Ethik in den Biowissenschaften – Eberhard-Karls-Universität Tübingen*  
Biobanken für die medizinische Forschung – Zur Einführung
- Seite 25 >> **Stefan Schreiber**  
*Klinik für Allgemeine Innere Medizin – Christian-Albrechts-Universität zu Kiel*  
Biobanken und Populationsgenetik im Deutschen Humangenomprojekt
- Seite 39 >> **Tom Meade**  
*Emeritus Professor of Epidemiology – London School of Hygiene and Tropical Medicine*  
The UK Biobank
- Seite 51 >> **Rita Wellbrock**  
*Büro des hessischen Datenschutzbeauftragten*  
Biobanken – Nutzung menschlicher Zellen und Gewebe: Information, Einwilligung und Datenschutz
- Seite 61 >> **Sigrídur Thorgeirsdóttir**  
*Associate Professor of Philosophy – University of Iceland*  
Wie ein kleines Land mit den Herausforderungen der neuen Biotechnologie fertig wird: ein lehrreicher Fall für die Bioethik
- Seite 65 >> **Ingrid Schneider**  
*Forschungsgruppe Medizin/Neurowissenschaften – Universität Hamburg*  
Biobanken: Körpermaterial und Gendaten im Spannungsfeld von Gemeinwohl und privater Aneignung
- Seite 83 >> **Klaus Lindpaintner**  
*F. Hoffmann-La Roche AG – Basel*  
Biobanken aus der Sicht der Pharmazeutisch-Diagnostischen Industrie
- Seite 93 >> **Anhang**  
Schaubilder zu den Beiträgen von Stefan Schreiber und Tom Meade

### Herausgegeben vom Nationalen Ethikrat

Vorsitzender: Prof. Dr. Dr. h. c. Spiros Simitis  
Jägerstraße 22/23 • D-10117 Berlin  
Telefon: +49/30/203 70-242 • Telefax: +49/30/203 70-252  
E-Mail: kontakt@ethikrat.org  
www.ethikrat.org

Nationaler Ethikrat  
Tagungsdokumentation Biobanken

© 2003 Nationaler Ethikrat  
Alle Rechte vorbehalten  
Eine Abdruckgenehmigung wird auf Anfrage gern erteilt.  
Gestaltung: BartosKersten Printmediendesign, Hamburg  
Druck: Druckerei in St. Pauli, Hamburg  
Buchbindung: xxxx

## Biobanken für die medizinische Forschung – Zur Einführung

### Zur Besonderheit von Biobanken für die medizinische Forschung

Biobanken sind privat oder öffentlich unterhaltene Einrichtungen zur langfristigen Speicherung von Substanzen des menschlichen Körpers und zur Speicherung genetischer und anderer medizinisch relevanter Daten und Informationen, die mit diesen Körpersubstanzen in Zusammenhang stehen. Zu den *Körpersubstanzen* gehören vor allem Zellen, Gewebe, Blut und die DNA als materieller Träger genetischer Information. Mit *Daten und Informationen* sind hier sowohl die aus diesen Körpersubstanzen gewonnenen genetischen und anderen medizinisch relevanten Daten gemeint, als auch personenbezogen erhobene, medizinisch relevante Daten über Gesundheitszustand, Lebensstil und Lebensbedingungen der Proben spender<sup>1</sup>. Die Besonderheit dieser Biobanken besteht in der *Verknüpfung* der aus den Körpersubstanzen gewonnenen Daten und Informationen mit personenbezogenen Daten und Informationen dieser Art.

Die *biomedizinische Forschung* setzt große Hoffnungen auf solche Biobanken, weil sie eine zunehmend wichtigere Rolle bei der Erforschung der Ursachen von Krankheiten einschließlich epidemiologischer Untersuchungen sowie für die Entwicklung diagnostischer und therapeutischer Methoden und Anwendungen spielen sollen. Dies gilt vor allem für die so genannten Volkskrankheiten, d. h. für Krankheiten, die in der Bevölkerung weit verbreitet sind, wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Stoffwechselstörungen, Hormonerkrankungen, Krebs, Erkrankungen des Nervensystems, Infektions- und Immunerkrankungen. Auch für die angesichts knapper Ressourcen zunehmend relevanter werdende Gesundheitsvorsorge könnte aus Biobanken ein reichhaltiges Wissen geschöpft werden. Die Einsicht in die Zusammenhänge zwischen Genen, Lebensweise und Krankheitsanfälligkeit könnte von großer therapeutischer und prophylaktischer Bedeutung sein. Für die Pharmakogenetik und Pharmakogenomik stellen Biobanken eine wichtige Grundlage für die Möglichkeit der Entwicklung von Medikamenten dar, die auf die spezifische Besonderheit individueller Patienten, Patientengruppen oder bestimmter Krankheitsverläufe

zugeschnitten sein sollen. Biobanken sollen damit dem Wohl *individueller Patienten* wie dem *Gemeinwohl* dienen.

Die hier vorliegende Dokumentation der Jahrestagung 2002 des Nationalen Ethikrates soll einen Einblick in die Bedeutung und Vielfalt der mit Biobanken verbundenen Fragen und Probleme geben. Wieso ziehen Biobanken heute in zahlreichen Ländern zunehmend die Aufmerksamkeit von Politik, Wissenschaft, Wirtschaft und Ethikkommissionen auf sich? Warum haben wir uns als Nationaler Ethikrat diesem Thema gewidmet, sind menschliche Körpersubstanzen aller Art doch seit langem gesammelt, asserviert und für unterschiedliche Zwecke verwendet worden, ohne dass hierfür ein spezieller ethischer und rechtlicher Regulierungsbedarf gesehen worden wäre? Bevor ich auf diese Fragen näher eingehe, möchte ich zunächst einige Bemerkungen zum Stellenwert dieser Veranstaltung im Rahmen der Arbeit des Nationalen Ethikrates machen.

Mit unserer Jahrestagung und deren Dokumentation wollen wir dazu beitragen, eine öffentliche Diskussion über Biobanken in Gang zu setzen. Denn unser Auftrag, ein „nationales Forum des Dialogs über ethische Fragen in den Lebenswissenschaften“ zu sein und „zu ethischen Fragen neuer Entwicklungen auf dem Gebiet der Lebenswissenschaften sowie zu deren Folgen für Individuum und Gesellschaft“ Stellung zu nehmen, schließt selbstverständlich auch solche Themen ein, die in ihrer Tiefe und Reichweite innerhalb unserer Gesellschaft noch nicht in vollem Umfang diskutiert werden. In der allgemeinen Öffentlichkeit steht das Thema „Biobanken“ bei uns noch im Schatten der viel lebhafter diskutierten Fragen um die ethische und rechtliche Vertretbarkeit der Präimplantationsdiagnostik und der Forschung an embryonalen Stammzellen, und dies, obwohl ein erheblicher Personenkreis von der Einrichtung und Nutzung dieser Biobanken betroffen sein kann. Daher ist es wichtig, die Öffentlichkeit prospektiv für Problemstellungen zu sensibilisieren, mit denen wir als Individuen sowie unsere Gesellschaft als Ganze in absehbarer Zeit zunehmend konfrontiert werden können.

Hier lassen sich auch noch wichtige Weichenstellungen für die Regulierung des Umgangs mit Biobanken vornehmen. Die übernationale Bedeutung dieses Themas wird dadurch unterstrichen, dass die Biobanken im November 2001, im Juni 2002 und im Februar 2003 Gegenstand gemeinsamer Sitzungen und Veranstaltungen der Nationalen Ethikräte Deutschlands und Frankreichs in Berlin und Paris waren. In manchen der in dieser Einführung thematisierten Problemaspekte und Fragen spiegelt sich die fruchtbare Kooperation der beiden Ethikräte wider. Biobanken bzw. Gendatenbanken (human genetic databases) sind bereits auch Gegenstand zahlreicher ausländischer und internationaler Berichte, Empfehlungen, Stellungnahmen und vereinzelt von Gesetzen.

Welche spezifischen ethischen, rechtlichen und gesellschaftlichen Fragen stellen sich im Zusammenhang mit Biobanken? Lassen Sie mich zur Einführung in diese Dokumentation einige Überlegungen aus meiner Sicht anstellen.

Vorausgeschickt sei, dass es eine Vielfalt unterschiedlicher Arten von Biobanken gibt, die auch im Dienst spezifischer Zwecksetzungen stehen können, etwa Sammlungen von Körpersubstanzen als Ressourcen für die Transplantationsmedizin. Dieser letztgenannte Bereich unterliegt bei uns und in vielen anderen Ländern bereits gesetzlicher Regulierung. Ein Desiderat hinsichtlich ethischer und rechtlicher Reflexion und Normierung bilden demgegenüber solche Biobanken, in denen Körpersubstanzen und damit zusammenhängende Daten/Informationen für Forschungszwecke gesammelt werden, sei es, dass sie Patienten im Rahmen medizinischer Eingriffe entfernt oder entnommen wurden und nun zur Weiterverwendung für *Forschungszwecke* in Biobanken asserviert werden<sup>2</sup>, sei es, dass sie von Spendern eigens für diese Zwecke erbeten werden. Durch die fortschreitende Entwicklung *molekulargenetischer Untersuchungsmethoden* und *Diagnosemöglichkeiten* wird es in zunehmendem Maße möglich sein, Körpersubstanzen in bereits bestehenden oder in neu anzulegenden Biobanken auf Weisen zu nutzen, die qualitativ und quantitativ über die bisherigen Nutzungsmöglichkeiten hinausgehen. Dazu ist es erforderlich, eine riesige Anzahl von Proben zu sammeln und aus ihnen genetische und andere medizinisch relevante Daten zu gewinnen. Diese sind jedoch nur *interpretierbar* und für die diagnostischen und therapeutischen Zwecke der medizinischen Forschung *verwertbar*, wenn personenbezogene Informationen über den Gesundheitszustand und medizinisch relevante Daten über Lebensstil und Lebensbedingungen der Spender erhoben und mit den aus den Proben gewonnenen Daten verknüpft werden. Ziel ist es, das komplexe Zusammenspiel von Genen bzw. Genmustern einerseits und Umwelt einschließlich lebensstilbedingter Einflüsse andererseits bei der Herausbildung von Krankheiten zu ermitteln. Statistisch aussagekräftige Korrelationen zwischen der genetischen Ausstattung von Individuen, d.h. ihren Genen bzw. Genmustern, Lebensstil, Umweltbedingungen und Gesundheit bzw. Krankheit sind nur auf der Grundlage großer Mengen an Körpersubstanzen möglich. *Genetische Daten* und die mit diesen verknüpften *personenbezogenen Informationen* werden damit zu einem *eigenen Gegenstand* der ethischen und rechtlichen Betrachtung *neben* den Körpersubstanzen selbst. Die Besonderheit der hier zur Diskussion stehenden Biobanken, welche auch ihre *Brisanz* ausmacht, besteht in diesem Doppelcharakter, sowohl Gewebe- als auch Daten- und Informationsbanken über Gewebespende zu sein. Aus diesem Grunde könnte auch von *Biotheken* statt von Biobanken gesprochen werden, ein Begriff, der im Französischen verwendet wird (biothèques). Dies bezieht sich nicht nur auf die Sammlung von Proben individueller Patienten und Spender, sondern insbesondere

auch auf die von Bevölkerungsgruppen, Populationen oder ganzen Nationen. Als Beispiele hierfür können Island, Großbritannien und Estland angeführt werden, wo derartige Projekte bereits durchgeführt werden (Island, Estland) bzw., wie in Großbritannien, kurz vor dem Beginn stehen. Die bisherigen, teilweise sehr engagiert und lebhaft geführten Diskussionen über Einrichtung und Nutzung derartiger Biobanken verdeutlicht, dass die besondere ethische und rechtliche Herausforderung von Biobanken in der „Gratwanderung“ besteht, dem *Gemeinwohl* zu dienen, ohne dabei *Individual- und Kollektivrechte* zu verletzen.

Biobanken sind daher nicht nur Hoffnungsträger für die medizinische und pharmazeutische Forschung und deren potenzielle Nutznießer, sondern sie lösen auch Ängste und Misstrauen aus. Die mit Biobanken verbundenen ethischen und rechtlichen Herausforderungen sind vielfältiger Art und machen einen *Rahmen neuer und kohärenter Regulierungen nationaler und internationaler Reichweite* dringend erforderlich. Diese Regulierungen müssen die Art und Weise der *Gewinnung, Speicherung, Handhabung und Nutzung* von Körpersubstanzen und Daten zum Gegenstand haben. Biobanken sind *Aktivitätskomplexe*, die aus diesen vier verschiedenen Bereichen bestehen, von denen jeder einzelne spezifische Fragen aufwirft, die jedoch alle auf kohärente Weise geregelt werden müssen.

Ein derartiger Rahmen soll sowohl dem *Schutz der Personen*, die ihre Körpersubstanzen zur Verfügung stellen, als auch der *Rechtssicherheit der biomedizinischen Forschung* dienen. Ohne eine angemessene Regulierung von Biobanken auf nationaler und internationaler Ebene, die gleichermaßen für öffentlich und privat finanzierte Forschung gilt und für wissenschaftliches Handeln klar definierte Grenzen und Spielräume festlegt, gibt es keine Möglichkeit einer fruchtbaren Forschung in diesem Bereich. Vielmehr würde sich die biomedizinische Forschung seitens der Bevölkerung der Furcht und dem Verdacht des Missbrauchs von Körpersubstanzen und personenbezogener Information aussetzen.

Im Folgenden sollen einige der wichtigsten Fragestellungen im Zusammenhang mit Biobanken für die biomedizinische Forschung benannt werden.

## Biobanken als „Aktivitätskomplexe“

Bei Biobanken ist keineswegs alles „unter einem Dach“ untergebracht, wie der Begriff suggerieren mag. Die Handhabbarkeit und Regulierbarkeit von Biobanken macht es vielmehr erforderlich, vier verschiedene Bereiche im Auge zu behalten, nämlich die *Gewinnung, Speicherung, Handhabung und Nutzung* von Körpersubstanzen und Daten. Diese vier Bereiche sind nicht schon per se miteinander verbunden, sondern ihr Zusammenhang wird erst durch die *Funktion von Biobanken* hergestellt. Insbesondere bei den großen Biobanken, mit denen wir uns hier befassen, gibt es in jedem einzelnen dieser Bereiche *spezifische Akteure*, die meist nicht identisch sind mit den Akteuren der anderen Bereiche. Diejenigen, welche Körpersubstanzen gewinnen, wie z. B. Ärzte und Mediziner, die ihren Patienten bzw. Spendern Proben entnehmen, sind nicht unbedingt dieselben, die diese Proben in einer Biobank speichern und codieren, und diese sind wiederum nicht die Wissenschaftler, welche sie im Rahmen ihrer Forschungen für bestimmte Zwecke verwenden. Auch innerhalb ein und desselben Bereichs gibt es unterschiedliche Akteure. Diejenigen, welche die Proben gewinnen, müssen nicht identisch mit denjenigen sein, welche aus diesen Proben genetische Daten erheben. Aus diesem Grunde können Biobanken als *Aktivitätskomplexe* bezeichnet werden. Nicole Questiaux vom Nationalen Ethikrat Frankreichs (CCNE) spricht hier von einer „*Handlungskette*“ (chaîne des opérations), die eine „*Kette der Verantwortlichkeiten*“ (chaîne des responsabilités) sein muss. Damit die vier angeführten Bereiche der Gewinnung, Speicherung, Handhabung und Nutzung von Proben und Daten/Informationen aber tatsächlich den Charakter einer „Kette“ bekommen, bedarf es eines neuen und einheitlichen Rahmens der Regulierung, dem dieser Aktivitätskomplex „Biobank“ unterworfen wird. Die Möglichkeit der Zuweisung von Verantwortung beinhaltet auch die der *Haftbarmachung* für die unerwünschten Konsequenzen einer Handlung oder Technik. Eine einheitliche, alle vier Bereiche umfassende Regulierung kann dazu dienen, der Verantwortungsdiffusion entgegenzuwirken. Dieser der Sozialpsychologie entlehnte Begriff bezeichnet das Phänomen der abnehmenden Bereitschaft zur Verantwortungsübernahme in Abhängigkeit von der steigenden Anzahl der beteiligten Akteure. Nur wenn es für ein so komplexes Gebilde wie Biobanken klar definierte Regulierungen gibt, kann einer Verantwortungsdiffusion und damit dem Missbrauch vorgebeugt werden.

Während in den vier genannten Bereichen unterschiedliche Akteure wirksam sind, die ihre je spezifischen Funktionen erfüllen, gibt es jedoch auch *fixe Bezugssubjekte*. Diese sind die Spender der Körpersubstanzen und damit der personenbezogenen Informationen und Daten. Dies macht sie verwundbar und damit besonders schutzbedürftig. Aus diesem Grunde muss jeder einzelne dieser

Bereiche sowie die Handlungskette als Ganze durch bestimmte *ethische Prinzipien*, welche den rechtlichen Regulierungen zugrunde liegen und in ihnen ihren Ausdruck finden, strukturiert werden. Diese ethischen Prinzipien sind das übergeordnete Prinzip der Achtung vor der Menschenwürde und die in diesem Kontext relevanten Prinzipien der biomedizinischen Ethik, weiterhin spezielle, für diesen Bereich einschlägige Prinzipien wie das der Nichtkommerzialisierbarkeit des menschlichen Körpers und das der Achtung der Persönlichkeitsrechte einschließlich des Datenschutzes, aber auch sozialetische Prinzipien, wie das der Gerechtigkeit. Diese Prinzipien stellen die Perspektive dar, unter der die Reglementierung der vier Bereiche zu erfolgen hat. Welche Fragen stellen sich in Bezug auf die genannten vier Bereiche im Einzelnen, wo liegt Klärungsbedarf, welche ethischen Verpflichtungen leiten sich für die jeweiligen Akteure ab?

Diese ethische Perspektive – und dies macht die Brisanz des Problems aus – kann in einer Spannung zu anderen Perspektiven und Interessen stehen, zum Interesse an der ökonomischen Verwertbarkeit des auf der Grundlage von Proben und Daten gewonnenen Wissens, zum Interesse an geistigem Eigentum bzw. „intellectual property rights“, zum Interesse an personenbezogenen Daten für forensische Zwecke, für Arbeitgeber und Versicherungen. Die Einrichtung von Biobanken für *Forschungszwecke* beinhaltet per se die Weitergabe von Körpersubstanzen bzw. von personenbezogenen erhobenen Daten und Informationen an Dritte, außer bei der Sammlung von Proben, die von Anfang an keiner speziellen Person zugeordnet werden können und damit anonym sind. Letztere machen wohl jedoch auf Grund der zuvor beschriebenen, mit Biobanken verfolgten Forschungszwecke den geringsten Anteil an Proben aus. Damit eröffnet sich in einem viel größeren Ausmaß als bisher die Möglichkeit, Körpersubstanzen und personenbezogene Daten der Kontrolle der einzelnen Spender zu entziehen, zumal dieser Transfer im Zuge der *Globalisierung* auch *länderübergreifend* erfolgen kann. Dies begründet eine besondere *räumliche Extension* von Biobanken. Spender von Körpersubstanzen müssen daher durch klare Regulierungen vor einer missbräuchlichen Nutzung ihrer personenbezogenen Daten in anderen Kontexten als dem der Forschung geschützt werden. Sie müssen die Gewissheit haben, dass ihre Proben und Daten mit ihrer Einwilligung ausschließlich für Forschungszwecke verwendet werden, nicht für Versicherungen, Arbeitgeber oder andere Interessenten, und in der Forschung wiederum nur für solche Zwecke, die sie für ethisch und rechtlich vertretbar halten und denen sie zustimmen können. Letzteres gilt vor allem auch angesichts der Globalisierung. Spender müssen sich darauf verlassen können, dass ihre Gewebeproben in Ländern mit liberaleren gesetzlichen Regelungen nicht für Forschungs- oder andere Verwendungszwecke benutzt werden, die sie für ethisch nicht vertretbar oder für persönlich nicht wünschenswert halten, wie z.B. für therapeutisches oder gar

reproduktives Klonen. Neben der *Gewinnung* menschlicher Körpersubstanzen unterliegt dieser Gesamtbereich des *Zugangs* zu Biobanken und ihrer *Nutzung* daher einem besonderen Regulierungsbedarf.

## Spezielle Fragen im Zusammenhang mit den Aktivitätskomplexen „Biobanken“

### Freie und aufgeklärte Zustimmung, Persönlichkeitsrechte, Datenschutz

Die Frage der freien und aufgeklärten Zustimmung gehört zu den wichtigsten und am kontroversesten diskutierten in diesem neuen Themenfeld der Biobanken. Die Achtung vor der freien und aufgeklärten Zustimmung eines Patienten zu einer Behandlungsmethode oder Forschung gehört zu den grundlegendsten Prinzipien der biomedizinischen Ethik. Daher sollte dieses Prinzip auch für alle vier genannten Bereiche als strukturierende Perspektive der hier stattfindenden Aktivitäten fungieren. Doch ist es bei den Biobanken nur eine *notwendige*, aber *keine hinreichende Bedingung* für deren Regulierung. Und obwohl es eine notwendige Bedingung darstellt, ist es in diesem Kontext äußerst klärungsbedürftig. Hier stellen sich spezielle Fragen, welche die Art und Reichweite der Zustimmung, den Aufklärungsgrad, das Verhältnis von Individual- und Gemeinwohl, die Beziehung zwischen Individuen und ihren genetisch Verwandten und anderes betreffen. Vereinzelt stellen sich diese Fragen auch in anderen Kontexten und Anwendungsbereichen der Medizin, bei den Biobanken treten sie jedoch gebündelt auf.

Zunächst einmal stellt sich die Frage, auf *welche Forschungsziele* sich die freie und aufgeklärte Zustimmung des Spenders von Körpersubstanzen bezieht. Sind es ausschließlich die diagnostischen und therapeutischen Zwecke bzw. die *Primärzwecke*, für die Körpersubstanzen mit Einwilligung der Spender gesammelt und Daten erhoben werden, oder auch alle weiteren möglichen Zwecke, die vorher nicht absehbar waren, da sie der kognitiven Dynamik des Forschungsprozesses entspringen? Sollen Spender von vornherein im Vertrauen auf die Integrität der Forschung eine Zustimmung zur Verwendung ihrer Körpersubstanzen und der damit verknüpften Daten und Informationen für alle aus einer wissenschaftlichen Fragestellung erwachsenden und zuvor nicht absehbaren Untersuchungsziele geben, für *Sekundär-, Tertiär- und weitere Zwecke*, also eine Generalzustimmung, die im Falle der Unkenntnis aller weiteren Ziele und Fragestellungen eine „Blankozustimmung“ wäre? Oder bietet sich eher die Widerspruchslösung an? Kann überhaupt von einer „aufgeklärten“ Zustimmung zu allen Forschungszielen gesprochen werden, wenn diese noch gar nicht bekannt sind? „Aufgeklärt“ ist eine Zustimmung meines Erachtens

doch nur, wenn hinreichende Informationen über Ziele und Durchführung der Forschung zur Verfügung gestellt werden, was am Anfang eines Forschungsvorhabens jedoch gar nicht immer möglich ist, insbesondere dann nicht, wenn wir es mit einem so komplexen und neuen Gegenstand wie der Erforschung des Zusammenwirkens von Genen bzw. Genmustern und Lebensbedingungen bei der Entstehung von Krankheiten und ihrer Therapie zu tun haben. Und haben Patienten das Recht und die Möglichkeit, jederzeit aus einem Forschungsprojekt „auszusteigen“?

Die Beantwortung all dieser und weiterer Fragen hängt auch vom Identifizierungsgrad oder, anders ausgedrückt, von der Art und vom Grad der Anonymisierung der in einer Biobank gelagerten Proben und Daten ab, womit wichtige Fragen der *Persönlichkeitsrechte* und des *Datenschutzes* angesprochen werden. Patienten bzw. Spender, die ihre Körpersubstanzen für Biobanken zur Verfügung stellen, entäußern sich damit nicht ihres Rechtes, über Aufbewahrungs-, Handhabungs- und Nutzungsweise sowie Nutzungsziele dieser Proben und der damit verknüpften personenbezogenen Daten und Informationen selbst zu bestimmen. Doch wie weit reicht diese Selbstbestimmung? Sollte die freie und aufgeklärte Zustimmung von Spendern zu Forschungsvorhaben gleichermaßen für anonymisierte, deidentifizierte, kodierte und identifizierte Daten gelten, also ganz unabhängig vom Identifizierungsgrad der personenbezogen erhobenen Daten und Informationen sein, oder sollten für anonymisierte Daten liberalere Regelungen als für identifizierte zugelassen sein? Eine vollkommene und irreversible Anonymisierung von Proben und Daten, bei welcher eine Zuordnung zum Spender nicht mehr möglich ist, da der Zuordnungsschlüssel oder Code ein für alle Mal gelöscht wurde, wird sich bei vielen Forschungsvorhaben als kontraproduktiv erweisen. Im Vollzug der Forschung werden häufig neue Erkenntnisse erzielt, die wiederum neue Fragestellungen generieren, welche sich nur im Lichte der Krankheitsgeschichte und spezifischen Lebensbedingungen eines bestimmten Patienten oder einer Patientengruppe deuten und beantworten lassen. In diesem Fall ist die Integration der Ergebnisse in das Gesamtprofil der Patienten bzw. Spender notwendig. Sollten Probenspender daher die Wahlmöglichkeit zwischen verschiedenen Formen der Zustimmung haben, also die Möglichkeit einer freien und aufgeklärten Zustimmung zu der von ihnen gewählten Zustimmungsart, einer „Zustimmung zur Zustimmung“?

Darüber hinaus ist die freie und aufgeklärte Zustimmung zu spezifizieren in Bezug auf die *Subjekte* der Zustimmung – Individuen, Gemeinschaften, Populationen – und auf die Relation zwischen *individueller Einwilligung* und *Gemeinschaftseinwilligung*. Es sind Bereiche vorstellbar, in denen die Einholung der freien und aufgeklärten Zustimmung individueller Spender nicht ausreicht, weil durch die *Vernetzung* der Daten vieler Einzelner eine *neue Informationsqualität* entsteht, die

auch eine neue Dimension des Missbrauchspotenzials (Problematik der Diskriminierung und Stigmatisierung von Kollektiven) beinhaltet. Hier ist das Verhältnis von *Individualrechten* und *Gemeinwohl* zu klären. In solchen Fällen bedarf es einer zusätzlichen Regulierung. Doch auch wenn ausschließlich die Daten von Individuen und nicht von größeren Gruppen erhoben werden, stellen sich hier besondere Fragen, die durch die Reichweite genetischen Wissens bedingt sind. Spenderbezogene genetische Daten betreffen nicht nur diejenigen Individuen, von denen die Körpersubstanzen stammen, sondern auch ihre *genetisch Verwandten*, womit die Interessen und Rechte Dritter tangiert sein können. Spender haben ein Recht auf Wissen und Nichtwissen um ihre genetische Konstitution. Wie gehen sie mit diesem Wissen um, wenn sie im Rahmen eines Forschungsprojektes von einer genetisch bedingten Krankheitsdisposition erfahren, die auch genetisch Verwandte betrifft? Hier ist auch die *zeitliche Dimension* zu berücksichtigen, wenn Informationen für *prädiktive genetische Diagnosen* genutzt werden. Sie können nicht nur das Individuum, sondern auch seine Kinder betreffen und berühren damit unter Umständen die Reproduktionsentscheidungen der Probenspender.

Die *Nutzung der Forschungsergebnisse* durch Forschende und Industrie beinhaltet die Möglichkeit der Kommerzialisierung des auf der Grundlage der Verwendung von Proben und Daten gewonnenen Wissens. Spender von Körpersubstanzen sollten daher auch über Möglichkeit und Absichten der *Kommerzialisierung* und *Patentierung* der auf der Grundlage ihrer Körpersubstanzen und Daten gewonnenen Ergebnisse informiert werden, sodass sich ihre freie und aufgeklärte Zustimmung oder Ablehnung auch hierauf beziehen kann.

All dies sollte jedoch nicht zu dem Missverständnis verleiten, dass das Prinzip der Einwilligung Spendern *alle* Formen der Verfügung über Körpersubstanzen und personenbezogene Daten erlaubt. Vielmehr kann das bioethische Prinzip der freien und aufgeklärten Zustimmung anderen Prinzipien untergeordnet werden. Es gibt kultur- oder länderspezifische Unterschiede in Bezug auf die *Art* der Körpersubstanzen oder Proben, welche zur Verfügung gestellt werden dürfen. Hier spielen die *symbolische Bedeutung* eines Gewebes oder Organs sowie der vielfach auch gesetzlich geschützte *moralische Status* bestimmter Entitäten in einer Kultur oder in einem Land eine Rolle. Und schließlich stellen sich bei der Gewinnung, Speicherung, Handhabung und Nutzung der Körpersubstanzen und Daten/Informationen von Kindern und Einwilligungsunfähigen auch in diesem Kontext wie in anderen Bereichen der Medizin besondere Probleme.

Es wäre zu überlegen, ob sich angesichts dieser vielfältigen Fragen nicht die Notwendigkeit aufdrängt, im Rahmen der Biobanken für das Prinzip der freien und

aufgeklärten Zustimmung, für den Datenschutz und den Schutz der Persönlichkeitsrechte *neue Rechtsformen* zu schaffen. Wie in einem der Vorträge vorgeschlagen, könnte hierzu – etwa in Analogie zur ärztlichen Schweigepflicht – ein gesetzlich verankertes Forschungsgeheimnis gehören, dem Forschende in diesem Bereich verpflichtet sind.

### Zugang zu Biobanken und Nutzung von Proben und Daten

Damit Spender sichergehen können, dass ihre Proben und Daten nicht in falsche Hände gelangen, ist der Zugang zu Biobanken und die Nutzung der dort asservierten Proben und gespeicherten Daten strengen Regulierungen zu unterwerfen. Wie schon erwähnt, müssen sie sich darauf verlassen können, dass Proben und Daten ausschließlich für Forschungszwecke herausgegeben werden und nur für solche, denen sie zustimmen (können) und die sie für ethisch und rechtlich vertretbar halten. Hinsichtlich der Speicherungsart dieser Daten verdient ein Aspekt besondere Beachtung: Der *computergestützte* Umgang mit personenbezogen erhobenen Daten und Informationen und die Möglichkeit ihrer rapiden elektronischen Weitergabe durch das *Internet* kann nicht nur in den Dienst einer effektiven Forschung gestellt werden. Dieses Medium ist gerade auf Grund seiner Effektivität auch anfällig für besonders wirksamen Missbrauch, die illegale Nutzung durch Hacker, sodass hier besondere Sicherheitsvorschriften einzuführen sind.

Als mögliche Nutzer von Biobanken kommen private und öffentliche Forschungseinrichtungen infrage, wobei sich die Spannweite der Forschungsprojekte von den Qualifikationsarbeiten in den Naturwissenschaften zur Erlangung von Universitätsabschlüssen bis hin zu Projekten der Pharmaindustrie zur Herstellung von Medikamenten erstrecken kann. Dies wirft die Frage nach Zugangsgebühren und ihrer möglichen Staffelung in Abhängigkeit von der nachfragenden Person oder Institution auf. Auch stellt sich die Frage, ob die Spender der Proben einen Sonderstatus hinsichtlich der Zugangsrechte und -möglichkeiten auf ihre eigenen Proben und Daten haben.

### *Benefit sharing*

Mit der Ansammlung großer Datenmengen für Zwecke der biomedizinischen Forschung eröffnet sich ein neues Problemfeld, das Fragen der *Solidarität*, des *Altruismus* und der *sozialen Gerechtigkeit* betrifft. Körpersubstanzen, Daten, Informationen werden von Individuen, Gruppen, Populationen oder Nationen für die biomedizinische Forschung im Dienste des Gemeinwohls zur Verfügung gestellt, und die dadurch erzielten Erkenntnisse und entwickelten Therapien wie Medikamente sind mit einem kommerziellen Nutzen für Forschung und Industrie verbunden. In vielen Ländern gilt das Prinzip der Nichtkommerzialisierbarkeit des menschlichen

Körpers, sei es als gesetzlich verankerte Norm oder als ungeschriebenes Gesetz. Klärungsbedürftig ist jedoch, worauf sich dieses Prinzip beziehen soll. Wenn es sich auf sämtliche Körpersubstanzen und die damit verknüpften Daten und Informationen erstreckt, so kann es geschehen, dass alle Beteiligten (Forschende, Industrie usw.) wirtschaftlich von dieser auf der Spende von Proben basierenden Forschung profitieren, außer den altruistischen Spendern selbst, seien es individuelle Spender oder Gruppen und Populationen. Dies hat auf internationaler Ebene dazu geführt, dass die Frage des *benefit sharing* auch im biomedizinischen Kontext aufgegriffen worden ist, nachdem sie sich zuvor bereits im Zusammenhang der mit der *Convention on Biological Diversity* (1992) angeschnittenen Probleme aufgedrängt hatte. Dahinter steht der Gedanke, dass zwar ein direktes finanzielles Entgelt der Spender ausgeschlossen sein sollte, d. h. dass auch keine Beteiligung der Spender am wirtschaftlichen Profit, der aus der industriellen Verwertung von Erkenntnissen auf der Basis ihrer Proben fließt, erfolgen sollte, dass jedoch gleichwohl zu fragen wäre, ob der aus der Forschung resultierende Nutzen im weiteren Sinne nicht auch denjenigen zugute kommen sollte, die ihre Proben zur Verfügung gestellt haben. Dies kann beispielsweise durch die Verbesserung der Infrastruktur oder des Gesundheitssystems eines Landes mit Mitteln, die aus der Forschung und ihrer Verwertung fließen, durch den erleichterten Zugang zu Arzneimitteln und zur Krankenversorgung und anderes geschehen.<sup>3</sup> Insbesondere in solchen Fällen, in denen Spender Proben für Gesellschaften zur Verfügung stellen, zu denen sie nicht gehören und von deren Erkenntnissen sie nicht profitieren werden (Süd-Nord-Gefälle), wäre eine Möglichkeit des *benefit sharing* in Erwägung zu ziehen.

### Zur Organisation von Biobanken

Biobanken sind zuvor als Aktivitätskomplexe oder Handlungs- und Verantwortungsketten gekennzeichnet worden. Um sicherzustellen, dass in jedem einzelnen ihrer Bereiche und durchgängig die einschlägigen ethischen Prinzipien und gesetzlichen Regelungen eingehalten werden, bedarf es besonderer struktureller Vorkehrungen. Hier wäre an die Einrichtung einer von der Forschung organisatorisch getrennten Instanz zu denken, welche den Gesamtkomplex einer Biobank überschaut und kontrolliert. Dabei hätten sich Art und Grad des Regulationsbedarfs auch nach der Größe der betreffenden Biobank zu richten. Insbesondere für große Biobanken wäre die Einrichtung einer Treuhandschaft<sup>4</sup>, eines Kurators, in Erwägung zu ziehen. Der Kurator hätte eine ganze Reihe von Aufgaben zu erfüllen, von denen die wichtigsten hier genannt seien: Seine Funktion wird sich nicht auf den Erwerb und die Verwaltung der asservierten und gespeicherten Güter (Körpersubstanzen, Daten und Informationen) beschränken lassen. Darüber hinaus hat er zum einen dafür zu sorgen, dass in jedem einzelnen der vier Bereiche ethische Prinzipien und rechtliche Vorschriften befolgt werden, bzw. zu kontrollieren, ob Gewinnung,

Speicherung, Handhabung und Nutzung von Körpersubstanzen und personenbezogenen erhobenen Daten im Einklang mit der Form der *freien und informierten Zustimmung* geschehen, für die sich der Spender entschieden hat. Der Kurator hat auch den *Zugang* zu Biobanken zu kontrollieren und sicherzustellen, dass Körpersubstanzen bzw. Informationen bei Nachfrage ausschließlich für Zwecke der *biomedizinischen Forschung* ausgehändigt werden und hier auch nur auf eine Weise, die mit der vom Spender gegebenen Zustimmung korrespondiert. Zum anderen kommt dem Kurator die Aufgabe zu, die Einhaltung von Hygiene- und Sicherheitsmaßnahmen aller Art zu überwachen. Und schließlich obliegt es ihm zu verhindern, dass im Falle einer Auflösung der Biobank Körpersubstanzen und Informationen in unrechtmäßige Hände fallen und missbräuchlich verwendet werden. Für die verantwortungsvolle Erfüllung einiger dieser Aufgaben halte ich eine Beratung des Kurators durch eine *Ethikkommission* für unabdingbar. So setzt z. B. die ethische und rechtliche Bewertung konkreter Forschungsprojekte, für die Proben und Daten verwendet werden sollen, die Kooperation mit einer Ethikkommission notwendigerweise voraus.

### **Abschließende Bemerkungen**

Dieser Überblick über einige zentrale ethische und rechtliche Fragen, die sich im Zusammenhang mit Biobanken stellen, dürfte die Notwendigkeit einer intensiven öffentlichen Auseinandersetzung gezeigt haben, aber auch das Potenzial, das Biobanken für die biomedizinische Forschung im Dienste des Gemeinwohls unter Umständen haben können. Diese Aspekte wurden auch in den lebhaften und engagierten Diskussionen im Anschluss an die Vorträge deutlich. Bei der Auswahl der Referentinnen und Referenten haben wir uns darum bemüht, die verschiedenen hier angesprochenen Perspektiven zur Geltung kommen zu lassen und Vertreterinnen und Vertreter der naturwissenschaftlichen Forschung, der Pharmaindustrie, des Datenschutzes, der Sozialwissenschaften, der Philosophie und Politik sowie Bewohner von Ländern, in denen es bereits Erfahrungen mit nationalen Biobanken nach oder vor ihrer Einführung gibt, zu beteiligen. Allen Teilnehmenden der Veranstaltung danken wir herzlich für ihre Mitwirkung.

- 
- 1 Bei Begriffen wie „Spender“ und „Patient“ wird im Folgenden der Einfachheit halber die maskuline Form für beide Geschlechter verwendet.
  - 2 Die Zentrale Ethikkommission der Bundesärztekammer hat eine Stellungnahme über „Die (Weiter-) Verwendung von menschlichen Körpermaterialien für Zwecke medizinischer Forschung“ (20.02.2003) erarbeitet, die im Internet abrufbar ist.
  - 3 Vgl. z.B. das „Statement on Benefit Sharing“ des HUGO Ethics Committee vom 9. April 2000. Hier wird empfohlen, „that profit-making entities dedicate a percentage (e.g. 1%-3%) of their annual net profit to healthcare infrastructure and/or to humanitarian efforts.“
  - 4 Schroeder, Doris/Williams, Garrath (2002): „DNA-Banken und Treuhandschaft“, in: Ethik in der Medizin. Bd. 14, Heft 2, S. 84-95.

## **Biobanken und Populationsgenetik im Deutschen Humangenomprojekt**

Ich bin einer der beiden Sprecher des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) und bin eingeladen, zum Deutschen Humangenomprojekt zu sprechen. Ich möchte das gleich zu Anfang geraderücken: Es handelt sich dabei natürlich um zwei miteinander sehr freundschaftlich verbundene Initiativen, von denen die erste mehr in der strukturellen Genomik gestartet ist und die zweite eigentlich das bietet, woran Sie interessiert sind, nämlich die Anwendung am Menschen. Als Sprecher repräsentiere ich das Nationale Genomforschungsnetz, nicht das Deutsche Humangenomprojekt.

Ich möchte die erste Hälfte meines Vortrages dazu nutzen, Ihnen die wissenschaftlichen und die auf Krankheiten bezogenen Gründe nahe zu bringen, warum wir Biobanken brauchen. In der zweiten Hälfte werde ich behandeln, welche Erfordernisse durch das Nationale Genomforschungsnetz entstehen, in welcher Struktur die Erforschung von Krankheiten dort vonstatten geht und Ansatzpunkte für Biobanken vorhanden sind oder diese möglicherweise bereits eingerichtet sind.

Lassen Sie mich kurz zum Deutschen Humangenomprojekt und zu den Anfangsstadien von Genomforschung, die sich vorwiegend strukturorientiert abgespielt hat, kommen. Man hat erst einmal darauf abgezielt, möglichst Informationen und Technologien zu erhalten, die Auskunft über alle Gene geben können. Unter anderem wurde dazu – das wissen Sie – das gesamte humane Genom sequenziert, und es wurden Hochdurchsatzplattformen entwickelt, die Bioinformatik und die genetische Statistik vorwärts getrieben. Das hat natürlich zu einem ganz wesentlichen Schub in der Technologieentwicklung geführt; die Zahl der charakterisierten Gene ist entsprechend hoch.

**(Abbildung 1: The way to a disease relevant gene 1; siehe Anhang im hinteren Buchteil)**

Dabei geht man also global vor. Anders verhält es sich nun, wenn man über Krankheiten nachdenkt. Hier wird ein anderer Zugangsweg gewählt – ich komme jetzt auf das Nationale Genomforschungsnetz zu sprechen –, einen Zugangsweg, der nicht mehr Auskunft über alle beim Menschen vorkommenden Gene gibt, wo man

sich vielmehr darauf konzentriert, die krankheitsrelevanten Gene zu erfassen.

**(Abbildung 2: The way to a disease relevant gene 2; siehe Anhang)**

Das bedeutet, dass man auch Hochdurchsatztechniken braucht; das bedeutet aber auch, dass man neue Elemente braucht, nämlich klinische Expertise. Vor allen Dingen braucht man Patienten, kranke oder in anderer Hinsicht verschiedene Individuen, die man studieren kann. Mit der abnehmenden Zahl der in dieser Vorgehensweise charakterisierten Gene erhöht sich die Relevanz der charakterisierten Gene, zumindest im Fall einer erfolgreichen Forschung.

Im Nationalen Genomforschungsnetz ist das bewerkstelligt worden, indem fünf Kerninstitutionen gewählt worden sind: die GSF München, die GBF Niedersachsen, das DKFZ in Heidelberg und zwei Institutionen in Berlin, das MDC und das Max-Planck-Institut für molekulare Genetik. Um diese fünf Institutionen herum sind fünf Krankheitsnetze eingerichtet worden, die zu einem Großteil auch aus universitären Institutionen, aus der Patientenversorgung nahe stehenden Institutionen oder sogar aus Kliniken bestehen und die die fünf Indikationsgebiete: infektiöse Erkrankungen, Nervensystem, Umwelt, maligne Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen abdecken.

**(Abbildung 3: Technologie-Transfer; siehe Anhang)**

In jedes der fünf Krankheitsnetze sind jeweils drei bis fünf große Standorte eingebunden, und jeder Standort wiederum zerfällt in fünf bis zehn Einzelprojekte, die miteinander interagieren. Es ist also ein sehr vernetztes und verwobenes Vorgehen. Daran sind angehängt worden die Initiativen zur molekularen Ernährungsforschung, also zu Einflussfaktoren unserer Lebensweise, zur mikrobiologischen Genomik. Dazu kommen noch eine Technologietransferplattform und jeweils eine Technologieplattform für Proteomforschung und Bioinformatik. Dabei handelt es sich um ein relativ großes Gebilde. Ich habe das Dia, das Sie hier sehen, verwendet, weil es ein offizielles Schaubild wiedergibt; leider sind die Angaben noch in D-Mark. Sie sehen, dass erhebliche Summen verwendet werden. Die Verteilung zwischen den einzelnen Bereichen, insbesondere zwischen Kernbereichen und krankheitsorientierten Genomnetzen ist sehr gleichmäßig. Wenn Sie sich die Begutachtungsergebnisse ansehen, werden Sie feststellen, dass dort eine strikte und relativ harte Auswahl in Bezug darauf getroffen worden ist, wer da hineinkann.

**(Abbildung 4: Nationales Genomforschungsnetz; siehe Anhang)**

Ich komme jetzt zum ersten Problem, der Definition von Krankheitsgenen. Was wollten wir denn suchen? Woran ist das Ganze überhaupt ausgerichtet?

**(Abbildung 5: DNA; siehe Anhang)**

Wir haben die universelle Sequenz der DNA, und immer jeweils drei Basen kodieren eine Aminosäure. Wir suchen in den meisten Fällen nicht mehr als den Austausch einer einzelnen Base und damit einen Kodierungsfehler zum Beispiel für eine Aminosäure. In der Anfangszeit der Genetik hatten wir die monogenen Erbkrankheiten im Fokus. Wie Sie im Folgenden sehen werden, ist die Situation dort klarer, dort brauchten wir über Biobanken gar nicht nachzudenken.

**(Abbildung 6: Monogenic diseases; siehe Anhang)**

Dieses Bild, das ich dankenswerterweise von Herrn Baur erhalten habe, zeigt Ihnen, wie eine sehr große Familie – mehrere Generationen – in einem Berlin-Bonner Projekt untersucht wird. Sie sehen, dass es sich dabei um ein klinisch relativ kompliziertes Syndrom handelt, um Bluthochdruck und Brachydaktylie, das Vorliegen kurzer Gliedmaßen. Bereits in dieser einen Großfamilie gelingt es offensichtlich, das Krankheitsgen zu finden. Aber dabei handelt es sich um ein typisches Beispiel aus dem Gebiet der seltenen familiären Krankheiten, um eine monogene Erbkrankheit.

In der Exploration der monogenen Erkrankungen sind die wesentlichen Techniken für die Auffindung von Krankheitsgenen etabliert worden. Die Humangenetiker waren in der Lage, die Patienten beizubringen; sie haben sich auch um diejenigen Patienten gekümmert, die solche Auffälligkeiten hatten. Sie haben diese rekrutiert und phänotypisiert und sie haben bestimmte Schritte der molekularen Exploration geleistet. Ganz wichtig war, dass bestimmte Technologieplattformen, die Mikrosatellitenzentren, aufgebaut werden konnten, die die Technologien bereitgestellt haben, sodass man schnell diejenigen chromosomalen Regionen, die Krankheitsgene enthalten, identifizieren konnte.

**(Abbildung 7: Effective platforms; siehe Anhang)**

Das sieht jetzt offensichtlich ein bisschen komplizierter aus. Denn das Nationale Genomforschungsnetz und vergleichbare Initiativen in anderen Ländern wollen an Bevölkerungserkrankungen nach Genen suchen.

**(Abbildung 8: Komplexe Erkrankungen; siehe Anhang)**

Beispiele für Volkskrankheiten sind: Diabetes, metabolisches Syndrom, Bluthochdruck, koronare Herzerkrankungen, Arteriosklerose, chronische Darmentzündung, allergisches Asthma, COPD, Atopie, also Milchschorf, Psoriasis, Rheuma, Depression, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Demenz, Multiple Sklerose, also große Erkrankungen, für die gilt, dass sie nicht mehr einzelne Familien mit sehr großer Penetranz treffen, sondern die über die Bevölkerung verteilt sind. Diese Erkrankungen stellen jedoch die wesentlichen Probleme der inneren Medizin, der Neurologie oder auch der Altersmedizin dar.

**(Abbildung 9: Therapeutische Probleme; siehe Anhang)**

Die Entwicklung moderner, oft biotechnologischer Therapien (z.B. der Einsatz von spezifischen Antikörpern) hat der Medizin einen erheblichen Innovationsschub gebracht. Wir sehen jedoch immer wieder, dass diese neuen Therapien hoch selektiv sind: Einige Patienten profitieren extrem davon, andere offensichtlich gar nicht. Wir wissen aber auch, dass die Therapien sehr teuer und manchmal mit sehr schweren Nebenwirkungen behaftet sind. Das trifft für viele der neueren therapeutischen Verfahren zu. Eigentlich bräuchten wir Methoden, sodass wir Therapieentscheidungen gezielt treffen könnten. Das hieße, dass nicht durch Probieren gefunden werden müsste, wer einen therapeutischen Erfolg zeigt, sondern vorher gesagt werden könnte, wer denn eine Chance auf eine Therapieantwort hat und wer höchwahrscheinlich von der Therapie nicht profitieren würde. Wir kommen damit zur Pharmakogenetik.

Wie können wir uns den genetischen Einfluss bei Volkskrankheiten oder in der Pharmakogenetik vorstellen? – Das sind jetzt keine Krankheiten mehr, die durch ein einzelnes Gen verursacht werden. Vielmehr müssen wir folgendes Bild bemühen: Wenn wir alle in diesem Raum eine dieser Konditionen, eine dieser Krankheiten, hätten, etwa unter Bluthochdruck leiden würden, dann gäbe es eine Reihe von verschiedenen Krankheitsgenen, die – das macht die Sache so kompliziert – bei allen von uns in einer verschiedenen Kombination vorkommen würden. Ein „Risiko-Score“, den wir durch die Kombination von Krankheitsgenen bekommen, ist dann entscheidend für das Risiko, krank zu werden, und nicht die Tatsache, dass wir alle das gleiche Krankheitsgen, den gleichen Defekt tragen.

**(Abbildung 10: Inflammatory bowel disease 1; siehe Anhang)**

Ich will Ihnen ein Beispiel nennen, auch um zu illustrieren, was der Impact von solcher Forschung ist. Es kommt aus dem Gebiet, auf dem ich selber arbeite und demzufolge kompetent bin: Das ist die chronische Darmentzündung. Hier sehen Sie einen gesunden, dort einen kranken Darm. Sie können sich vorstellen, dass diese Veränderungen erhebliche Gesundheitsprobleme nach sich ziehen. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen und insbesondere der Morbus Crohn sind auch deshalb interessant, weil es sich dabei um typische Zivilisationserkrankungen handelt. Vor 1920 gab es den Morbus Crohn nicht; jetzt leidet ein halbes Prozent der Bevölkerung (d. h. einer von 200) daran. Es gibt ganz typische genetische Befunde für solche Krankheiten. Bei Geschwistern, von denen ein Geschwisterteil krank ist, hat das zweite Geschwisterteil ein 10- bis 50fach höheres Risiko als der Rest der Bevölkerung. Solche Risikogrößen sind auch z.B. für Diabetes oder für Bluthochdruck typisch.

**(Abbildung 11: Inflammatory bowel disease 2, Baumdiagramm; siehe Anhang)**

Es gibt dazu immer wieder Krankheitscharakteristika, die sich in den Familien wiederholen (sog. Konkordanz). Ganz klar kann man das – das sind harte Daten aus der Epidemiologie der Krankheiten – an Zwillingen sehen. Wenn Sie zweieiige Zwillinge nehmen – das ist das perfekte, genetisch unterschiedliche Geschwisterpaar –, dann ist die Wahrscheinlichkeit, dass beide am Morbus Crohn erkranken, vier Prozent. Bei eineiigen Zwillingen beträgt die Konkordanz 56 Prozent. Sie können hieraus den Umfang der Genetik abschätzen – das sind 52 Prozent. Sie können daraus aber auch ableiten: Es gibt noch 44 Prozent, die trotz gleicher genetischer Veranlagung nicht erkranken. Das ist der Einfluss der Umwelt, von Trigger-Faktoren – etwa wie wir leben –, die bewirken, dass diejenigen, die dazu veranlagt sind, die Krankheit tatsächlich bekommen. Das Dia zeigt typische Familienstammbäume. Die Krankheit tritt zwar gehäuft auf, es lässt sich jedoch kein Mendelscher Erbgang ableiten.

**(Abbildung 12: Von der genetischen Ätiologie zur Pathophysiologie 1; siehe Anhang)**

Wie gelangt man nun zu diesen Krankheitsgenen? Über lange Jahre, während der letzten 50 Jahre der biomedizinischen Forschung, haben wir uns hypothesengetrieben vorwärts bewegt. Sie sehen hier unten eine Reihe von möglichen Krankheitsgenen – mit dem roten Strich markiert –, die den Anstoß zu den krankheits-verursachenden Veränderungen geben. Dabei tritt eine Art Dominoeffekt auf. Wir sehen mehrere Kaskaden von anderen Genen, die jetzt angeschaltet werden, sodass am Ende eine Erkrankung entsteht. Das ist das Ergebnis von vielen Jahrzehnten Forschung, dass einzelne Faktoren meist in der obersten Ebene der Pathophysiologie identifiziert worden sind. Wir kennen damit einige der krank machenden, die Symptome hervorrufenden Faktoren. Aber Sie können sich vorstellen, dass Sie, ausgehend von der Kenntnis eines solchen Faktors, kaum den Weg zurück zum Krankheitsgen gehen können. Es muss also andere Techniken geben, wie man zu den primären Krankheitsursachen kommen kann.

**(Abbildung 13: Scientific research in complex diseases; siehe Anhang)**

Ich danke Herrn Baur ganz besonders für das Dia, das ich Ihnen jetzt zeige. Sie wollen dieses Krankheitsgen bestimmen. Dazu vergleichen Sie in von Krankheit betroffenen Geschwisterpaaren den genetischen Hintergrund. Jedes Geschwisterpaar hat 50 Prozent seiner Gene gemeinsam – die sind ja von den Eltern geerbt worden. Das heißt, 50 Prozent der Gene von zwei Geschwistern sind gleich. Dabei handelt es sich um eine absolut zufällige Auswahl durch Durchmischung. Wir werden nun Marker benutzen, um die DNA auf Gleichheit zwischen Geschwisterpaaren zu untersuchen. Folgende Hypothese wird zur Auffindung von Krankheitsgenen genutzt: Es werden gezielt (nicht repräsentative) Geschwisterpaare gesammelt, die beide von einer bestimmten Eigenschaft (z.B. Krankheit) betroffen sind. Da beide Geschwisterpaare

erkrankt sind, sollte ein Krankheitsgen von beiden Geschwistern getragen werden und daher dieser Bereich der DNA immer wieder zwischen den Geschwistern gleich sein. Da könnten wir dann Krankheitsgene vermuten. Solch eine überzufällige Gleichheit erschließt sich nur nach der systematischen Untersuchung vieler Hundert Geschwisterpaare mit den statistischen Verfahren der Kopplungsanalyse. Für manche Krankheiten benötigt man Tausende von Geschwisterpaaren für den ersten Hinweis auf eine genetische Region und mehrere Tausend von Einzelpatienten, jeweils mit ihren Eltern für die Feinkartierung und das Finden der Krankheitsgene. Dann geht die Arbeit auf einer neuen Ebene weiter, auf der die Mechanismen, die vom Krankheitsgen angesteuert werden, aufgeklärt werden müssen.

**(Abbildung 14: NOD2 insertion mutation; siehe Anhang)**

Wie muss man sich den konkreten Einfluss eines solchen Krankheitsgens vorstellen? Zufälligerweise war der Morbus Crohn, die Darmentzündung, auch eine der ersten Krankheiten, bei denen ein solches Gen gefunden wurde. Man hat jedes Gen in seinem Körper zweimal; alles ist doppelt da. Es gibt drei verschiedene Zustände, in denen sich dieses Gen befinden kann: der so genannte Wildtyp – gar nichts ist verändert –, der heterozygote Typ – eine Kopie des Gens ist betroffen – oder der homozygote Typ, das heißt, beide Kopien sind betroffen. Sie sehen auf dem Bild, dass 5,7 Prozent eine homozygote Variante des NOD2-Gens tragen, die sämtlich Morbus Crohn („CD“) entwickelt haben. Dies ist ein ungewöhnlich starker gene-tischer Effekt in solch einer polygenen Erkrankung, in einer komplexen Erkrankung. Bei denen, die heterozygot sind, ist das Risiko für den Morbus Crohn doppelt so hoch wie in der Normalbevölkerung. In diesen Studien ist kein einziger Proband mit beiden Kopien des Gens betroffen. Interessanterweise gibt es einen gewissen Background von Personen, die nicht krank sind, bei denen aber offensichtlich eine Kopie des Gens betroffen ist. Diese Menschen haben offensichtlich keinen Morbus Crohn. Hochinteressant wäre jedoch, welche anderen Gesundheitsprobleme diese Probanden haben.

Wir sehen an diesem Beispiel aber auch die Komplexität der Situation. Sie gleicht einem Blick in ein Kaleidoskop. Wir sehen hier ein einziges Fraktal, allein ergibt dies keine Erklärung für die Krankheit. Man erhält Risikoprofile: Wenn Sie homozygot sind und beide Kopien betroffen sind, dann haben Sie ein relativ hohes Risiko, den Morbus Crohn zu entwickeln. Wenn eine Kopie betroffen ist, dann ist das Risiko doppelt so hoch wie bei der Normalbevölkerung. Aber ganz klar ist: Fast 93 Prozent der Kranken erklären Sie so nicht; da müssen Sie andere, noch unbekannte Gene bemühen. Es ist ein Spiel, das offensichtlich sehr vielfältig ist, sehr weit führt und eine sehr lange Forschungstätigkeit erfordert. Gleichzeitig werden Sie kaum definitive Antworten bekommen, sondern „nur“ Risikoprofile vorhersagen können. Dies macht

die Kenntnis der eigenen Genetik für den Einzelnen weniger gefährlich, kann jedoch zu sehr attraktiven neuen diagnostischen oder therapeutischen Verfahren führen.

**(Abbildung 15: Von der genetischen Ätiologie zur Pathophysiologie 2; siehe Anhang)**

Viele erfolgreiche Therapien zielen auf die Pathophysiologie. Daher ignorieren wir im NGFN die Pathophysiologie nicht. Da wir nur die oberste Ebene kennen, fragt man sich natürlich: Gibt es noch Ebenen darunter, irgendwelche Engstellen, wo einzelne Gene wie Ventile funktionieren? Die könnte man ja therapeutisch beeinflussen. Sie kennen vielleicht die Krankheitsgene nicht. Aber hier könnte die Therapie doch sehr effektiv ansetzen und die Symptome abschalten. Dazu werden Gen-Chips, von denen Sie sicher bereits gehört haben, eingesetzt.

**(Abbildung 16: Komplexe Erkrankungen; siehe Anhang)**

Wir haben schon herausgearbeitet, was wir dafür brauchen: Wir brauchen sehr hohe Zahlen von nicht verwandten Familien, von betroffenen Geschwisterpaaren, und von Trios – den Betroffenen mit beiden Eltern –, und dann brauchen wir auch noch Einzelpatienten. Ich nenne hier einmal die Zahl von mehr als eintausend. Bei manchen Krankheiten könnte ich auch die Zahl von mehr als zehntausend nennen. Es handelt sich also um ganz andere Größenordnungen als bei der einen kranken Familie in den monogenen Erkrankungen. Wir brauchen – das wäre am besten – Stichproben verschiedener Herkunft und Ethnizität. Denn es ist nicht gesagt – ich zeige Ihnen aber jetzt dafür keine Daten –, dass das, was in Deutschland beobachtet wird, auch für Asiaten zutrifft. Genetische Unterschiede sind sogar innerhalb Europas denkbar. Da gibt es andere Zusammensetzungen der Krankheitsgene oder sogar Krankheitsgene, die sich nur in einer Population finden. Vielleicht gilt das sogar innerhalb Deutschlands. Wenn Sie so komplex vorgehen, brauchen Sie also vor allen Dingen immer eine Wiederholungsstichprobe; sie brauchen letztendlich einen kompletten zweiten Satz Patienten und Kontrollen. Am besten ist es, wenn Sie verschiedene Gewebearten vom gleichen Patienten haben: erkranktes Organewebe und Blut für die DNA-Isolation. Ferner benötigen Sie Hochdurchsatztechnologien.

Ich will noch auf ein weiteres Problem hinaus: Stellen Sie sich vor, wir haben jetzt bei der Krankheit eine Reihe von Krankheitsgenen gefunden. Ich bin aber Kliniker. Ich finde das zwar intellektuell ganz spannend, aber wenn ich als Arzt vor dem Patienten sitze, dann interessiert mich die Wissenschaft um die Krankheitsgene eigentlich relativ wenig. Ich muss die Frage nach dem klinischen Nutzen stellen; denn das ist es doch, was die Gesellschaft und die Patienten letztendlich erwarten.

**(Abbildung 17: Klinische Nutzung von Krankheitsgenen; siehe Anhang)**

Die Betroffenen interessiert (falls sie es wissen wollen): Wie hoch ist mein absolutes Risiko? Ein relatives Risiko, ob 10- oder 50fach oberhalb der Normalbevölkerung – das ist doch völlig uninteressant. Man will wissen: Mein Risiko im Alter von 30 Jahren ist x Prozent, mit 40 Jahren y Prozent, mit 50 vielleicht noch höher. Die einzig wichtige Information für den Patienten ist das absolute Risiko. Die Notwendigkeit der genetischen Beratung spielt sofort mit hinein. Auch diese kann eigentlich nur dann korrekt erfolgen, wenn die absoluten Risiken klar sind.

Dazu ein Seitengedanke: Wenn Sie über so breite Erkrankungen wie Volkskrankheiten nachdenken, müssen Sie auch fragen: Wer will denn da genetisch beraten? Sicherlich nicht mehr die Humangenetiker, die nicht den Beratungsbedarf für die Gesamtbevölkerung und die gesamte Medizin leisten können. Vielmehr müssen Sie sich fragen, ob das vielleicht die Allgemeinmediziner machen sollen und, wenn ja, wie das geleistet werden kann.

Ferner will man als Betroffener wissen: Hat ein Krankheitsgen denn irgendeinen Einfluss (wenn man schon krank ist) auf die Krankheitsschwere, auf den Verlauf, auf vielleicht auftretende Komplikationen, auf Krebsentstehung bei manchen Krankheiten? Schließlich will man beim Thema Pharmakogenetik wissen: Helfen mir nun manche Therapien besser oder schlechter? Ist das Nebenwirkungsrisiko unterschiedlich? Es gibt auch viele Krankheiten, die breiter sind, als wir denken: Hat das Krankheitsgen für eine bestimmte Erkrankung vielleicht noch einen Einfluss auf andere Organsysteme?

**(Abbildung 18: NOD2 genotype – phenotype; siehe Anhang)**

Ich will Ihnen noch einmal das Beispiel des Morbus Crohn zeigen. Denn hier gibt es eine ganze Reihe von Krankheitscharakteristika und Komplikationen: Krankheitslokalisation, Stenosen, Fisteln im Darm, extraintestinale Symptome wie Gelenksbeschwerden, Krankheitsschwere. Sie sehen, dass man in diesem Fall wieder über eine große Zahl – ein halbes Tausend Patienten für die Hypothesengenerierung und dann noch einmal eine große Kohorte für die Bestätigung – verfügen muss.

**(Abbildung 19: Clinical implications; siehe Anhang)**

In der Tat findet man in diesem Beispiel, dass eine Beziehung zwischen Genotyp und Phänotyp besteht. Eine bestimmte Genvariante, die nur einen Teil der Krankheit ausmacht, scheint hinterher auch mit einem klinischen Subtyp des Krankheitsbildes zu assoziieren.

**(Abbildung 20: Klinische Anwendung genomischer Erkenntnisse; siehe Anhang)**

Für die klinische Anwendung wollen wir nicht nur den Genotyp-Phänotyp-Zusammenhang kennen; wir wollen auch den Einfluss auf Prognose und Therapieantworten wissen. Wir wollen schließlich genetisch definierte klinische Algorithmen aufbauen. Nur wenn hinterher eine bessere Diagnostik und eine bessere Therapie geleistet werden kann, wird ein Genbefund auch in der Klinik umgesetzt werden; nur dann hat es eigentlich Sinn gemacht, diese Forschung geleistet zu haben – zumindest in meinem sehr pointiert-kritischen Verständnis, das ich hier vortrage.

**(Abbildung 21: The clinical use of genetics; siehe Anhang)**

Um dorthin zu gelangen, müssen wir uns einer Sache bewusst sein: Die Forschung, die an vorderster Front stattfindet – auf dem Bild sehen Sie simuliert eine Population von Kranken, sechs verschiedene Formen und verschiedene Schweregrade der Krankheit simuliert durch fünf Farben –, betrachtet immer einen kleinen Ausschnitt. Wenn wir diesen Ausschnitt ganz zufällig hier hineinlegen, dann werden einige Farben unterrepräsentiert, andere sind überrepräsentiert. Wir haben also ein Problem. Wenn wir diese Aussagen treffen wollen, dann können wir nicht mehr nur mit Patienten arbeiten, die z.B. in der Universitätsklinik anzutreffen sind. Das große Problem besteht darin, dass wir dann nur eine bestimmte Sorte von Patienten sehen.

**(Abbildung 22: Komplexe Erkrankungen; siehe Anhang)**

Wir müssen aber zu einer Aussage kommen, die für den Durchschnittspatienten wichtig ist. Wir brauchen also populationsbezogene, prospektiv charakterisierte Kohorten; prospektiv deshalb, weil man dann, wenn man fragt: „Wie schwer war denn die Krankheit? Erinnern Sie sich an die letzten zehn Jahre?“, keine vernünftige Antwort bekommt. Eigentlich müsste man denjenigen, der die Krankheit bekommt, am Beginn der Diagnose und dann begleitend immer wieder fragen, wie es denn gelaufen ist, und das aufschreiben. Dann kommt man zu viel besseren Daten.

Letzter Punkt: Phänotypbestimmung. Wir haben die ganze Zeit über eine Krankheit gesprochen; ich habe immer Krankheitsnamen genannt; ich habe Diabetes, Darmentzündung und andere typische Krankheitsnamen genannt, die wir seit ein paar Hundert Jahren in der Medizin kennen. Medizin ist in ihrer Entwicklung dadurch dominiert, dass wir irgendwann einmal begonnen haben, in die Körper hineinzuschauen. Die Autopsie war eine der ersten Möglichkeiten, im Verständnis des komplexen Organismus „Mensch“ weiterzukommen. Das hat uns zwar initial entscheidend weitergebracht, aber nicht entscheidend in Bezug auf die Entstehung der Krankheiten. Wir haben unsere Krankheitsdisziplinen danach geformt, dass es anatomische Barrieren gibt. Aber Sie müssen sich selber auch fragen: Ist es denn wahrscheinlich, dass sich Gene an anatomische Barrieren halten? Wir sind als

Mediziner für die Behandlung von Menschen vielleicht hervorragend ausgebildet, aber wirklich auch für die genetische Exploration? In der Beschreibung von Krankheiten, also der Phänotypisierung, schauen wir immer nur das Organsystem an, in dem der Arzt spezialisiert ist und dem die Krankheit in ihrer Symptomatologie primär zugeordnet wird. Zweitens muss uns klar sein, dass wir natürlich die komplexe Informationsvielfalt des Phänotyps vereinfachen. Der Prozess der Diagnosefindung ist auf Behandlung ausgerichtet und damit auf eine Kategorisierung durch Informationsreduktion.

**(Abbildung 23: The diagnostic process; siehe Anhang)**

Wenn wir zur Illustration acht verschiedene Patienten hätten: Man sieht, dass die verschiedenen Symptome verschieden verteilt sind (Blöcke 1 – 10). Mit Blau habe ich markiert, wenn ein Symptom manifest ist (z.B. Durchfall, hohes Fieber oder eine vergleichbare Krankheitserscheinung). Die Medizin ist darauf ausgerichtet, durch die Anwendung diagnostischer Kriterien diese Informationen und damit die vielfältigen Erscheinungsbilder auf eine einzige Diagnose zu reduzieren, die dann eine einheitliche Behandlungsstrategie zur Folge hat. Ein Beispiel für solche Vereinheitlichungen in der Medizin ist die Entwicklung von Leitlinien. Aber das ist natürlich nicht das, was wir brauchen, um die Komplexität einer genetischen Exploration auch im Krankheitsbild widerzuspiegeln.

Wir müssen uns also hinsichtlich solcher klinischen Untersuchungen, solcher Phänotypen und solcher Patienten, die wir in Biobanken rekrutieren, bewusst machen, dass die Diagnose, die der Arzt stellt, nicht ausreicht, sondern dass wir zu ganz anderen Methoden auch der Phänotypbestimmung, des so genannten Phänomens, kommen müssen.

Das berücksichtigt einen bedeutsamen Aspekt, der auch für die Patienten sehr wichtig ist. In dieser Studie wurde aufgemalt, wo bei Multipler Sklerose, Morbus Crohn, Darmentzündung, Psoriasis, atopischem Ekzem und insulinabhängiger Diabetes die Verdachtsgene vermutet werden. Sie sehen: Das häuft sich in bestimmten chromosomalen Regionen. Das heißt: Manche Gene spielen wahrscheinlich in mehreren Krankheiten eine Rolle.

**(Abbildung 24: Komplexe Erkrankungen, siehe Anhang)**

Wir haben also noch eine weitere Anforderung an Biobanken: Wir wollen breit angelegte, organübergreifend charakterisierte Patientenkohorten mit einer prospektiven Nachverfolgung und wir wollen ferner eine standardisierte Verfügbarkeit verwandter Erkrankungen haben.

**(Abbildung 25: Notwendige Materialien; siehe Anhang)**

Zur Sammlung von Biomaterialien. Wo stehen wir denn? Es gibt eine Reihe von notwendigen Materialien, die man benennen kann: DNA ist stabil und kann aus peripherem Blut gewonnen werden. Das ist nicht sehr komplex. Aber eigentlich brauchen Sie auch Gewebe, weil Sie verstehen müssen, was in der Pathophysiologie vor sich geht. Gewebe ist schon schwieriger und aufwendiger zu gewinnen. Gewebesammlungen sind in der Regel ein Abfallprodukt diagnostischer Prozeduren. Gewebe müssen Sie speziell lagern, meistens ultratief gekühlt. Dann brauchen Sie Zelllinien; das wird noch ein bisschen aufwendiger. Schließlich darf man nicht unterschätzen – das habe ich Ihnen schon gezeigt –, wie viele Krankheitsdaten man braucht, um die Komplexität und den Aufwand des molekularen Vorgehens auch auf der Phänotypseite abzubilden.

Was haben wir in den fünf Krankheitsnetzen im Nationalen Genomforschungsnetz?

**(Abbildung 26: Isolierte Einzelsammlungen; siehe Anhang)**

**(Abbildung 27: Diseases under study in the NGFN; siehe Anhang)**

Leider hauptsächlich isolierte Einzelsammlungen, die allerdings teilweise eine beträchtliche Größe insbesondere im Bereich der populationsgenetisch ausgerichteten DNA-Sammlungen erreicht haben.

**(Abbildung 28: Data depositories and data-/biobanks; siehe Anhang)**

Wir haben das Problem, dass wir eine Reihe von dezentralisierten Daten- und Biobanken haben. Die gezeigte Aufzählung ist nicht erschöpfend. Wir haben eine zentrale Datenbank, die wir derzeit konstruieren, in der Typisierungsdaten gesammelt werden können. Wir wollen eine zentrale Biobank. Sie werden ja heute die Diskussion auch darüber führen, wie komplex das ist. So etwas ist bei uns bislang nicht etabliert worden.

**(Abbildung 29: Population based cohorts/samples; siehe Anhang)**

Es gibt einige Versuche, zumindest populationsbasierte Ansätze zu verwirklichen. Dahinter steckt die Idee, dass man, wie bereits detailliert besprochen, natürlich wissen muss, wie die Verteilung von Krankheitsgenen beim Durchschnittspatienten ist, damit man aus den Genen und Genvarianten, die man gefunden hat, auch klinischen Sinn machen kann.

**(Abbildung 30: KORA Augsburg; siehe Anhang)**

Hier sehen Sie die KORA-Kohorte. Früher hieß diese MONICA. Dieses Projekt läuft schon seit 15 Jahren und wurde also schon lange vor der Genomzeit initiiert. Es geht

da um kardiovaskuläre Risikoprofile und Diabetes im Großraum Augsburg. Dann gibt es die EPICS-Stichprobe im Raum Potsdam. Hauptsächlich geht es da um Ernährung und ernährungsrelevante Erkrankungen. Dort gibt es kein Follow-up, aber es ist ein Drittel der Bevölkerung charakterisiert worden.

**(Abbildung 31: PopGen; siehe Anhang)**

Ferner gibt es eine neu gestartete Kohorte im Norden Schleswig-Holsteins. Wir erstellen für das gesamte NGFN eine Stichprobe von zwölf zentralen Erkrankungen. Der Großteil des Projekts ist eine Prävalenzstichprobe, aber eine Untergruppe der Patienten soll nachverfolgt werden. Dazu werden wir versuchen, jeden der relevanten Patienten im Norden Schleswig-Holsteins zu erreichen und hoffentlich zu einer Teilnahme zu bewegen. Eine Zusammenfassung des Angebots wird im Internet demnächst unter [www.PopGen.de](http://www.PopGen.de) verfügbar sein. Ich fände es außerdem von großer Wichtigkeit, dass andere patientenbezogene Initiativen des BMBF, wie z.B. das Programm der Medizinischen Kompetenznetze Eingang finden und mit den Genomforschungsinitiativen koordiniert werden.

**(Abbildung 32: Erwartete Ergebnisse; siehe Anhang)**

Ich will mit dem Motto des Nationalen Genomforschungsprojektes „Krankheitsbekämpfung durch Genomforschung“ enden. Das bedeutet, dass natürlich alles nicht nur darauf abzielt, Krankheitsgene, Krankheitsmechanismen und molekulare Marker, neue Therapien und neue Diagnostika zu finden, klinische Forschung und Grundlagenforschung und die Pharmaindustrie zu befördern, sondern dass am Ende der gesamten Bemühungen das oberste Ziel nicht aus dem Auge verloren gehen darf, das wir der Gesellschaft schulden: die Umsetzung in bessere und gezieltere Therapien für Volkskrankheiten. Daran müssen sich am Ende alle Initiativen dieser Art messen lassen.

TOM MEADE

*London School of Hygiene and Tropical Medicine*

## The UK Biobank

### Introduction

Recent developments in genetics – most obviously the sequencing of the human genome but also including the many technical developments that have enabled its detailed study – offer what may well be the next most significant advance in medicine. This opportunity must not be lost and one of the most promising ways of realising it will be through large cohort studies that can apply the new genetics along with aspects of “lifestyle” in the study of disease. (Lifestyle is used here as shorthand for personal characteristics such as smoking and physical activity, environmental exposures and physiological measurements such as blood pressure.) Currently, the largest cohort study proposed is the UK Biobank.

In 1999, the British Medical Research Council (MRC) commissioned an independent study of its activities which included views on research. Genomic approaches were spontaneously mentioned as the most exciting development over the next five years – more frequently than all the others combined, such as the development of new drugs, disease prevention and neuroscience. At the same time, genomic research was spontaneously mentioned as the most worrying development – more frequently than all the other concerns combined, such as use of animals and costs. So the challenge for the UK Biobank has been to allay the anxieties that people obviously feel in order to take advantage of their excitement about the possibilities arising from genetic approaches.

Early in 1999, the MRC and Wellcome Trust held a joint meeting to consider the implications for further genetic research at the population level. As a result, 14 case-control studies were later funded to enable the rapid investigation of low penetrance genes associated with increased risk of multifactorial diseases. Although well-suited for these purposes, case-control studies have well-known limitations when the influences of lifestyle are also to be considered. Cases are only included after they have developed a disease, which may have resulted in modifications of lifestyle. Retrospective collection of data on lifestyle is notoriously unreliable anyway, and recall bias introduced by patients who may be more likely than control participants

to record an event or exposure is another widely recognised difficulty. Case-control studies can only study one condition at a time. One gene may influence several conditions and, conversely, a condition may be influenced by several different genes. Case-control studies can usually only be based on survivor populations so that any differences between those who have died and those who have survived a condition cannot be studied. Cohort studies are not subject to these drawbacks. The MRC and Wellcome Trust therefore concluded that a large cohort, or prospective, study would probably also be needed for reliable data on the combined effects of lifestyle (measured, of course, before the event) and episodes of clinical disease.

As **Table 1 shows (Abb. 33, siehe Anhang)**, an expert group was set up in August 1999 and produced an outline proposal which the MRC and Wellcome Trust approved in principle the following April. Soon after this, a Protocol Development Group was set up to prepare a more detailed proposal. While this was in progress, there was a workshop early in 2001 attended by about 150 people to ensure that contributions to the protocol were received from as many experts as possible. Late in 2001 and early in 2002, an independent international group reviewed the protocol and was generally very supportive. The protocol was revised in the light of their comments and considered on a second occasion by the international group when its original suggestions had been taken into account. In April 2002, the funders – now including the Department of Health as well as the MRC and Wellcome Trust – approved an initial £45m to set up UK Biobank. At the time of writing the chief executive of the central, coordinating “hub” and the five or six “spokes” that will recruit participants are being chosen. Thus, considering the complexity and importance of the whole venture, it was planned and approved in well under three years.

## Combined effects

The UK Biobank is particularly interested in the combined effects of lifestyle and genetic influences. The protocol has used “combined effects” to indicate associations with events that appear greater than the sum of the separate effects of lifestyle and genetic influences, because any formal definition of statistical interaction in genetic epidemiology is difficult and controversial. By identifying combined effects, it will, first, be possible to improve the prediction of those at risk of particular conditions so that prevention or treatment can be more accurately directed to those who require them. Of almost equal importance, these can then be avoided in those who do not need them because of the inconvenience or low acceptability of preventive measures or because of adverse effects of medicines. Secondly, the increasingly precise

identification of genes and their products that is likely to develop over the next few years will result in much improved and detailed understanding of disordered pathways involved in the pathophysiology of disease. Thirdly, this progress will in turn enable the more rational design of new treatments and, through pharmacogenomic approaches, the avoidance of unwanted effects in those who are susceptible to them.

A good example of combined effects has been demonstrated through the risk of venous thromboembolism (VTE) in users of oral contraceptives (OC). The relative risk of VTE in users is increased about four-fold. The presence of the factor V-Leiden polymorphism increases risk about seven-fold (factor V being a clotting factor involved in the regulation of the blood clotting process). However, the relative risk in users who also have the polymorphism is about 30 – considerably more than the sum of the two separate effects (and in this example compatible with a multiplicative effect). About four percent of European women are heterozygous for the factor V-Leiden polymorphism, so taking account of the widespread use of OC, appreciable numbers of women may be subject to a not inconsiderable risk. In the much smaller number of those who are homozygous, risk in OC users is very strikingly raised at about 50-fold or more, clearly more than a multiplicative effect but relevant only to much smaller numbers. This example comes from younger women than those to be included in the UK Biobank. However, it is now known that hormone replacement therapy (HRT) also increases the risk of VTE. So, for those women who do decide to take HRT for menopausal symptoms or to prevent bone loss, for example, it will be valuable to see whether there is the same sort of combined effect arising from HRT and the factor V-Leiden polymorphism as there is in OC users.

## Age range and sample size

The UK Biobank aims to recruit about 500,000 men and women aged between 45 and 69. Both the sample size and the age range are compromises. On the one hand, it has been argued that an even larger sample – say 1,000,000 – should be studied on the grounds that this would increase the number of endpoints (e.g. episodes of myocardial infarction). On the other hand, it is particularly important to recognise that although the UK Biobank (like many other collections) is often thought of only as a genetic database, detecting combined effects involves having reliable information on a wide range of lifestyle characteristics as well. These characteristics can almost certainly be collected on everyone only at entry to the study so that detailed attention must be given to them at that stage. Some have suggested that younger participants should be recruited and there is clearly a case for having information on lifestyle

features some time before clinical disease occurs. However, the blood cholesterol level in those in their 40s and 50s is a leading predictor of coronary heart disease and probably reflects their lifetime levels fairly accurately. Against the case for lowering the age of participants is the noticeable fall in the number of endpoints that would be available if younger people were entered – unless, of course, an even larger sample size was specified with a significant increase in costs. Another important consideration is the number of different sorts of outcome to be studied. As an approximate guide, statistical considerations indicate that about 1,000 new (i.e. incident) cases of a particular condition will be needed to take account of multiple significance testing, for example, and assumptions about the prevalence of different genetic traits and of exposures to different lifestyles. **Table 2 (Abb. 34, siehe Anhang)** shows the outcomes with which the UK Biobank will be mainly concerned. **Table 3 (Abb. 35, siehe Anhang)** shows the numbers of expected events for some of these outcomes. Over the initially intended follow up period of ten years, there will clearly be more than the minimum required number of deaths from coronary heart disease (and in fact useful analyses at five years will be possible). But there will only just be adequate numbers for stroke and fewer deaths from lung disease (though provided results are interpreted with appropriate caution, smaller numbers than 1,000 may still be useful). The proposed sample size and age range are necessary to have satisfactory data on cancer of the ovary, less frequently occurring than several other cancers but still an important and difficult clinical problem.

Another use of the UK Biobank is likely to be in the field of pharmacogenomics or pharmacogenetics. Virtually all prescribing in general practice (see next section) is now carried out electronically so that the medicines participants are taking at the outset and later on can be identified and, along with genetic data, linked to adverse outcomes. This approach, which may lead to valuable results quite soon, will make the appropriate targeting of treatments to some patients, and to their avoidance in others, increasingly accurate.

Although there are many uses of UK Biobank data that can be foreseen now, it is also intended to provide a resource for many years to come for future work on topics that will only be identified in the future.

## Recruitment

Recruitment to the UK Biobank will be largely if not entirely through general practice, an approach with several considerable advantages. First, nearly everyone in

the United Kingdom is registered with a general practitioner so that using general practitioner lists is an excellent way of drawing representative samples. A second, related advantage is one of the MRC's leading research facilities – availability of the General Practice Research Framework (GPRF). This consists of over 1,000 general practices throughout the country that are interested in research and representative in terms of practice size, geographical location and social class. They already have a great deal of experience in large, long-term studies. Thirdly, the National Health Service Central Register (NHS CR) can be used for identifying those taking part in particular studies so that all deaths and also cancer registrations (whether of fatal or non-fatal events) can be automatically notified to the research group, thus enabling reliable and comprehensive follow up of events (see below). Fourthly, all the participating practices will use computer-based prescribing which will nearly always also include treatments initiated in hospital, so that there can be a robust database for pharmacogenetic studies. Finally, the general practitioners and the nurses are of course familiar with their patients and are in regular touch with the research workers so that there is an easy and very useful means of communication between all concerned. A pilot study will be carried out, one of its purposes being to see what proportion of those invited to take part agree to do so. A prospective study such as Biobank, with the objective of establishing potentially causal associations, is not crucially dependent on a very high response rate. Nevertheless, every effort will be made to achieve this. Full explanation, reminder letters for those who may not answer the first time and arranging some nurse clinics in the evenings for those at work are some of the measures that will need to be taken.

The study is being organised through a central “hub” and probably five or six “spokes”. The spokes are likely to be sited in different parts of the country. Each will have the epidemiological expertise to recruit about 100,000 participants into the study and, provided their recruitment according to the basic core protocol is satisfactory, they will have the opportunity of adding additional studies on topics in which they are particularly interested at less cost than starting completely new studies. The data they collect will be co-ordinated through the central hub which will have the overall responsibility for managing the study.

The UK Biobank will be an entirely voluntary, “opt-in” study. Those in the study age-range on the lists of the contributing practices (probably about 700) will be sent information and invitations to join the study by their general practitioners.

## Data collected

Having read a detailed explanation of the study, those who decide to enter will be asked to complete a detailed questionnaire. This will ask about aspects of lifestyle such as smoking, diet, alcohol intake and physical activity. Details of past medical and of family history will also be requested along with socioeconomic and demographic background such as education, occupation and ethnicity. Each person will then bring this questionnaire to a nurse-run clinic where it will be checked and further details elicited. Basic anthropometric measurements such as height and weight will be made, blood pressure recorded and urine tested. Finally, blood will be taken not only for DNA but also for storage as plasma to enable a range of biochemical and haematological tests to be carried out when it is clear from the scientific hypotheses to be tested in due course (see below) what these should be. Once again, it is important to recognise that the collection of high quality, comprehensive information on lifestyle and on the various physiological and blood measurements is just as important as making DNA available if the combined effects of lifestyle and genetic characteristics are to be accurately identified. Consent to participation in the study will be obtained (see below). No information from any source will be collected on those who do not wish to take part.

After the entry examination, no further active participation will be required of most of those who have come into the study. However, some may be asked to take part again for three purposes. First, the expert workshop in 2001 strongly recommended that there should be intensive phenotyping of some continuously distributed variables such as component variables in the overall lipid profile or in aspects of glucose metabolism; such phenotyping will not be possible from the baseline blood samples. Many of these variables are of course important mediators of the risk of the dichotomous or categorical outcomes such as myocardial infarction and there is thus a strong case for establishing how lifestyle and genetic characteristics affect them. Because these variables are continuously distributed, combined effects can be established with much smaller numbers than those required for the main clinical end-points. Data could be obtained and results published quite soon. So up to 40,000 participants may be asked to take part in a second clinical examination, probably in a fasting state, for further blood sampling. This work has been approved in principle but still requires completely separate funding. Secondly, it is essential to establish regression dilution effects so that the underestimates of risk that nearly always result from measurements made on a single occasion can be allowed for by taking repeat samples. Finally, it would certainly be helpful in about five years after entry to repeat the information collected then in a sample of participants to estimate how far there may have been general trends over time resulting in, for example, changes in the number of male and female smokers and in blood pressure levels, etc.

## Follow-up

A further advantage of working through general practice is that it provides a reliable way of starting the collection of information for follow-up purposes, i.e. identifying those who may have developed end-point conditions. The NHS CR (see above) gives automatic notification of deaths and of incident as well as fatal cancer. However, these notifications will only be the starting point for the collection of more detailed information. For example, it is necessary to be sure that someone certified as dying of coronary heart disease actually did so. Accordingly, hospitals will be contacted to provide clinical summaries and coroners reports will also be obtained and reviewed where necessary. Similarly, detailed information on histological type will be needed for most cancers. The starting point for non-fatal events, e.g. rheumatoid arthritis or depression, will also be the general practice records and the same principle of then obtaining further details of clinical features and laboratory test results will be followed. Possible new cases or recurrences of events will sometimes be notified initially by the general practitioner or research nurse from personal knowledge or, more systematically, through a search of all the records (mostly computer-based) of participants every two years. However, it is important to re-emphasise that these initial notifications are only to start the process of the collection of further details. Decisions on the presence or absence of a possible new event and on the degree of certainty on which the diagnosis is based (e.g. definite, probable, possible myocardial infarction) will then be made according to standard criteria and definitions. At present, this activity has to be largely documentary and is labour-intensive and rather time-consuming but has been shown to work well, to miss very few true events and not to result in the classification as episodes when these have not in fact occurred. However, as electronic systems leading to unified medical records covering general practice and hospital attendances develop, it will be possible to rely on them more and more with obvious savings in terms of efficiency. Indeed, the UK Department of Health regards the opportunity provided by Biobank as a good test-bed for establishing systems of this kind.

## Analyses of results

How the data will be used depends largely on hypotheses about the effects of newly identified genetic markers and, particularly, about possible combined effects. There will be open access to the data, all bona fide research groups being eligible to put in requests for access to the lifestyle data, stored blood samples and DNA. Whether DNA analysis will be carried out entirely in-house, i.e. in centres under the control

of Biobank itself through the hub, or made available to the researchers themselves, is still under discussion. Other than work on data from intensive phenotyping, analyses cannot realistically begin for several years as it will be some time before adequate numbers of new (or recurrent) episodes of the main, categorical endpoints have accumulated and been assessed. When this stage is reached, the required number of cases for testing a particular hypothesis will be specified and their material, along with material from several controls free (so far) of the same condition will be used. Requests for access to the data will be assessed for their scientific quality and priority by a scientific management committee and also monitored by an independent review group (see later).

## Ethical considerations

The main ethical and related issues are obtaining properly informed consent, the protection of confidentiality and whether or not results should be fed back to participants and their doctors. The UK Biobank will first have to be approved by a Multicentre Research Ethics Committee (MREC) so final decisions will largely if not entirely depend on the Committee's decision. However, a great deal of thought has already been given to the main questions.

On consent, it will be possible to tell participants at the time of recruitment about some of the hypotheses that will be studied using their data and material. Inevitably, however, there will be many new ideas as more genes are identified and as conditions not included in the list of main outcomes are also studied. So is it reasonable to ask prospective participants to give some kind of general consent for studies that cannot be anticipated at the outset? It would be difficult if not impossible to write to all the participants each time a new hypothesis was put forward. Equally, it is difficult to see how participants could give anything other than a very general indication when they enter the study as to uses to which they did not want their data to be put. It is in fact likely that most people who are willing to take part in the study anyway will agree to work on topics that cannot be anticipated, particularly if they are also assured – as they would be – that any unanticipated uses would have to be approved by the scientific management committee who would also be reporting (whether directly or through the hub) to the independent monitoring group. Certainly, inadequate explanation about what is involved must be avoided. At the same time, it has been pointed out that it may be patronising not to allow participants to give general consent. Another question that would have to be fully explained in order to obtain consent is the use that would be made of data and material by the pharmaceutical

and biotechnology industries. It is clear that the full potential of the UK Biobank can only be realised if industry is eligible to use Biobank. The development of new medicines and exploiting Biobank's potential contribution to valuable pharmacogenetic information depends on industry's use of the data. What the arrangements would be is still under discussion – one question, for example, is an appropriate fee structure for industry's access to it. Participants in Biobank would need to know that industry did stand to benefit commercially but that they – the participants – would not themselves benefit in this way. But Biobank is not unique in this respect – commercial exploitation of research findings from academic sources has been going on for many years already.

Concern over confidentiality was almost certainly the main reason for the anxieties expressed in the MRC-commissioned survey discussed earlier. The question continues to receive a great deal of media attention. The possible misuse of Biobank data by the insurance industry, by those providing mortgages or by potential employers have been foremost. To begin with, the anxiety that society does feel about these issues must be fully acknowledged. However, the safeguards and very low probability of misuse will need to be explained. There must be at least one file linking the names and other identifying details of participants with the code numbers that will be used in all other manipulations of the data, their storage and analysis of results etc., since identifying those who become cases or are chosen as controls would otherwise not be possible. This file will, however, be accessible only to a very small group, probably in the hub, and would be kept under the highest possible security conditions. But perhaps the main reassurance that can be given comes from the industry itself. Insurance companies, for example, are already entitled to ask about family history and point out that nearly all the “bad news” is contained in this – in other words, an applicant's risk of coronary heart disease based on history in parents and siblings. The extra information an insurance company might derive from genetic information about any other than single gene effects is extremely limited. Furthermore, the Association of British Insurers has said that it does not want to discourage people from taking part in research involving genetic information and that having done so would not be a consideration in reaching decisions. Finally (though there are other reassurances that can be given), a consequence, though not a primary reason for not providing feed-back of results (see below), is that if individuals do not know anything about their genetic profiles, they are not in a position to pass these details on anyway. In summary, the reality of misuse of information is extremely small compared with the concern that people clearly have nevertheless, and which has to be acknowledged.

Views about feeding back information to participants or their doctors range from those recommending full provision of all information to providing none, and have been widely discussed on many occasions. The present decision is that there should be no feed-back of results, apart from informing general practitioners about findings such as raised blood pressure or glycosuria at the initial entry examination (provided the person concerned consents to it). Reasons against feed-back include the many and very diverse results that will emerge from nested case-control studies on many topics involving different DNA analyses from only some of the participants, the level of risk at which feed-back should begin and whether there would be ways of managing increased risk. It would be unnecessary to feed back information about low risks that are manageable with current preventive or treatment approaches or, even with higher risks, if there is no prevention or treatment available. Another reason is that mistakes in DNA analysis will very occasionally be made. A study based on results from a large number of individuals can tolerate a few inaccuracies but it would clearly be regrettable to lead a participant and his or her general practitioner to believe there was a serious risk of some condition if this was not in fact so. Accordingly, the approach to feed-back will be through newsletters and other communications to participants and their doctors and it will then be up to them to decide jointly whether someone should be referred for further investigation through the NHS genetic services.

## Safeguards

There has already been a continuing process of public consultation about Biobank and this will go on as detailed arrangements for the study are settled. Several points for consideration have been raised during this process that have resulted in modifications of proposed arrangements but in general there is strong support for Biobank.

The ownership and management of the UK Biobank will be entirely within its own organisation. There is no question of unconditionally licensing the entire database to outside interests other than licensing the use of the data for specific studies by industry (as discussed earlier) under conditions laid down by Biobank itself. The independent oversight body is likely to include academic scientists, representatives of those taking part in the study and of interested and related groups, e.g. the Human Genetics Commission. This body will be responsible for receiving reports and requests through the hub on the way in which the study is being carried out and on uses to which it is proposed the data should be put once these have been

approved by the scientific management committee. It will, in particular, closely review the interface between Biobank and industry.

## Conclusion

The degree of altruism for taking part in medical research – certainly in the United Kingdom and elsewhere too – should not be underestimated. Almost certainly, many of those approached to take part in studies such as the UK Biobank are happy to do so because they can see the benefits for their children and future generations, even if they stand to gain nothing themselves. Others have relatives or close friends who may have developed and died from various diseases and they see medical research as a way of helping to overcome these. So while adequate safeguards about participation certainly have to be in place, the conditions for doing so must not be made so difficult that those who are in fact prepared to take part cannot do so.

The views in this account of the UK Biobank are mine and do not necessarily represent those of the Medical Research Council, the Wellcome Trust and the Department of Health in every detail.

# **Biobanken – Nutzung menschlicher Zellen und Gewebe: Information, Einwilligung und Datenschutz**

## **Einleitung**

Das Thema „Biobanken und Datenschutz“ fügt dem langjährig – vielfach kontrovers – diskutierten Thema „Wissenschaftliche Forschung und Datenschutz“ eine neue, besonders brisante Facette hinzu.

Biobanken für genetische Analysen sind aus datenschutzrechtlicher Sicht mit anderen Datenbanken kaum vergleichbar. Sie bringen besondere Gefährdungen des Persönlichkeitsschutzes mit sich. Dies gilt insbesondere, weil Blut- und Gewebeproben

- » faktisch relativ leicht ohne Wissen der Betroffenen beschafft werden können und
- » nicht nur für einen bestimmten Zweck nach einer bestimmten Analysemethode ausgewertet werden können, sondern praktisch zur Beantwortung jeder genetisch beantwortbaren Fragestellung geeignet sind und die aus den Proben gewonnenen genetischen Daten
  - » im Wesentlichen unveränderbar sind
  - » u. U. eine erhebliche Tragweite für das Leben der Betroffenen haben können
  - » den Betroffenen vielfach selbst gar nicht bekannt sind und die Betroffenen möglicherweise von ihnen keine Kenntnis haben wollen,
  - » auch Aussagen über die Zukunft und u. U. auch über weitere Personen als die untersuchte Person ermöglichen
  - » ihre Verarbeitung, insbesondere die Kenntnisnahme der Daten durch Dritte (Arbeitgeber, Versicherungen etc.) gravierende Konsequenzen für die Betroffenen haben kann und
  - » einen Vorwand liefern können für rassistische Diskriminierung und soziale Stigmatisierung.

Biobanken werden für verschiedene Zwecke, insbesondere auch für Behandlungszwecke, aufgebaut. Hier geht es um den Aufbau von Biobanken für Forschungszwecke. Für die Rechtslage in Deutschland ist die Unterscheidung von konkreten Forschungsvorhaben und allgemeinen Forschungsdatenbanken von zentraler Bedeutung. Biobanken werden sowohl für konkrete Forschungsvorhaben wie auch als allgemeine Forschungsdatenbanken aufgebaut.

## Biobanken für konkrete Forschungsvorhaben

Konkrete Forschungsvorhaben sind rechtlich möglich

- » mit anonymisierten Daten
- » mit personenbezogenen Daten auf der Grundlage einer Einwilligung der Betroffenen oder
- » mit personenbezogenen Daten auf der Grundlage einer gesetzlichen Forschungsregelung ohne Einwilligung der Betroffenen.

Aus verfassungsrechtlichen Gründen muss im Einzelfall der geringstmögliche Eingriff in die Rechte der von der Datenverarbeitung Betroffenen gewählt werden, mit dem der Forschungszweck erreicht werden kann.

### Anonymisierte Daten

Der beste Datenschutz wird erreicht, wenn keine personenbezogenen Daten verarbeitet werden, sondern nur mit anonymisierten Daten gearbeitet wird. Fraglich ist allerdings, ob Biobanken mit Blut- oder Gewebeproben überhaupt in anonymisierter Form aufgebaut werden können. Konkret stellt sich die Frage, ob Blut- oder Gewebeproben oder deren Analyseergebnisse anonymisiert werden können. Die Frage wird kontrovers diskutiert, denn durch identifizierte Referenzproben der betroffenen Person lässt sich jede Probe theoretisch eindeutig einer bestimmten Person zuordnen. Eine absolute Anonymisierung von Proben ist daher grundsätzlich ausgeschlossen.

In Deutschland besteht bereits seit längerer Zeit ein weitgehender Konsens, dass unter Anonymisierung die sog. „faktische“ Anonymisierung verstanden wird und nicht die absolute Anonymisierung, die bei dem gegenwärtigen Stand der Technik selten zu erreichen ist (vergl. z. B. § 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz). Die Frage, ob Daten anonymisiert sind oder nicht, ist also eine Frage der Wahrscheinlichkeit. Das Risiko einer Re-Individualisierung muss nicht vollständig ausgeschlossen sein.

Grundsätzlich wird vor dem Hintergrund der Definition der faktischen Anonymisierung heute davon ausgegangen werden können, dass Proben vielfach noch als anonymisierte Daten qualifiziert werden können, weil die Bezugsgruppe groß ist und kein entsprechendes Zusatzwissen bei der datenverarbeitenden Stelle vorhanden ist. Es bedarf allerdings einer Einzelfallprüfung, wie das Risiko im konkreten Fall zu bewerten ist. Mit der zunehmenden Anzahl vorhandener Vergleichsproben und differenzierteren, schneller und preiswerter zugänglichen Analysemethoden wird die Möglichkeit einer Anonymisierung mittelfristig fraglich sein.

Oft sind Proben für die genetische Forschung heute nur relevant, wenn detaillierte weitere Daten über die Probanden bzw. Probenspenden vorliegen, z. B. über bereits manifestierte Erkrankungen, über Erkrankungen, die in der Familie aufgetreten sind oder auch über Lebensgewohnheiten und Umwelt sowie physische und psychische Dispositionen der Betroffenen. Es findet dann im Regelfall eine Verarbeitung personenbezogener Daten statt, die nur mit Einwilligung der Betroffenen oder aufgrund einer gesetzlichen Forschungsregelung zulässig ist. Dies gilt auch, wenn die Daten nicht direkt an den Forscher übermittelt werden, sondern an einen zwischengeschalteten Treuhänder, der die Daten zusammenführt, pseudonymisiert und nur die pseudonymisierten Daten an den Forscher übermittelt. Für das Forschungsvorhaben insgesamt werden dann personenbezogene Daten verarbeitet.

### Einwilligung

Nach den datenschutzrechtlichen Vorschriften muss die Einwilligung der Betroffenen bestimmte inhaltliche und formale Voraussetzungen erfüllen, damit sie rechtswirksam ist. Diese umfassen im Regelfall die Schriftlichkeit der Einwilligung, die Information der Betroffenen über die vorgesehene Verarbeitung ihrer Daten („informed consent“), den Hinweis auf die Freiwilligkeit der Einwilligung und auf eine Widerrufsmöglichkeit sowie darauf, dass aus der Verweigerung der Einwilligung keine Nachteile für den Betroffenen entstehen. In der Praxis umfasst diese Information – je nach konkretem Inhalt des Forschungsvorhabens – insbesondere den verantwortlichen Träger des Forschungsvorhabens, den Zweck des Forschungsvorhabens, den geplanten Umfang der Verarbeitung der Daten, den Personenkreis, der von den personenbezogenen Daten Kenntnis erhält, den Zeitpunkt der Löschung der Daten etc. Durch die detaillierten Informationen wird eine Zweckbindung der beim Betroffenen erhobenen Daten festgelegt, an die der Forscher dann auch gebunden ist.

Wenn Forschungsvorhaben genetische Analysen von Blut- oder Gewebeproben vorsehen, sind wegen der besonderen Qualität der genetischen Daten zusätzliche

Anforderungen an die Information der Betroffenen zu stellen. Zentrale Punkte der Information können z. B. sein

- » die Tragweite der Daten, die über den Betroffenen durch die genetischen Untersuchungen u. U. gewonnen werden können,
- » die Rechte der Betroffenen bei Patentanmeldungen und gewerblichen Nutzungen und
- » das Recht, Ergebnisse von genetischen Untersuchungen nicht zur Kenntnis zu nehmen oder unter Nutzung eines darzustellenden Ent-Pseudonymisierungsverfahrens zu erfahren.

### **Forschungsregelung**

Bundes- und Landesgesetzgeber haben eine Reihe gesetzlicher Regelungen zur Durchführung von Forschungsvorhaben mit personenbezogenen Daten verabschiedet. Forschung ist insoweit privilegiert. Dies ist auch in der entsprechenden EU-Richtlinie vorgesehen. Forscher können ohne Einwilligung der Betroffenen personenbezogene Daten für die Durchführung konkreter Forschungsvorhaben verarbeiten. Zu den gesetzlich festgelegten Voraussetzungen der Verarbeitung personenbezogener Daten für Forschungsvorhaben ohne Einwilligung der Betroffenen zählen – mit je nach dem speziellen Regelungsbereich unterschiedlichen Einzelheiten – insbesondere:

- » keine Möglichkeit, das Forschungsvorhaben mit anonymisierten Daten oder mit Einwilligung der Betroffenen durchzuführen
- » konkretes Forschungsvorhaben
- » die schutzwürdigen Belange der Betroffenen überwiegendes öffentliches Interesse an der Durchführung des Forschungsvorhabens
- » zweckgebundene Verwendung der personenbezogenen Daten sowie
- » Datensicherheitsmaßnahmen.

Auch für konkrete Forschungsvorhaben mit Proben und genetischen Analysen stellen diese Regelungen grundsätzlich angemessene Kriterien dar.

### **Biobanken als allgemeine Forschungsdatenbanken**

Zu unterscheiden von konkreten Forschungsvorhaben sind allgemeine Forschungsdatenbanken, die wiederum Grundlage für die verschiedensten – im Einzelnen noch nicht vorhersehbaren – konkreten Forschungsvorhaben sein sollen. Die derzeit in Deutschland vorhandenen gesetzlichen Forschungsregelungen beziehen sich ganz überwiegend auf inhaltlich und zeitlich begrenzte konkrete Forschungsvorhaben.

Die aktuellen Entwicklungen gehen jedoch über diesen Regelungsansatz hinaus. Biobanken werden als allgemeine Forschungsdatenbanken geplant bzw. aufgebaut. Aktuelle, besonders intensiv diskutierte Beispiele hierfür sind die derzeit im Ausland geplanten bevölkerungsbezogenen oder bevölkerungsgruppenbezogenen zentralen Forschungsdatenbanken, mit denen die Zusammenhänge zwischen Genen, Krankheiten, Umwelt und Lebensstil untersucht werden sollen. So verabschiedete z. B. das isländische Parlament 1998 ein Gesetz über die Errichtung einer nationalen Datenbank, in der medizinische, genealogische und genetische Daten der gesamten Bevölkerung erfasst werden sollen. In Estland sollen die Daten von bis zu einer Million Menschen (Gesamtbevölkerung 1,4 Millionen) in einer Datenbank erfasst werden. Die britische Forschungstiftung Wellcome Trust, der Medical Research Council (MRC) und das britische Gesundheitsministerium haben am 29.04.2002 bekannt gegeben, dass sie ca. 73 Millionen Euro für ein Gendatenbank-Projekt, die UK-Biobank, mit Genproben von ca. 500.000 Menschen bereitstellen wollen. Die Probanden sollen für einen Zeitraum von mindestens zehn Jahren regelmäßigen Untersuchungen unterzogen werden. Ziel des Projekts ist es, das Zusammenwirken von Genen, Lebenswandel und Umweltfaktoren hinsichtlich häufig auftretender Krankheiten zu untersuchen.

Die besondere Brisanz derartiger Forschungsdatenbanken liegt zum einen in der Fülle der zu jeder Person gespeicherten sensitiven Daten (aus Proben gewonnene genetische Daten, Angaben des Betroffenen über die soziale und familiäre Situation und über den Lebensstil, Daten über Krankheiten und Behandlungsverläufe, Umweltdaten, Verwandtschaftsbeziehungen etc.). Durch diese Fülle von sensitiven Daten können detaillierte Persönlichkeitsprofile entstehen. Darüber hinaus kann ein neues, bisher nicht bekanntes Potenzial an gesellschaftlicher Steuerung und Kontrolle entstehen. Die Brisanz liegt zum anderen darin, dass die allgemeinen Ziele dieser Forschungsdatenbanken die traditionellen datenschutzrechtlichen Kategorien wie Erforderlichkeit der Datenverarbeitung und Zweckbindung der Daten weitgehend ins Leere laufen lassen.

### **Anonymisierte/pseudonymisierte Speicherung in einer zentralen Datenbank**

Eine Forschungsdatenbank, wie sie im Ausland derzeit geplant wird, setzt voraus, dass Daten zu einer bestimmten Person aus verschiedenen Quellen zusammengeführt und eventuell auch später ergänzt werden können, z.B. Proben, Angaben des Betroffenen selbst, Krankenunterlagen der behandelnden Ärzte, der Krankenversicherungen und Umweltdaten. Wegen der besonderen Sensitivität der Daten muss grundsätzlich gefordert werden, dass in derartigen umfassenden Datenbanken nur pseudonymisierte Daten gespeichert werden.

Bei den o. a. ausländischen Projekten ist auch in keinem Fall eine zentrale Speicherung aller Daten in personenbezogener Form vorgesehen. In den Projektdarstellungen wird dargelegt, dass in der zentralen Datenbank ausschließlich eine anonymisierte Speicherung der Daten stattfindet, von so genannten anonymisierten Zusammenführungen der Daten ist die Rede, und es wird damit suggeriert, dass niemand die zentral gespeicherten Daten einer Person zuordnen kann und die Interessen der Betroffenen damit umfassend gewahrt sind.

Begrifflich präziser müsste es heißen, dass die Daten pseudonymisiert in der zentralen Datei gespeichert werden, denn es müssen die zu einer bestimmten Person aus verschiedenen Quellen übermittelten Daten unter einem Pseudonym zusammengeführt werden. Wichtiger als die Begriffe ist allerdings die Frage, ob die Interessen der Betroffenen tatsächlich gewahrt sind. Dies setzt zunächst voraus, dass ein sicheres technisches Pseudonymisierungsverfahren eingesetzt wird. Aber auch wenn dies vorliegt, sind die Datenspeicherungen in einer solchen zentralen Forschungsdatenbank von kaum vergleichbarer datenschutzrechtlicher Brisanz. Es erscheint sehr wahrscheinlich, dass Re-Identifizierungsrisiken für die Betroffenen allein aufgrund der Fülle der erhobenen und zusammengeführten Daten nicht ausgeschlossen werden können. Umweltdaten werden einen kleinräumigen Bezug ermöglichen und erfordern, z. B. wenn die Nähe des Wohnortes zu einem Atomkraftwerk oder anderen Industrieanlagen bei der Forschung berücksichtigt werden soll. In Kombination z. B. mit einer seltenen Krankheit, Alter, Geschlecht, Angaben über die familiäre und soziale Situation und über den Lebensstil und allgemeiner Krankheitsgeschichte einschließlich Behandlungsverläufen werden sich in derartigen Forschungsdatenbanken Persönlichkeitsprofile finden, die erhebliche Re-Identifizierungsrisiken in sich bergen. Das Risiko vergrößert sich, wenn im Laufe der Zeit weitere Daten hinzugefügt werden und vor allem, wenn diese Daten auch an die verschiedensten Empfänger, z. B. Forschungsinstitute, Pharmafirmen und Biotechfirmen, mit schwer abschätzbarem Zusatzwissen zur Nutzung weitergegeben werden.

Forschungsdatenbanken bleiben daher auch bei Einsatz von Pseudonymisierungsverfahren mit bisher nicht abgeklärten datenschutzrechtlichen Risiken verbunden.

### **Verfahren für Ent-Pseudonymisierungen?**

Eine wesentliche, über datenschutzrechtliche Aspekte hinausgehende Frage ist diejenige, ob bei Forschungsdatenbanken ein Verfahren für eine Ent-Pseudonymisierung von Betroffenen im Einzelfall rechtlich vorgesehen werden sollte. Wenn solche Verfahren vorgesehen werden, ist dies mit zusätzlichen datenschutzrechtlichen Risiken verbunden. Andererseits eröffnen derartige Verfahren z. B. die Möglichkeit,

neue medizinische Erkenntnisse an die Betroffenen weitergeben zu können. Sie eröffnen auch die Möglichkeit, Kontrollen des Umgangs mit personenbezogenen Daten z. B. durch die Datenschutzbeauftragten oder wissenschaftliche Organisationen durchzuführen.

### **Widerspruchsrecht oder Einwilligung**

In Island wird den Betroffenen lediglich ein Widerspruchsrecht eingeräumt gegen die Übermittlung ihrer Daten an die zentrale Datenbank. Nach deutschem Datenschutzrecht ist Einwilligung grundsätzlich immer vorherige Zustimmung. Ein Widerspruchsrecht des Betroffenen ist nicht ausreichend.

### **Informierte Einwilligung**

Im In- und Ausland besteht ein sehr weit gehender Konsens, dass Einwilligung nur in einer informierten Einwilligung akzeptiert werden kann. Bisher ist allerdings nicht ersichtlich, wie eine informierte Einwilligung der Betroffenen im Zusammenhang mit derartigen Forschungsdatenbanken realisiert werden kann. Die Möglichkeit der Einwilligung soll die Gestaltungsfreiheit der Einzelnen, ihre Steuerungsmöglichkeit bezüglich der Verwendung ihrer Daten realisieren. Die Einwilligung ist daher funktionslos, wenn für die Betroffenen die Tragweite und die Konsequenzen ihrer Entscheidung nicht transparent sind, wenn das Für und Wider der Einwilligung nicht konkret abgewogen werden kann. Offen werden beim Aufbau einer Forschungsdatenbank zum Zeitpunkt der Einwilligung z. B. sein: der konkrete Umfang der gespeicherten Datensätze, die wissenschaftlichen Fragestellungen und Methoden, der zeitliche Rahmen der Datenspeicherungen, der Kreis der Personen bzw. Stellen, die die Daten zur Verfügung gestellt bekommen, die Dauer der Speicherung der Daten. Auch eine Entscheidung der Betroffenen in der Einwilligungserklärung z. B. darüber, ob sie über neu gewonnene genetische Erkenntnisse zu ihrer Person informiert werden möchten oder ob sie ihr Recht auf Nichtwissen in Anspruch nehmen möchten, ist kaum möglich. Die Entscheidungs- und Gestaltungsfreiheit der Betroffenen kann daher mit einer einmaligen Einwilligungserklärung zum Zeitpunkt des Aufbaus der Forschungsdatenbank nach bisher in Deutschland festgelegten und üblichen datenschutzrechtlichen Maßstäben nicht ausreichend gewährleistet werden.

Die Diskussion, in welchem Umfang neue rechtliche Möglichkeiten für den Aufbau von Forschungsdatenbanken gefunden werden müssen und wie diese Wege aussehen können, steht noch am Anfang. Denkbar ist z. B.

» die Aufsplittung der Einwilligung in eine allgemeine Einwilligung zur Aufnahme der Daten in die Datenbank und eine Einwilligung in das jeweils konkret dargestellte Forschungsvorhaben oder

» von der Forschung zu verlangen, immer wieder auf die Probanden zuzugehen und periodisch oder anlassbezogen die Einwilligung zu konkretisieren bzw. zu erneuern.

## Datenschutzrechtliche Forderungen

In Deutschland werden derzeit keine bevölkerungsbezogenen Forschungsdatenbanken aufgebaut. Die aufgezeigten Gefahren, Risiken und offenen Fragen betreffen jedoch grundsätzlich alle Biobanken, in denen Daten für unbestimmte Forschungszwecke für unbestimmte Zeit gespeichert werden.

Durch die wissenschaftliche Entwicklung gewinnen Blut- und Gewebeproben, insbesondere Proben für genetische Analysen, grundsätzlich eine datenschutzrechtliche Brisanz, die einen präziser definierten, präziser dokumentierten und präziser geregelten Umgang mit ihnen erfordern.

Die heimliche Beschaffung von Proben zum Zweck der genetischen Analyse sollte strafrechtlich sanktioniert werden. Entsprechendes gilt für genetische Analysen, die ohne rechtliche Legitimation der Betroffenen durchgeführt werden, z.B. auch für genetische Analysen, die vom Umfang der Einwilligungserklärung nicht gedeckt sind. Für rechtswidrig durchgeführte genetische Analysen sollte ein Verwertungsverbot normiert werden.

Es bedarf der gesetzlichen Regelung, in welchem Umfang der Aufbau von Biobanken für Forschungszwecke in Deutschland zulässig sein soll und welche rechtlichen Anforderungen sie erfüllen müssen. Aus datenschutzrechtlicher Sicht sollten die Regelungen insbesondere die folgenden Punkte umfassen:

- » Anforderungen an die Rechtswirksamkeit von Einwilligungen
- » strikter Schutz der Betroffenen gegen Re-Identifizierungsrisiken durch die Verpflichtung des Datenbankbetreibers
- » ein sicheres technisches Pseudonymisierungsverfahren über einen rechtlich selbstständigen Treuhänder einzusetzen und
- » die Datensicherheit des pseudonymisierten Datenbestandes zu gewährleisten, insbesondere in regelmäßigen Zeitabständen sowie vor weiteren Datenzusammen-

führungen und vor Datenübermittlungen das Re-Identifizierungsrisiko zu überprüfen und ggf. geeignete Maßnahmen zum Schutz der Betroffenen zu treffen.

Die Verarbeitung genetischer Daten sollte spezialgesetzlich geregelt werden. Die Datenschutzbeauftragten der Länder haben hierzu im Jahr 2001 Empfehlungen erarbeitet. Insbesondere sollte die Verwendung der Ergebnisse genetischer Analysen im Arbeitsverhältnis und im Versicherungsbereich strikt begrenzt werden.

Es sollte ein umfassender Schutz der für Forschungszwecke gespeicherten Daten durch die Einführung eines so genannten Forschungsgeheimnisses realisiert werden. Gegenwärtig unterliegt der Forscher – im Gegensatz z. B. zum Arzt – keiner speziellen gesetzlichen Schweigepflicht und ihm steht auch kein Zeugnisverweigerungsrecht im Strafprozess zu. Die Einführung eines so genannten Forschungsgeheimnisses wird von den Datenschutzbeauftragten seit langem gefordert. Ein solches Forschungsgeheimnis kann die Interessen der Betroffenen besser wahren, weil der Forscher einer speziellen strafrechtlichen Schweigepflicht bezüglich der personenbezogenen Daten unterliegt und eine Kenntnisnahme der personenbezogenen Daten durch Dritte (z. B. Strafverfolgungsbehörden) rechtlich ausgeschlossen ist. Ein Forschungsgeheimnis kann damit auch für Forscher die Möglichkeit zur Verarbeitung sensibler Daten erweitern.

Darüber hinaus ist eine Verstärkung der Beratungs- und Kontrollkapazitäten der Datenschutzbeauftragten sinnvoll.

## Ein lehrreicher Fall für die Bioethik

### Wie ein kleines Land mit den Herausforderungen der neuen Biotechnologie fertig wird

#### Vorgeschichte und Fakten

» Im Jahr 2000 erhielt in Island eine Gentechnologiefirma (deCODE Genetics) die Privatlizenz für die Gesundheitsdaten aller Bürger des Landes, um eine zentralisierte Gesundheitsdatenbank aufzubauen, die mit genetischen und genealogischen Daten gekoppelt werden kann. Die Lizenz wurde aufgrund eines an die Pläne der Firma deCODE angepassten Gesetzes erteilt.  
(<http://www.decode.com/>)

» Grund: Island mit seinen nur 286 000 Einwohnern gilt als optimaler Ort für Forschungen auf dem Gebiet der „population genomics“.

» Ziel: Verkauf der Bioinformationen an die Pharmaindustrie, Gesundheitsmanagementorganisationen usw. Das isländische Gesundheitsministerium erhofft sich von der Datenbank auch Auskünfte, die für das *Public Health Management* wertvoll sein können.

Die Firma gehörte bis jetzt zu den größten Unternehmen des Landes und wird sehr von der Regierung unterstützt. Im Herbst 2002 mussten aber im Zuge zwingend notwendiger Rationalisierungsmaßnahmen ein Drittel der Mitarbeiter entlassen werden.

Der „Fall Island“ ist häufig als Vorreiter und Musterfall auf diesem Gebiet betrachtet worden. Umfangreiche Biodatenbanken (in Estland, England und Schweden) werden jetzt aufgebaut. Island ist in ethischer und gesetzlicher Hinsicht kein gutes Vorbild für diese Biodatenbanken.

## Die Bioethische Kontroverse

Die bioethische Kontroverse dreht sich in der Hauptsache um die folgenden Prinzipien: (1) *informed consent* im Umgang mit Biodaten, (2) Eigentumsrechte und (3) wissenschaftliche Freiheit.

### 1. Informierte Einwilligung

Das Gesetz geht für die Übergabe der Gesundheitsdaten vom Prinzip der angenommenen Einwilligung (*presumed consent*) statt des für die Bioethik üblichen Prinzips der informierten Einwilligung aus. Der Grund: Die streng kodierte Daten gelten als anonym, was freilich von den Kritikern mit guten Gründen bestritten wird, und daher haben sie *informed consent* verlangt.

Das Gesetz sieht allerdings vor, dass die Bürger das Recht haben, ihre Daten nicht abzugeben. Bisher haben sieben Prozent der Bevölkerung dieses Recht in Anspruch genommen.

Damit der *consent* (*presumed* oder *informed*) eine Bedeutung hat, muss der Bürger informiert sein (z.B. über Genetik, Kryptologie, mögliche Risiken). In Island hat man sich aber nicht genügend Zeit gelassen vor dem Erlassen des Gesetzes, um die nötige biowissenschaftliche Aufklärung (*public consultation*) zu leisten.

### 2. Eigentumsrechte

Die Einstellungen zu Fragen der Eigentumsrechte an Biodaten reichen von Anschuldigungen von Biopiraterie bis zur Begrüßung der innovativen Wertschöpfung von sonst ungenutzten Biodaten. Die sachliche, ethische und juristische Debatte zu Eigentumsfragen ist aber kaum in Gang gekommen.

### 3. Wissenschaftliche Freiheit

Die exklusive, auf zwölf Jahre angelegte Lizenz der Firma bedeutet, dass externe Wissenschaftler die Daten nicht benutzen können, wenn ihre Forschungen möglicherweise im Widerspruch zu den Interessen der Firma stehen.

Der Fall hat Auswirkungen auf die Entwicklung der Biowissenschaften des Landes gehabt. Eine öffentliche Debatte zu den Forschungsrichtungen der Firma hat kaum Fuß fassen können. Das biopolitische Bewusstsein unter den Politikern und der Bevölkerung ist unterentwickelt.

Im Frühjahr ist ein Gesetz erlassen worden, das deCODE eine staatliche Bürgerschaft über 200 Millionen Dollar einräumt. Dies ist ein Hinweis dafür, wie willig

die Regierung ist, die industrienaher Wissenschaft zu fördern. Diese Politik ist kurzfristig, solange die öffentlichen Beiträge zur Wissenschaft stagnieren.

## Die letzten Entwicklungen

Der Aufbau der Gesundheitsdatenbank scheint ins Stocken geraten zu sein. Die Firma befindet sich momentan in Auseinandersetzung mit der Datenschutzbehörde, die auf rigiden Datenschutzvorkehrungen besteht. Möglicherweise ist so eine „Mammutdatenbank“ nicht mehr wirtschaftlich. Eine neue Taktik scheint sich abzuzeichnen: Neuerdings ist die Rede vom Aufbau einer Biodatenbank kleineren Umfangs, die *Clinical Genome Miner* genannt wird.

## Schlussfolgerungen

### Was kann die Bioethik aus diesem Fall lernen?

» Herkömmliche Prinzipien wie der *informed consent* sind für solche Fälle zu „dünn“. Solche Prinzipien bedürfen bestimmter Voraussetzungen, wie öffentlicher Aufklärung (*public consultation*) und vertrauenswürdiger öffentlicher Institutionen, um ethisch wirksam sein zu können.

» In solchen Fällen muss die Bioethik im weiten Sinne politischer werden. Sie muss sich die Biopolitik des Falles vor Augen führen und dazu muss sie interdisziplinär vorgehen, z.B. Analysen und Kritiken der Wissenschaftsgeschichte und Wissenschaftssoziologie in Betracht ziehen. Eine formale Ethik der Leitprinzipien muss sich daher angesichts solcher Fälle zu einer narrativen Ethik ausweiten. Eine solche Ethik wird die ethischen Prinzipien, die auf dem Prüfstand stehen, in ihren biotechnologischen, wissenschaftspolitischen, kulturellen und soziopolitischen Kontexten situieren. Die Bioethik muss weitreichende, kritische Fragen stellen können: Wer profitiert am meisten von der Datenbank? Sind solche Forschungen sinnvoll und für wen? Wollen wir die Biotechnologie in diese Richtung fördern?

(Informationen zu der Debatte sind u. a. auf der Homepage von Mannvernd (*Association of Icelanders for Ethics in Science and Medicine*) einzusehen. [<http://www.mannvernd.is/english/index.html>])

## **Biobanken: Körpermaterial und Gendaten im Spannungsfeld von Gemeinwohl und privater Aneignung**

Als „Gold des 21. Jahrhunderts“ werden Körperflüssigkeiten und Gewebe sowie die daran gewonnenen wissenschaftlichen Erkenntnisse bisweilen apostrophiert. Das Sammeln und Lagern von Körpermaterialien und Gendaten steht im Spannungsfeld zwischen Gemeinwohlorientierung und privater Aneignung. Ich werde einige der mit Bio- und Genbanken verbundenen Risiken und Gefahren skizzieren und unter der Gemeinwohlperspektive mögliche Lösungsvorschläge und institutionelle Rahmenbedingungen aufzeigen, aber auch offene und bisher ungelöste Fragen benennen.

Das Aufbewahren von Körpersubstanzen ist kein neues Phänomen. Anatomische und pathologische Sammlungen bestehen teilweise seit mehreren Jahrhunderten. In Blut- oder Organbanken werden Körperstoffe für die Transfusion oder Transplantation gelagert, Zellproben und Zelllinien werden kryokonserviert oder in Kultur gehalten und international zwischen Forschern ausgetauscht, neuerdings werden Stammzellbanken etwa aus Nabelschnurblut oder von embryonaler Herkunft aufgebaut.

Ich beschränke mich in meinem Beitrag auf eine besondere Kombination von Material und Information: Charakteristisch für Bio- und Genbanken ist die spezifische Verknüpfung von gesammeltem und gelagertem Körpermaterial mit daran erhobenen und elektronisch gespeicherten genetischen Datensätzen, mit gespeicherten Phänotyp- und Krankheitsdaten sowie teilweise Lifestyle-Informationen, die mit genealogischen und demographischen Daten verbunden werden.

Dabei entstehen Genprofile für eine hohe Zahl von gesunden und kranken Menschen. Diese bilden die Ausgangsbasis – gewissermaßen eine Infrastruktur oder eine Basis-Dienstleistung – für neue Forschungsgebiete wie die Pharmakogenomik und populationsgenetische Studien.

Legitimation und gleichermaßen mit dem Aufbau dieser Banken verbundene Verheißung ist der wissenschaftliche Erkenntniszuwachs und die Hoffnung auf wirksamere Medikamente.

Eine gänzliche Anonymisierung von Proben und Datensätzen wird wissenschaftlich für nicht sinnvoll gehalten, weil damit der Erkenntniswert drastisch reduziert wäre. Einige Biotech-Firmen haben jüngst den Zugang zu alten Gewebesammlungen aufgekauft. So hat etwa die in Martinsried ansässige MorphoSys AG im Rahmen eines Vertrags mit der österreichischen Oridis Biomed bevorzugten Zugang zu einer der größten humanen Gewebesammlungen weltweit am Pathologischen Institut der Universität Graz erhalten, an dem 1,4 Millionen paraffinierte und 18.000 tiefgefrorene Gewebeproben lagern (Reuters, 17.9.2001). Häufig wird dieser Ansatz allerdings für weniger aussichtsreich gehalten als der Aufbau neuer Biobanken, die eine genaue und qualitätskontrollierte phänotypische Erfassung und regelmäßige Aktualisierung der Patientendaten bieten können.

Art und Umfang der Erfassung von genetischen Daten sind ebenso vielfältig wie Typen der Reichweite von Bio- und Genbanken. Diese können in kleineren Ländern (Island, Estland, Tonga) auf einen Großteil der gesamten nationalen Bevölkerung bezogen sein. Andere Projekte umfassen einzelne, etwa nach dem Alter segregierte Bevölkerungsgruppen (Biobank UK) oder es werden krankheitsbezogenen Patienten rekrutiert, wie beispielsweise zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen beim Projekt LARCOM, einer Kooperation zwischen dem Herzzentrum Ludwigshafen und Aventis. Hinsichtlich der Trägerschaft bestehen ebenfalls unterschiedliche Modelle, es gibt staatliche, privatwirtschaftliche und gemeinnützige Träger sowie Kooperationsformen.

In den Biobanken werden sensible persönliche Daten gespeichert, sei es aus Krankenakten, aus untersuchungsspezifischen Fragebögen oder aus behördlichen Registern. Diese können den körperlichen oder geistigen Gesundheitszustand umfassen, Ernährungsweisen und Bewegungsverhalten, das Sexualleben, die ethnische Herkunft, Religionszugehörigkeit oder mutmaßliche Straftaten (Martin/Kaye 2000: 182). Zweifelsohne ergeben sich daraus besondere Anforderungen an die Wahrung der Vertraulichkeit und den Datenschutz.

Die meisten Projekte beziehen sich auf das Erforschen neuer Zusammenhänge zwischen Genotyp und Phänotyp sowie Interaktionen mit Umweltfaktoren, die aus den unterschiedlichen Bank-Elementen generiert werden sollen. Genetische Daten weisen allerdings einige Besonderheiten gegenüber anderen Krankendaten auf: Aufgrund ihres potenziell prädiktiven Charakters können sie bedeutsam für den Lebensentwurf und die Lebensplanung eines Individuums werden. Einerseits

handelt es sich um äußerst intime und vertrauliche Informationen, andererseits haben sie immer eine familiale Komponente, denn von den Ergebnissen genetischer Untersuchungen können auch Geschwister, Eltern oder eigene (zukünftige) Kinder betroffen sein. Aus ihrem meist probabilistischen Charakter folgt, dass in der Regel keine präzise Aussage darüber getroffen werden kann, ob, wann und wie schwer eine entsprechende genetische Erkrankung auftritt. Und auch wenn sich heute in der Wissenschaft ein systemisches Gen-Paradigma abzeichnet, gelten genetische Merkmale weiterhin kulturell in starkem Maße als determinierend und unausweichlich.

## Risiken und Gefahren

### Einsichtnahme durch Dritte: Arbeitgeber und Versicherungen

Ich werde nun einige Risiken und Gefahren beleuchten, die bei der Etablierung von Gen- und Biobanken auftreten können.

Problematisch wäre es, wenn Dritte Einsicht in die erhobenen Gendaten nehmen könnten. Insbesondere wären die genetischen Daten für private Krankenkassen, Lebensversicherungen und potenzielle Arbeitgeber von Belang. Diese haben Interesse an Menschen, die „gesund“ bleiben, und an der Nicht-Aufnahme von Menschen mit höheren Risiken.

Eine Offenlegung könnte zur Individualisierung genetischer Risiken beitragen und soziale Ausschlüsse nach sich ziehen. Deshalb ist es notwendig, die Probanden vorher auf diese Gefahren des Ausschlusses von bestimmten Arbeitsplätzen und die potenzielle Folge, keine Versicherung oder keine Arbeitserlaubnis zu bekommen, aufmerksam zu machen. In einem kanadischen Muster eines „informed-consent“-Formulars ist dazu Folgendes ausgeführt:

*„One of the risks associated with this research project relates to the disclosure of results or the disclosure of your participation to third parties. Participation in genetic research projects could compromise or diminish your chances and the chances of your family, for example, of obtaining insurance (life insurance, disability, mortgage or health), certain types of employment and immigration.“ (Deschenes et al. 2001: 236)*

Konsequenter Daten- und Persönlichkeitsschutz erfordert über diese Aufklärung hinaus nicht nur eine technische Unzugänglichkeit für unbefugte Dritte, sondern

eine gesetzliche Verpflichtung, dass Dritte diese Daten nicht nutzen dürfen. Um Diskriminierung wirksam ausschließen zu können, müsste sogar ein Sonderschutz eingeführt werden, der festlegt, dass Gentests, die im Zuge von Forschung gemacht wurden, entweder niemandem eröffnet werden dürfen (Forschungsgeheimnis) oder gegenüber Versicherungen als „nicht gemacht“ gelten müssen. Nur so wäre eine Beteiligung an solchen Forschungsprojekten letztlich akzeptabel und würden Individuen bei schwerwiegenden genetischen Krankheitsprädiktionen vor der Gefahr einer höheren Tarifeinstufung oder gar der Unversicherbarkeit geschützt. Dieser Punkt bedarf sicherlich weiterer Diskussion, doch bleibt darauf hinzuweisen, dass diese Fälle wohl nur wenige Individuen betreffen und somit private Versicherungen nicht übermäßig belasten würden, daher sollte das Argument der Anti-Selektion (vgl. Feuerstein/Kollek/Uhlemann 2002) hier nicht überbewertet werden.

### Genetische Gruppen-Risiken

Weitere soziale Risiken betreffen die Zugehörigkeit zu einer sozialen Gruppe, an der genetische Untersuchungen vorgenommen wurden. Dies kann eine mehr oder weniger abgeschlossene Bevölkerungsgruppe ebenso betreffen, wie Zugehörigkeiten aufgrund von Alter, Geschlecht und anderen sozialen Merkmalen. Die Identifikation höherer genetischer Risiken in dieser Gruppe kann dazu führen, dass bei Veröffentlichung genereller Ergebnisse Personen mit solchen Genen in Zusammenhang gebracht werden, selbst wenn sie selbst keine Genträger sind, und dadurch soziale Nachteile erleiden.

Ein Fallbeispiel für solche gruppenspezifischen Risiken bilden Aschkenasim-Juden in den USA, bei denen Proben zur Aufklärung der in dieser Bevölkerungsgruppe häufiger auftretenden Tay-Sachs-Krankheit entnommen wurden. An denselben Proben wurden später unter anderem brustkrebsassoziierte Gene (BRCA1+2) erforscht und eine hohe Anfälligkeit gefunden, sowie Suszeptibilitätsgene für Eierstock- und Darmkrebserkrankungen identifiziert. Diese Befunde lösten Ängste vor Diskriminierung aus und führten zu lebhaften Diskussionen (Goldgar/Reilly 1995; Stolberg 1998). In der Aufklärung und der Einwilligungserklärung muss auf solche Risiken aufmerksam gemacht werden, etwa wie in diesem Formulierungsbeispiel:

*„In consideration of the fact that the research project relates to ... (specify: a social group, an ethnic group, a sub-population, a visible minority), it is possible that the release of the general results may cause you to be associated with this gene even if you are not a carrier and that you may be identified as a person at risk by virtue of membership in this group.“ (Deschenes et al. 2001: 236)*

Aber auch hier ist der „informed consent“ meines Erachtens nur eine notwendige, keine hinreichende Voraussetzung. Vor allem darf die Unterschrift unter den Einwilligungsbogen nicht dazu führen, dass diese Risiken wiederum in die Verantwortung der Einzelnen verschoben und damit individualisiert werden, etwa nach dem Motto, sie hätten ja schließlich gewusst, was auf sie zukommen könnte.

Wie den Gefahren der Pathologisierung, Stigmatisierung und Diskriminierung von Menschen mit bestimmten genetischen Merkmalen einerseits und der Diskriminierung von Bevölkerungsgruppen durch soziale Stereotypisierung und genetische Ethnisierung andererseits gesellschaftlich wirksam entgegengewirkt werden kann, bedarf weiterer Diskussion. Dabei wäre zu fragen, ob es überhaupt Kompensationsmöglichkeiten gibt oder ob die Stratifizierung der Bevölkerung nach genetischen Aspekten zu den technisch vermittelten Modernisierungsrisiken zählt, gegen die derzeit keine adäquaten Mittel zur Verfügung stehen.

### Community Consent

Weitere Vorkehrungen betreffen kohärente Gemeinschaften, die geographisch bzw. kulturell abgeschlossen sind (z.B. indigene Gemeinschaften). Überlegungen, die individuelle informierte Zustimmung durch einen „community consent“ zu ergänzen, sind vor allem im Zuge des (gescheiterten) Human Genome Diversity Project aufgetaucht. Sie führten zu Forderungen nach vorheriger Konsultation einer Gemeinschaft über die Forschungsziele, Partizipation und Zugang zu den Daten und Ergebnissen. Gleichwohl bleiben individuelle Zustimmung und „community consent“ asymmetrisch: Der community consent soll der individuellen Zustimmung vorausgehen; wenn die Zustimmung seitens der Gemeinschaft verweigert wird, schließt dies die Anfrage nach individueller Beteiligung aus. Gleichzeitig ist jedoch die Befürwortung durch legitime politische Repräsentanten kein Ersatz für einen individuellen „informed consent“, die individuelle Verweigerung muss möglich bleiben (vgl. Weijer/Emanuel 2000). Neben dem Schutz von individuellen Persönlichkeitsrechten und kulturellen Gruppenrechten stellt sich hier in besonderer Weise die Frage der Beteiligung an Nutzen und Gewinnen aus der Genforschung, wie das Beispiel Tristan da Cunha anschaulich zeigt: Auf dieser entlegenen Südatlantikinsel leidet ein Drittel der 300 Einwohner, die von nur sieben Familien abstammen, unter Asthma. Kanadische Forscher entnahmen 1993 den Inselbewohnern Blutproben. Nachdem das Institut der Universität Toronto eine Geschäftsallianz mit der US-Firma Sequana eingegangen war, wurden mit Asthma korrelierende Gene identifiziert und darauf Patente eingereicht. Sequana verkaufte die Patentrechte später für 70 Millionen Dollar an Boehringer Ingelheim. Außer einigen Lungenfunktionsmessgeräten, welche die Forscher auf der Insel zurückgelassen

hatten, gingen die Tristanianer leer aus – eine unter Gerechtigkeits- und Verteilungsaspekten äußerst unbefriedigende Situation (Andrews/Nelkin 2001: 65).

### Zugriffsinteressen des Staates auf Bio- und Genbanken

Auch für den Staat als weiteren Dritten wäre der Zugriff auf genetische Datenbanken von Interesse, sei es, um Unterhaltszahlungen bei Vaterschaftsermittlungen einzuklagen, um Verbrechen aufzuklären oder mit „nationalen Sicherheitsinteressen“ begründet. Betreiber von Gendatenbanken könnten per Gerichtsbeschluss oder per Gesetz gezwungen werden, für polizeiliche oder geheimdienstliche Zwecke, etwa bei Rasterfahndungen, ihre Daten herauszugeben. Beispielsweise wurde in Neuseeland von der Polizei auf gesammelte Blutproben von Neugeborenen-Reihenuntersuchungen (Guthrie-Test) zurückgegriffen, um einen mutmaßlichen Mörder zu identifizieren, ohne dass die informierte Zustimmung der Probengebenden oder ihrer gesetzlichen Vertreter eingeholt wurde (Avard/Knoppers 2001: 53). Da Forschungsinstitute solche staatlichen Zugriffe niemals ausschließen können, ist es ihre Verpflichtung, die Substanzgebenden darauf hinzuweisen, dass sie keine absolute Vertraulichkeit garantieren können (Knoppers/Hirtle/Lormeau et al. 1998: 396).

Mit staatlichen Zugriffsmöglichkeiten auf Bio-/Genbanken könnte ein Fundament des liberalen Rechtsstaates ins Wanken geraten: Die Unschuldsvermutung würde von einem Generalverdacht abgelöst. Pointiert ausgedrückt: Es würde implizit bei schweren Verbrechen jeder Bürger zum potenziellen Straftäter erklärt, der nur durch Vorweisen seiner genetischen Datenprofile seine Unschuld unter Beweis stellen kann. Bei national umfassenden, zentralisierten Gendatenbanken wird hier leicht das Schreckbild des „gläsernen Bürgers“ aufgerufen.

### Sicherung durch institutionelles Design

Teile der aufgeworfenen Risiken lassen sich sicherlich durch ein entsprechendes institutionelles Design minimieren. Wenn Patientinnen und Patienten der Errichtung von Biodatenbanken und den damit verbundenen Gentests zustimmen sollen, ist es notwendig, klare Rechte, Schutzmechanismen und Regulierungen zur Lagerung, Weitergabe und Nutzung abzustecken. Notwendig dafür sind gesetzliche und regulative Rahmenbedingungen, etwa eine Lizenzierung und Zertifizierung von Bio- und Genbanken und Vorgaben zur Qualitätssicherung.

Weitere sinnvolle Mechanismen lägen in der institutionellen Trennung von Lagerung und Nutzung sowie in der Dezentralisierung. So sollten genetische Daten

und Material grundsätzlich nicht zentral gespeichert werden. Auch eine Deckelung der Bankgröße (z.B. auf 10.000 Proben) wäre eine zu diskutierende Vorsichtsmaßnahme. Denn wären die Daten auf unterschiedliche Institutionen verteilt, könnten auch staatliche Zwangsmittel, entsprechende Daten herauszugeben, weniger wirksam werden.

### Probleme durch exklusive Zugangsrechte und Kommerzialisierung

Weitere Probleme können sich für den freien wissenschaftlichen Informationsaustausch und die Forschungsdynamik insgesamt ergeben. Wenn ein privatwirtschaftlicher Betreiber, wie die Firma deCODE im Beispiel Island (vgl. Sigurdsson 2001), eine 12-jährige staatliche Alleinlizenz zum Aufbau einer Bio- und Gendatenbank erhält und mit dem Unternehmen Hoffmann-LaRoche einen Exklusivvertrag für die Aufklärung bestimmter Krankheitsbilder abschließt, werden andere Forschergruppen vom Zugang zu diesen Daten ausgeschlossen. Gerechtfertigt wird dies mit dem Investitions- und Innovationsschutz. Man sollte aber im Hinblick auf Bio- und Gendaten als öffentliches Gut fordern, dass auch anderen Forscherinnen und Forschern Zugang gegen eine kostendeckende Nutzungsgebühr gewährt werden müsste. Insbesondere müssten staatlich finanzierte Forschungsgruppen gegen geringe Gebühr Zugang erhalten, denn ein Teil der Datenbanken (Krankenakten etc.) beruht fast immer auf öffentlicher Finanzierung.

Auch die Verleihung von Stoffschutzpatenten auf Gensequenzen kann zu einem unausgewogenen Verhältnis zwischen der vom Patentinhaber offenbarten Erfindung und den dafür von der Gesellschaft eingeräumten zeitlich befristeten Monopolrechten an der gewerblichen Nutzung führen (vgl. Schneider 2002a).

### Grundlegende Einwände gegen den Aufbau von Bio-/Genbanken

Es gibt Positionen, die grundlegende Erwägungen gegen den Aufbau von zentralisierten Bio- und Gendatenbanken geltend machen. Dabei werden unter anderem wissenschaftstheoretische Zweifel, ob diese Biobanken zu einer wirksamen Krankheitsbekämpfung führen können, angeführt, denn es sei unwahrscheinlich, dass bei multifaktoriellen Erkrankungen die Kenntnis genetischer Suszeptibilitäten und

Prädispositionen zu zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten führe (vgl. Holtzman/Marteau 2000; Weatherall 2000). Zudem sind bereits für eine Reihe von Erkrankungen (beispielsweise Alters-Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen) präventive Maßnahmen bezüglich Ernährung und Sport bekannt, diese würden aber von Personen mit hohem Risiko häufig kaum aktiv praktiziert. Die bestehende Kluft zwischen Diagnose- und Therapiemöglichkeiten könnte sich noch verschärfen. Ferner besteht begründete Skepsis gegenüber der Validität der massenhaft zusammengeführten Daten. Pharmazeutische Industrieunternehmen selbst sind ja in gespannter Erwartung, ob sich die Investitionen tatsächlich auszahlen werden. Bisher ist – soweit bekannt – noch kein Medikament, das auf einer genomischen Hypothese basiert, in der klinischen Prüfung, geschweige denn auf dem Markt.

Die inhärenten sozialen Implikationen der Kontrollmöglichkeiten und der Individualisierung von Risiken können eine ablehnende Haltung begründen. Weitere Argumente sind, dass sich mittels der Bio- und Genbanken ein genetisches Bevölkerungsscreening „durch die Hintertür“ entwickeln würde und das verbriefte Recht auf Nicht-Wissen durch die Faktizität generierter und angehäufter Gendaten vollkommen ausgehöhlt würde.

## Eckpunkte für eine gemeinwohlorientierte Regulierung

Demgegenüber bliebe anzumerken, dass der Aufbau entsprechender Datenbanken – zumindest von privatwirtschaftlicher Seite – wohl kaum unterbunden werden kann. Daher sollen nun einige Eckpunkte ausgeführt werden, wie im Sinne einer Gemeinwohlorientierung Gefährdungen minimiert und Nutzen für die Allgemeinheit maximiert werden können, ohne den unverzichtbaren Persönlichkeitsschutz zu Lasten einzelner Individuen über Bord zu werfen.

Eine Annäherung an das Gemeinwohl lässt sich zunächst allgemein so definieren, dass „von gesetzgeberischen und exekutivischen Akten viele besser gestellt und niemand benachteiligt wird“ (Offe 2000 in Anlehnung an Goodin). Dabei sollte aber die Verwendung als „Maskerade“ für „ideelle und vor allem materielle Mehrheitsinteressen“ (Offe 2000: 6) ebenso vermieden werden wie für die Durchsetzung partikularer Eigeninteressen. Unterscheiden lässt sich eine aktive und passive Verwendung des Gemeinwohls: Die aktive Seite berührt die Zieldefinition von „öffentlichkeitsfähigen Interessen“ und die Mobilisierung dafür, die passive Seite stellt die solchermaßen hergestellte „Situation des Gemeinwesens“ dar, die von allen Beteiligten als „positive Veränderung der Voraussetzungen für die Realisierung ihrer individuellen

Lebenspläne“ als begünstigend und förderlich erfahren wird (Offe 2000: 7). Zweifels- ohne lässt sich über die Konkretisierung der Zieldefinition streiten – und sollte in einem demokratischen System auch gestritten werden.

Zu den Elementen, um diese Gemeinwohlorientierung im Falle der Bio- und Genbanken zu gewährleisten, zählen 1. der qualifizierte *informed consent*, 2. Mechanismen des *access and benefit sharing*, 3. Die Einführung einer intermediären Treuhandschaft und 4. eine *public policy* zur Forschungsförderung.

### Qualifizierter *informed consent*

In menschenrechtlicher Hinsicht ist die freiwillige Zustimmung des Menschen, von dem Körpermaterial und Genproben stammen, nach vorhergehender umfassender Information (*informed consent*) eine Grundvoraussetzung. Schutzgüter sind die körperliche Integrität und die Privatsphäre, gleichzeitig soll die Selbstbestimmung der Person gesichert und ihre Autonomie gewahrt bleiben.

Folgende Kernpunkte sind dabei unverzichtbar: Die Information über die Erhebung und Speicherung von Daten und Material soll möglichst umfassend sein und den Zweck sowie Nutzen und Risiken der Verwendung umfassen. Die Zustimmung soll freiwillig sein und von den Rahmenbedingungen her ohne Druck erfolgen.

Die Versuchspersonen sollten vorab angeben, ob sie eine Rückmeldung über die Forschungsergebnisse in Bezug auf ihren eigenen Genstatus erhalten oder ob sie von ihrem Recht auf Nicht-Wissen Gebrauch machen wollen. Außerdem muss es für die Person möglich sein, die Teilnahme an dem Forschungsprojekt jederzeit abbrechen und die Löschung von Daten sowie die Vernichtung von Proben zu verlangen. Die Zustimmung sollte keinesfalls eine Blankovollmacht sein, sondern eine klare Zweckbindung (entweder projektbezogen oder krankheitsbezogen) beinhalten. Auch eine zeitliche Befristung der Lagerung und Speicherung ist unabdingbar.

Fraglich ist aber, wie viel Information über die Forschungszwecke überhaupt vorliegt. Die meisten Datenbanken sind für eine Vielzahl prospektiver Nutzungen ausgelegt, nicht für ein einzelnes Forschungsprojekt. Daher ist die „Informationsseite“ des *informed consent* chronisch unterbesetzt.

Weil weitere multiple Funktionen und Verwendungszwecke dieser Datenbanken heute noch gar nicht absehbar oder erahnbar sind, ist es nötig, Mechanismen für ein fortlaufendes Einholen eines neuen *informed consent* bei einem neuen Forschungsvorhaben zu entwickeln, auch wenn dies kosten- und zeitaufwendig ist.

Problematisch bleibt angesichts ungeklärter zukünftiger Nutzungszwecke die Verfügbarkeit (zentral oder vernetzt) gespeicherter Daten, die sich gegen das Individuum wenden können. Wie bereits mehrfach betont, reicht der individuelle *informed consent* daher nicht aus, sondern muss durch eine *public policy* ergänzt werden.

### **Access and benefit sharing**

Zum Thema *benefit sharing* fallen zunächst einige Widersprüche und Asymmetrien der Körper-Ökonomien ins Auge: Ironischerweise ist zu konstatieren, dass außer der Person, von der die Körpersubstanzen stammen, alle weiteren Glieder in der Kette – Ärzte, Lagerbanken, Forscher und Pharmafirmen – selbstverständlich für ihre Leistungen bezahlt werden oder sogar beträchtliche Gewinne etwa aus Patenten und Lizenzen realisieren können.

Während die „Rohstoff-Lieferanten“ auf die altruistische Spende und Solidaritätsgebote als moralische Handlungsorientierung verpflichtet werden, ist das Leitbild bei den Verwendern der homo oeconomicus und die Maxime lautet: private Gewinnaeignung und -maximierung.

Ob diese konträren Handlungsanweisungen eine solide Basis für das Vertrauen der Probanden selbst und der Öffentlichkeit darstellen, ist fraglich. Die „Rohstoff-Lieferanten“ werden faktisch von den Gewinnen, die mit ihren Substanzen auf dem Markt erzielt werden, ausgeschlossen. Menschen sollen selbst sogar per „informierter Zustimmung“ in die Übergabe (interpretiert als Abtretungserklärung) einwilligen und sich damit die Teilhabe an diesem Markt verunmöglichen.

### **Rechtsverhältnisse an Körpersubstanzen**

In juristischer Hinsicht bestehen mehrere Rechtsverhältnisse an abgetrennten Körpersubstanzen und genetischen Daten nebeneinander: Persönlichkeitsrechtliche Bindungen bestehen für die „Quelle“ oder die „Urheber/innen“ der Körpermaterialien weiter fort. Im Sinne einer Willenskonnuität sind daraus Vetorechte gegen Sekundärnutzungen abzuleiten. Besitzrechte liegen bei der lagernden Institution, die dafür auch haftungsrechtlich bei unsachgemäßer Aufbewahrung verantwortlich zu machen ist.

Sachenrechtliche Quasi-Eigentumsrechte machen Forscher bzw. Unternehmen geltend. (Zu den Kontroversen um Eigentumsverhältnisse an (abgetrennten) Körpersubstanzen siehe Schneider 2002b). Geistige Eigentumsrechte (Patentrechte) an in den Materialien inkorporierten oder an ihnen erhobenen, gewerblich nutzbaren, technischen Verfahren und Erkenntnissen erheben Wissenschaftler und Industrie.

Wer aber hat Vorrang bei Kollisionen dieser Rechtstitel? Aus menschenrechtlicher Sicht müsste den Persönlichkeitsrechten der Vorrang eingeräumt werden. Es fragt sich allerdings, ob sich dies durchhalten lässt bzw. wie es zu gewährleisten wäre.

### **Aufklärung und individuelle Gewinnpartizipation**

Gewichtige Gründe sprechen gegen eine individuelle Gewinnpartizipation von Spendern an den mittels der Verwertung ihrer Körpersubstanzen realisierten Profiten. Denn eine solche würde zum einen die Freiwilligkeit der Spende untergraben, insbesondere bei Spenderinnen und Spendern aus ärmeren Bevölkerungskreisen wäre ein unvertretbarer Anreiz gegeben. Zum anderen basieren die Forschungen auf der Analyse einer Vielzahl von Proben mit und ohne das gesuchte Merkmal und bei den meisten Ergebnissen ist ein spezifischer individueller Beitrag des Einzelnen zum Patent oder zum Endprodukt nicht nachweisbar. Ausnahmen müssten allerdings bei Menschen mit besonders außergewöhnlichen Eigenschaften der „samples“ (Beispiel Mo-Zelllinie im John-Moore-Fall) oder extraordinären genotypischen Merkmalen möglich sein und sollten dann vertragsrechtlich geregelt werden.

Unverzichtbar ist allerdings die Aufklärung der Probanden über kommerzielle Verwendungsabsichten, wie es in dieser Kieler Muster-Erklärung ausgeführt ist: „Es kann sein, dass sich im Rahmen zukünftiger Forschung eine kommerzielle Nutzung der Forschungsergebnisse, basierend auf Ihrem individuellen biologischen oder genetischen Material, oder eine kommerzielle Nutzung des biologischen oder genetischen Materials selbst ergeben wird. Für diesen Fall besteht kein persönlicher Anspruch, dies gilt ebenfalls für Patentansprüche.“ (Muster-Patientenaufklärung, Prof. Schreiber, Kiel)

Den Probanden muss somit die Möglichkeit gegeben sein, eine kommerzielle Verwendung basierend auf ihrem Körpermaterial, abzulehnen. Dieses Erfordernis steht im Einklang mit der EU-Biopatentrichtlinie (98/44/EG), in deren Erwägungsgrund 26 es heißt: „Hat eine Erfindung biologisches Material menschlichen Ursprungs zum Gegenstand oder wird dabei derartiges Material verwendet, so muss bei einer Patentanmeldung die Person, bei der Entnahmen vorgenommen werden, die Gelegenheit erhalten haben, gemäß den innerstaatlichen Rechtsvorschriften nach Inkennntnissetzung und freiwillig der Entnahme zuzustimmen.“

Zwar ist die rechtliche Bindungskraft dieser Passage umstritten. Belgien hat sich allerdings entschlossen, dieses Erfordernis explizit in sein nationales Patentgesetz aufzunehmen. Hingegen sträubt sich das Bundesjustizministerium trotz einer Reihe von Ermunterungen, unter anderem seitens des Bundesrats und der Enquete-Kommission des Bundestages (vgl. REM 2001; Schneider 2002a), dagegen, die Wahrung

der Persönlichkeitsrechte, den so genannten Probandenschutz, bezüglich der Patentvergabe zu konkretisieren und bei der deutschen Implementierung der Biopatentrichtlinie bindend festzuschreiben.

### Kollektives *benefit sharing* für Patientenschutzfonds

Hinsichtlich eines materiellen „benefit sharing“ ist eine Initiative des HUGO Ethics Committee (2000; 2001) zu unterstützen, das neben anderen Formen der Teilhabe und Entschädigung als „Mindeststandard“ konkret empfohlen hat, dass „gewinnorientierte Unternehmen einen bestimmten Prozentsatz (z.B. 1 – 3 Prozent) ihres jährlichen Nettogewinns, für die Infrastruktur der Gesundheitsversorgung und/oder humanitäre Zwecke abführen“ sollen. Das Ethikgremium des Humangenomprojekts geht von einer Selbstverpflichtung der Industrie aus. Fordern ließen sich allerdings verbindliche Maßnahmen und höhere jährliche Abgaben bzw. andere Bezugsgrößen.

Nationale und internationale Anstrengungen sollten sich in diese Richtung eines kollektiven Vorteilsausgleichs weiterbewegen. Auch in die TRIPS-Verhandlungen der WTO wäre dieser Vorschlag bezüglich genetischer Ressourcen aus dem menschlichen Körper einzubringen. Als Konvention wäre verpflichtend auszuhandeln, dass ein festgelegter Prozentanteil aus Patent-Lizenzen und aus Umsätzen der pharmazeutischen Biomedizin in Fonds für Patientenschutzinteressen fließt. Sinnvoll wäre es, dafür eine nationale oder sogar eine internationale Stiftung aufzubauen. Auf Vorschläge für die Verwendung dieser Mittel werde ich noch weiter eingehen; unbedingt notwendig ist, dass diese nicht als eine neue Form der Besteuerung in den Staatshaushalt fließen und dort etwa zur Schuldendeckung eingesetzt werden, sondern der Seite der „Zell-Lieferant/innen“ zugute kommen und diese politisch stärken.

### Access sharing

Korrelat zum *benefit sharing* ist das *access sharing*. Dies gilt zum einen für die Menschen, die ihre Proben und Auskünfte über ihre Familiengeschichten beigesteuert haben. Sie sollten kostenfreien oder kostengünstigen Zugang zu Tests und Medikamenten, die aus den Forschungen resultieren, bekommen (vgl. HUGO 2000). Allerdings sind solche Ergebnisse in der Regel frühestens in einem Jahrzehnt (optimistisch betrachtet) zu erwarten.

Zum anderen bezieht sich das *access sharing* auf die Forschungsgemeinde. Ein egalitärer, nicht exklusiver Zugang zu den in Bio- und Genbanken gesammelten Materialien und Daten sollte gesichert werden. Insbesondere bei öffentlich und gemeinnützig geförderten Biobanken sollten zudem eher vernachlässigte Forschungsgebiete gefördert und priorisiert werden, wie etwa an chronischen Erkran-

kungen, an Medikamenten für seltene Erkrankungen (*orphan drugs*), sowie insbesondere an tropischen Krankheiten, an denen viele Menschen leiden, die leider nur eine geringe Kaufkraft haben und somit für Pharmafirmen unattraktiv sind. Denn aussagekräftig für die globalen Ungleichgewichte ist, dass von den 1233 neuen Wirkstoffen, die zwischen 1975 und 1999 auf den Markt gebracht wurden, nur 13 spezifisch gegen tropische Krankheiten zugelassen wurden (WHO 2002).

Darüber hinaus könnte man sogar fordern, aus gepoolten Mitteln des *benefit sharing* explizit Gegengewichte zur „Mainstream“-Forschung zu schaffen und dabei beispielsweise psychosoziale und -therapeutische, umwelttoxikologische, sozial-epidemiologische oder physiotherapeutische Ansätze zu fördern.

### Treuhanderschaft

Mit dem Instrument der Treuhanderschaft wird eine dritte, intermediäre Instanz eingeführt, welche die personenbezogene Zuordnung der Gendaten zu den Proben und weiteren Datensätzen kontrolliert. Aus Datenschutzgründen ist eine Verschlüsselung und mehrstufige Pseudonymisierung der Daten sowie die Verwaltung durch einen unabhängigen Treuhänder ein wichtiges Gebot. Über diese Kontrollfunktionen hinaus sollten weitere Aufgaben von der Instanz einer Treuhanderschaft übernommen werden, wie Doris Schroeder und Garrath Williams (2002 und 2003) vorgeschlagen haben. Dazu zählen, für die Nutzung der Daten für gemeinwohlorientierte Forschung Sorge zu tragen sowie Transparenz- und Rechenschaftspflichten genüge zu leisten. Vor allem sollte sie auch einen öffentlichen Diskurs befördern, indem Spender und Öffentlichkeit über Nutzungsprioritäten konsultiert werden und ein regelmäßiges „monitoring“ und „reporting“ über kommerzielle Nutzungen erstellt wird sowie regelmäßige öffentliche Berichte über tatsächliche „benefits“ aus den Forschungen an gesammeltem Material vorgelegt werden. Zum Berufungs- und Legitimationsmodus dieser Treuhänder bedarf es gegebenenfalls unterschiedlicher Modelle, je nach Größe und Trägerschaft der jeweiligen Bio- und Genbank. Denkbar wären sowohl staatliche Beauftragte wie auch aus berufsständischen und zivilgesellschaftlichen Vertretern (NGOs) zusammengesetzte Kommissionen.

Während es noch kaum Modelle und Diskussionen gibt, wie eine solche Treuhanderschaft gestaltet werden kann, zeigen aktuelle Entwicklungen die Realisierung entsprechender gewerblicher Initiativen. Ein Beispiel dafür ist First Genetic Trust ([www.firstgenetic.net](http://www.firstgenetic.net)), ein Treuhandunternehmen in den USA, das hohe Ansprüche an die Vertraulichkeit der Daten, Verschlüsselung und einen fortlaufenden, „dynamischen“ *online consent* einzulösen scheint.

Die rein privatwirtschaftliche, gewinnorientierte Organisationsform erscheint allerdings problematisch. Unklar ist, was im Falle einer Insolvenz des Unternehmens mit der Vertraulichkeit der Daten geschieht, ob beispielsweise bei drohendem Konkurs die Daten an Meistbietende verschert werden. Auch im Falle einer Übernahme (Verkauf, Aktienbeteiligung) der Firma etwa durch eine Versicherung ist ungewiss, ob die persönlichen Daten vor unberechtigten Zugriffen geschützt sind. Ob und welche Dritte (Organisationen) überhaupt von der Datennutzung ausgeschlossen werden, bleibt unklar. Beispielsweise könnten auch Privatdetekteien Interesse an solchen Daten für Zwecke der Ausforschung oder gar Denunziation haben oder Partnervermittlungsagenturen einen „Gen-TÜV“ anbieten wollen. Daher erfordert auch dieses Modell die Einbindung in legislative und regulatorische Rahmenbedingungen.

### Treuhanderschaft als Patientenselbstverwaltung

Ein sehr attraktives Modell läge in der Organisation der Treuhanderschaft als Patientenselbstverwaltung. Denn Patientinnen und Patienten sind eine äußerst heterogene Gruppe, die nicht kollektiv organisiert ist und keine starke Lobby hat. Bisher sind die Interessen von Patientinnen und Patienten im politischen System immer nur schwach repräsentiert. Über Einnahmen aus dem „benefit sharing“ (siehe oben) könnte aber eine Verbraucher- und Patientenschutz-Organisation aufgebaut werden, die solche Patient/innenrechte stärkt. Eine ihrer Funktionen läge in der Beratung und im rechtlichen Beistand bei Schädigungen. Eine weitere Aufgabe bestünde in der politischen Vertretung und Artikulation von Spender- bzw. Patientenschutzinteressen. Diese sollten auch auf die Forschungsprioritäten und das institutionelle Design der Bio- und Genbanken Einfluss nehmen.

In kleinem Rahmen bestehen bereits Erfahrungen aus Pilotprojekten von Selbsthilfeinitiativen von Patienten mit seltenen genetischen Erkrankungen, die ihre Körperproben und Gendaten der Forschung zur Verfügung gestellt haben.

Als Negativ-Fall ist die Canavan Disease anzuführen, eine seltene, autosomal rezessive Krankheit, die zu schwerer geistiger Verzögerung und frühem Tod führt. Eine Elterninitiative der von Canavan betroffenen Kinder baute ein Register von Familien auf, half Gewebespende zu rekrutieren und wandte sich an den Forscher Reuben Matalon, um das verantwortliche Gen aufzuspüren. Matalon fand 1993 mit materieller und finanzieller Unterstützung der Familien das Gen und entwickelte einen Gentest. Sein Arbeitgeber, das Miami Children's Hospital (MCH) erhielt 1997 ein Patent auf dieses Gen. Dieser patentierte Gentest ist seit 2000 Gegenstand eines Gerichtsverfahrens, das die Elterninitiative gegen die Klinik anstrebte. Denn die Patentinhaberin MCH beschränkt vertraglich den Zugang und verlangt 12,50 Dollar

Gebühr pro Gentest. Die Canavan Stiftung der Eltern war gezwungen, ihr kostenloses Angebot an Gentests einzustellen und klagt nun gegen die Lizenzierungsbedingungen. Sie argumentiert, dass ihr Beitrag an der Lokalisation des Gens nicht anerkannt und sie über die Patentanmeldung nicht in Kenntnis gesetzt wurde (Marshall 2000).

Als Positivbeispiel gilt PXE (Pseudoxanthoma elasticum), ein zur Erblindung führender Abbau elastischer Hautgewebe. Die Selbsthilfe-Organisation PXE International ([www.pxe.org](http://www.pxe.org)) baute eine Blutprobenbank auf und dokumentierte familiäre Verläufe. Forschergruppen, die auf diese Bank zurückgreifen wollen, müssen sich verpflichten, dass PXE International in der Patentschrift genannt und an Gewinnen beteiligt wird sowie dass Tests schnell zur Verfügung gestellt werden (Knoppers 2000b). Inzwischen wurde von vier Forscherteams das PXE-Gen isoliert (Pennisi 2000).

### Public policy zur Forschungsförderung: Bio- und Gendaten als öffentliches Gut

„Die wichtigste Währung einer Bank ist das Vertrauen.“ Diese Devise gilt auch bezüglich Körpermaterialien und -daten. Das Vertrauen, das die Probanden den Bio- und Gendatenbanken entgegenbringen müssen, darf und sollte nicht verspielt werden.

Ungeachtet aller unterschiedlichen Trägerschaften von Bio- und Genbanken muss davon ausgegangen werden, dass die gelagerten Proben und Informationen ein öffentliches Gut darstellen, dessen Wahrung und Schutz dem Staat als Verpflichtung aufgegeben ist.

Daraus ergeben sich folgende Aufgaben und Zieldefinitionen, mit deren Realisierung letztlich auch das Vertrauen oder Misstrauen in die Biobanken steht und fällt:

- » die Wahrung der Menschenrechte, insbesondere des Persönlichkeitsschutzes,
- » ein fairer Interessenausgleich zwischen den Beteiligten und die Stärkung schwacher Interessen bei Machtungleichgewichten
- » die Antizipation und Minimierung zukünftiger Gefahren und
- » die Reflektion über Zielorientierungen in der Gesundheits- und Forschungspolitik, insbesondere über Fragen der Forschungspriorisierung im Hinblick auf die allgemeine Verbesserung der Gesundheitsversorgung.

Gesetzt den Fall, die erhobenen und gesammelten Daten sind tatsächlich so instruktiv wie erhofft, wären dies wichtige Elemente, die vertrauensbildend wirken könnten, auch wenn natürlich weiterhin viele Fragen ungelöst bleiben. In diesem Sinne bieten die genannten Eckpunkte sicherlich keine abschließenden Antworten, aber konzeptionelle Vorgaben für die Richtung, in die weitergedacht werden sollte.

## Literatur

- Andrews, L./Nelkin, D. 2001: *Body Bazaar. The market for human tissue in the biotechnology age.* New York.
- Avard, D./Knoppers, B. M. 2001: Screening and Children. Policy Issues for the New Millennium. In: *Isuma*, Vol.2, No. 3: 46 – 55.
- Deschenes, M./Cardinal, G./Knoppers, B. M./Glass K.C. 2001: Human genetic research, DNA banking and consent: a question of 'form'? In: *Clinical Genetics*, Vol. 59, No. 4: 221 – 239.
- Feuerstein, G./Kollek, R./Uhlenmann, T. 2002: *Gentechnik und Krankenversicherung.* Baden-Baden.
- Goldgar, D. E./ Reilly, P.R. 1995: A common BRCA1 mutation in the Ashkenazim. In: *Nature Genetics*, Vol. 11, Oct.: 113 – 114.
- Holtzman, N. A./Marteau, T.M. 2000: Will genetics revolutionize medicine? In: *New England Journal of Medicine*, Vol. 2, No. 343 (July 13): 141 – 144.
- HUGO Ethics Committees (2000): Statement on Benefit-Sharing, 9.4.2000, <http://www.hugo-international.org/hugo/benefit.html>
- Knoppers, B. M./Hirtle, M./Lormeau, S./ Laberge, C. M./ Laflamme M. 1998: Control of DNA samples and information. In: *Genomics*, Vol. 50, No. 3: 385 – 401.
- Knoppers, B. 2000: Population Genetics and Benefit Sharing. In: *Community Genetics* 3: 212 – 214.
- HUGO Ethics Committees (2001): HUGO Urges Genetic Benefit-Sharing. In: *Community Genetics* 3: 88 – 92.
- Marshall, E. 2000: Families Sue Hospital, Scientist For Control of Canavan Gene. In: *Science*, Vol. 290: 1062.
- Martin, P./Kaye, J. 2000: The use of large biomedical sample collections in genetics research. Issues for public policy. In: *New Genetics and Society*, Vol. 19, No. 2: 165 – 191
- Morphosys erhält Zugang zu humaner Gewebekbank, Reuters, 17.9.2001.
- Offe, C. 2000: Wessen Wohl ist das Gemeinwohl? Vortrag bei der Tagung „Politik in einer entgrenzten Welt“. 21. wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Vereinigung für Politische Wissenschaft. Halle. Manuskript.
- Pennisi, E. 2000: Patients Help Track Down Disease Gene. In: *Science*, Vol. 288: 1565 – 1567
- REM 2001: Zwischenbericht der Enquete-Kommission „Recht und Ethik der modernen Medizin“. Teilbericht zum Schutz des geistigen Eigentums in der Biotechnologie. Bundestags-Drucksache 14/5157, 25.1.2001.
- Schneider, I. 2002 a: Die Kontroverse um die Patentierung von Genen menschlicher Herkunft. Zur EU-Richtlinie über den rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen und ihrer Umsetzung in Deutschland. In: Goebel, B./Kruip, G. (Hrsg.): *Gentechnologie und die Zukunft der Menschenwürde.* Münster: LIT-Verlag (im Erscheinen).
- Schneider, I. 2002 b: Körper und Eigentum. Grenzverhandlungen zwischen Personen, Sachen und Subjekten. In: Kuhlmann, E./Kollek, R. (Hrsg.) 2002: *Konfiguration des Menschen. Biowissenschaften als Arena der Geschlechterpolitik.* Opladen: Leske und Budrich: 41 – 59
- Schroeder, D./Williams, G. 2002: DNA-Banken und Treuhandschaft. In: *Ethik in der Medizin* 14: 84 – 95.
- Schroeder, D./Williams, G. 2003: Human Genetic Banking: Altruism, Benefit & Consent. In: *New Genetics and Society* (im Erscheinen).
- Sigurdsson, S. 2001: Yin-Yang-Genetics, or the HSD deCODE Controversy. In: *New Genetics and Society*, Vol. 20, No. 2: 103 – 117.
- Stolberg, S.G. 1998: Concern Among Jews is Heightened As Scientists Deepen Gene Studies. In: *New York Times*, 22.4.1998: A24.
- Weatherall, D.J. 2000: Single gene disorders or complex traits: lessons from the thalassaemias and other monogenic diseases. In: *British Medical Journal*, Vol. 321, No. 7269 (Nov 4): 1117 – 1120
- Weijer, C./Emanuel, E.J. 2000.: Protecting Communities in Biomedical Research. In: *Science*, Vol. 289: 1142 – 1144.
- World Health Organization (WHO) 2002. *Genomics and world health. Report of the advisory committee on health research.* Geneva.

## **Biobanken aus der Sicht der pharmazeutisch-diagnostischen Industrie**

### **Vorbemerkung**

Mit der Genehmigung und einstweiligen Finanzierung des britischen UK-Biobank-Projektes sowie ähnlich gelagerter Aktivitäten in Island und Estland verstärkt sich das Interesse an solchen Repositorien allseits.

Die Diskussion über derartige Projekte ist bislang eher undifferenziert verlaufen. So umfasst der Begriff „Biobank“ prinzipiell Sammlungen von Geweben jedweder Art, für jedwede biologische Untersuchung, obwohl in den meisten Fällen in diesem Zusammenhang hauptsächlich oder ausschließlich genomische DNS-Sammlungen zum Zwecke genetischer Untersuchungen gemeint sind.

Die nachstehenden Bemerkungen seien daher folgenden Beschränkungen unterworfen, die den im Zusammenhang mit dem Thema „Biobanken“ gemeinhin angesprochenen Anwendungen und Diskussionspunkten entsprechen:

» Es sollen ausschließlich Gewebssammlungen besprochen werden, deren spezifischer Zweck es ist, ererbte oder erworbene strukturelle Veränderung der DNS auf somatischer oder Keimbahnebene zu untersuchen; dies sei gleichzeitig die hier verwendete Definition des Ausdrucks „genetische Analyse“ (wobei es allerdings offen bleibt, ob die entsprechenden Untersuchungen an Nukleinsäuren oder Proteinen erfolgen).

» Es soll Genetik prinzipiell im Zusammenhang mit häufigen, komplexen Erkrankungen, den so genannten Volkskrankheiten, besprochen werden, unter Ausklammerung der äußerst seltenen klassischen, monogenen Erbkrankheiten, in denen genetische Faktoren eine in vielerlei Hinsicht sehr unterschiedliche Rolle spielen.

» Es sollen daher nur Ansätze für relativ groß angelegte Studien besprochen werden, die nicht auf der Asservierung größerer Familienstambäume beruhen (die typischerweise in klassischen monogenen Erkrankungen erhoben werden).

Die Unterscheidung zwischen monogenen und komplexen Erkrankungen ist von sehr großer Bedeutung. Die prädiktive Aussagekraft einer Genvariante in der ersteren Gruppe ist häufig von fast kategorischer oder deterministischer Qualität (als Beispiel sei der in dieser Hinsicht viel zitierte Morbus Huntington genannt, bei dem ein positiver Test mit hundertprozentiger Sicherheit das Auftreten der Erkrankung mehrere Jahrzehnte später voraussagt). In krassem Gegensatz dazu ist die Aussagekraft einer einzigen Genvariante in komplexen Erkrankungen immer nur sehr bedingt, da diese Erkrankungen immer, in größerem oder geringerem Ausmaß, auch von Umweltfaktoren und Lebensgewohnheiten mit beeinflusst werden; für die meisten komplexen Erkrankungen liegt dieser Anteil am Auftreten der Erkrankung bei 50 Prozent bis 80 Prozent und dementsprechend der erblich bedingte nur bei etwa 20 Prozent bis 50 Prozent. Zudem handelt es sich dabei um „polygene“ Leiden, bei denen in jedem Patienten Varianten von nicht nur einem, sondern mehreren Genen das Risiko beeinflussen; zudem besteht genetische Heterogenität, d.h. dass von der erheblichen Anzahl der insgesamt in der Bevölkerung anzufindenden Gene und ihren Varianten in jedem einzelnen Patienten eine unterschiedliche Konstellation einiger weniger Gene/Gen-Varianten ursächlich zur Krankheit beiträgt. All dies ergibt eine Situation, in der die Signalstärke im Vergleich zum Hintergrundrauschen äußerst bescheiden ist und daher relative große Datensammlungen erforderlich sind, um die nötige statistische Aussagekraft zu erreichen. Das Interesse, große Biobanken anzulegen, ergibt sich direkt aus diesen Erwägungen.

Als weitere Differenzierung innerhalb der Definition „Volkskrankheiten“ erscheint es zweckmäßig, zwischen der Anlage von Probensammlungen zur Beforschung individuell unterschiedlichen Ansprechens auf Medikamente (Pharmakogenetik) einerseits und zu Studien über genetisch bedingte Veranlagungen für bestimmte Erkrankungen, bzw. deren Verlauf (genetische Epidemiologie) andererseits zu unterscheiden. Dabei ist allerdings zu beachten, dass sich hier Überschneidungen ergeben können, insbesondere dann, wenn das unterschiedliche Ansprechen auf eine Behandlung mit einer unterschiedlichen molekularpathologischen Differenzialdiagnose, die die Behandlung kausal anspricht, korreliert.

## Pharmakogenetik

Bei genetischen Studien in der Entwicklung von Medikamenten ergeben sich, in erster Annäherung, zwei sehr unterschiedliche Anwendungen mit ebenfalls sehr unterschiedlichen Anforderungen, die vor allem vom jeweils aktuellen Wissensstand im Hinblick auf eine spezifische Gen-Variante und deren mehr oder weniger

wahrscheinlicher Korrelation mit unterschiedlichem Ansprechen auf das Medikament abhängen. Hierbei sind sowohl unterschiedliche Effizienz als auch unterschiedliche Anfälligkeit für Nebenwirkungen von Interesse. Auf der einen Seite werden wir hier mit primär exploratorischen Studien konfrontiert, die prinzipiell dem Aufstellen von Hypothesen dienen, und auf der anderen mit Hypothesenprüfenden Studien. Charakteristisch für all diese Studien ist, dass es sich dabei um Assoziationsstudien (Fall-Kontroll-Studien) und nicht um klassische genetische Koppelungsanalysen (Familienstudien) handelt, bei denen „Fall“ und „Kontrolle“ durch unterschiedliches Ansprechen auf die Arznei definiert sind und bei denen die mögliche Assoziation zwischen SNPs (single nucleotide polymorphisms, den häufigsten inter-individuellen Variationen des Genoms) und Fall- bzw. Kontrollstatus untersucht wird.

## Hypothese-generierende Studien

Hierbei handelt es sich um Studien, die entweder ohne jede „Voreingenommenheit“ Variabilitäten an einer oder mehreren beliebigen Stellen des Genoms auf ihre Korrelation mit dem Ansprechen auf das Medikament untersuchen, also einen das Genom überspannenden Ansatz verfolgen oder aber sich auf ein oder mehrere Kandidatengene bzw. auf bestimmte Variationen dieser Gene konzentrieren. Der erstgenannte Ansatz konnte bislang aus praktischen, technischen und finanziellen Rücksichten noch nicht besprochen werden und sieht sich überdies signifikanten biostatistischen Hürden gegenüber. Der letztere Ansatz geht von zum jeweiligen Zeitpunkt vorhandenem Basiswissen über am Wirken des Medikamentes beteiligte biologische Regelkreise aus und daher mit einer gewissen Voreingenommenheit an die Fragestellung heran.

In beiden Fällen steht, dominiert von gegenwärtigen Bedenken in der Öffentlichkeit im Hinblick auf genetische Studien, der Datenschutz bzw. die Vertraulichkeit der Daten im Vordergrund, vor allem auch deshalb, weil natürlich abzusehen ist, dass der weitaus größte Teil aller in derartigen Studien erhobenen Daten medizinisch völlig irrelevant sein wird, jedoch das Potenzial zur Verletzung der persönlichen Sphäre trägt – besonders, wenn sehr viele Kandidaten-Gen-Polymorphismen analysiert bzw. gar eine das Genom erfassende Erhebung (*genome-wide scan*) durchgeführt wird. Nachdem die exploratorische, präliminäre Natur derartiger Studien selbst bei positiven Befunden ohnehin weitere, prospektive Studien erfordert, ist auf der anderen Seite die Nachvollziehbarkeit und Zurückverfolgbarkeit individueller Daten, wie sie die Zulassungsbehörden für Daten in den einschlägigen Einreichungen verlangen, von untergeordneter Bedeutung. Hier kommen daher verschiedene De-Identifizierungs- bzw. Anonymisierungsschemata zur Anwendung, wie in einem vor

kurzem von der „Pharmacogenetics Working Group“ – einer Initiative der 32 größten, gegenwärtig routinemäßig pharmakogenetische Studien durchführenden pharmazeutischen Firmen – veröffentlichten Konsensus-Papier dargestellt.

### Hypothesen überprüfende Studien

Hierbei handelt es sich um Studien, bei denen ausreichende Vorinformation über die potenzielle Bedeutung einer oder mehrerer spezifischer Genvarianten existiert, um a priori die Erhebung von Daten zu rechtfertigen, die den Anforderungen der Zulassungsbehörden im Sinne prospektiv erhobener, nachverfolgbarer klinischer Parameter genügen. Zum Teil werden in solchen Fällen auch bereits gewisse studienrelevante Entscheidungen, z.B. Variation der Dosis, oder sogar Ein- bzw. Ausschlusskriterien von solchen Daten abhängen. Für beide Anforderungen ist nun natürlich eine Anonymisierung nicht durchführbar, woraus sich eine Reihe von komplizierenden praktischen Anforderungen für die Durchführung einer solchen Studie ergeben, wie z.B. die Notwendigkeit, genetische Beratung zur Verfügung zu stellen, sowie Anforderungen an die Geheimhaltung von Patienteninformation.

## Genetische Epidemiologie

Bei diesen Studien geht es um die Untersuchung möglicher Assoziationen von Gen-Varianten mit dem Auftreten von Erkrankungen und daher, inferenziell, das mit solchen Gen-Varianten verbundene Krankheitsrisiko. Diese Studien lassen sich nach verschiedenen Gesichtspunkten, die sich orthogonal zueinander verhalten, in jeweils zwei Kategorien einteilen. Nach dem analytischen Ansatz lassen sich Koppelungsanalysen und Assoziationsstudien unterscheiden; nach verwendetem epidemiologischen Ansatz gibt es prospektive Querschnittsstudien und retrospektive Fall-Kontroll-Studien; und nach der Hypothesestellung stehen das Genom überspannende Studien jenen gegenüber, die spezifisch ein oder mehrere Kandidaten-Gen-Varianten überprüfen.

### Analytischer Ansatz

#### Koppelungsanalysen und -studien

Hierbei handelt es sich primär um so genannte Geschwisterpaar-Analysen (*sib-pair analyses*), die die Einbringung einer großen Zahl von im Bezug auf die Erkrankung „konkordanten“ Geschwisterpaaren voraussetzen, d.h. Geschwister, die beide an derselben Erkrankung leiden. Er wird ausschließlich für die das Genom über-

spannende Suche nach unbekanntem krankheitsverursachenden oder -beitragenden Genen verwendet. Basierend auf der Annahme, dass bei beiden Geschwistern dieselbe genetische Prädisposition vorliegt, lassen sich die diesbezüglich infrage kommenden Gene und Gen-Varianten auf jene reduzieren, die beiden Geschwistern gemeinsam sind. Bei einem Geschwisterpaar reduziert eine solche Analyse die potenziell möglichen Gene auf die Hälfte des gesamten Gensatzes (da Geschwister durchschnittlich die Hälfte aller Gene miteinander teilen), und bei Analyse sehr vieler solcher Geschwisterpaare ist eine immer weiter gehende Einengung möglich.

Dieser Ansatz fand in den vergangenen 15 – 20 Jahren breite Anwendung, allerdings mit größtenteils sehr bescheidenen Erfolgen. Obwohl eine Reihe von ungefähren chromosomalen Lokalisationen krankheitsassoziierter Gene (bzw. ihrer Varianten), so genannte „Loci“, gefunden wurden, so wurden, abgesehen von einigen wenigen Ausnahmen, in keiner dieser teilweise sehr großen und teuren Studien krankheitsassoziierte Gene selbst entdeckt. Eine multizentrische Hypertoniestudie in den USA erbrachte bei über 50 Millionen Dollar Kosten kein konkretes Resultat. Dies wird mit der oben angesprochenen statistischen und datenbezogenen Problematik in Verbindung gebracht. Ein erfolgreicherer Ansatz scheint das Studium von Bevölkerungen mit exquisiten genealogischen Daten zu sein, in denen für diese komplexen Erkrankungen ein quasi-monogener analytischer Ansatz verfolgt werden kann. Dies ist aber auf einige wenige Ressourcen, zu denen die isländische Bevölkerung, eine franko-kanadische Enklave im nördlichen Quebec und die Mormonen in Utah zählen, beschränkt.

Aus den angeführten Gründen kommt Koppelungsstudien im Zusammenhang mit der Diskussion über Biobanken, zumindest aus der Sicht der pharmazeutischen und diagnostischen Industrie, keine Bedeutung zu.

#### Assoziationsanalysen und -studien (Fall-Kontroll-Studien)

Hierbei handelt es sich um einen Ansatz, bei dem die Häufigkeit des Auftretens einer oder mehrerer Gen-Varianten in Erkrankten und nicht Erkrankten verglichen und eine statistisch signifikante Diskrepanz, d.h. Assoziation einer der Varianten mit der Erkrankung, als Hinweis auf eine mögliche kausale Rolle dieser Variante interpretiert wird. Die erwartete Verwendung aller gegenwärtig diskutierten Biobanken (mit Ausnahme der isländischen) beschränkt sich auf dieses Analysemodell.

## Epidemiologischer Ansatz

### Prospektive Studien

Prospektive Studien, in denen alle Teilnehmer bei Studienbeginn gesund sind und von denen ein (kleiner) Anteil erst im Verlauf der Studie erkrankt, werden generell als die aussagekräftigsten epidemiologischen Studien betrachtet, da hier die Wahrscheinlichkeit eines systematischen Fehlers oder einer Verzerrung (bias) am geringsten ist. Sie werden gemeinhin als Querschnittsstudien (cross-sectional studies), oder Kohortenstudien angelegt und erfordern longitudinale Beobachtungen der Probanden über einen Zeitraum von Jahren bis Jahrzehnten. Bekannte Beispiele sind die Framingham-Studie (die mittlerweile seit 50 Jahren durchgeführt wird) oder die Physicians'-Health-Studie.

Der Nachteil prospektiver Studien liegt in den prinzipiell hohen Kosten dieses Ansatzes, die sich aus der nötigen Größe dieser Studien ergeben. Um eine für statistische Zwecke ausreichende Anzahl von Fällen zu beobachten, muss eine der über den geplanten Zeitraum zu erwartenden Inzidenz (Neuaufreten) entsprechende, reziprok größere Zahl von Teilnehmern in die Studie eingebracht werden (bei einer einprozentigen Inzidenz müssen 100 Probanden beobachtet werden, um einen Fall zu erhalten). Nachdem die jährliche Inzidenz der meisten komplexen Erkrankungen Bruchteile eines Prozents beträgt, sind daher sowohl sehr große Studien als auch lange Beobachtungszeiträume nötig (wobei letztere durch noch höhere Teilnehmerzahlen – und unter entsprechenden Kosten – zumindest zum Teil verringert werden können). Die für das „UK-Biobank“-Projekt geplanten Zahlen (500.000 Teilnehmer) und vorausgesehenen Zeiträume (erstes Erreichen von ausreichenden Fallzahlen nach fünf bis zehn Jahren) seien als typisch angeführt. Der hohe Preis einer Studie wie dieser wird allerdings dadurch relativiert und effizienter, dass gleichzeitig eine beträchtliche Anzahl von Erkrankungen beforscht werden kann – wobei dies natürlich auch wieder einen zusätzlichen Aufwand an wiederholten klinischen Studien und Datenerhebungen erfordert (sollte z. B. Interesse bestehen, Osteoporose mit einzubeziehen, so fielen unmittelbar und mittel- bis langfristig erhebliche zusätzliche Kosten für die entsprechenden Knochendichteuntersuchungen an).

Aus der Perspektive der pharmazeutischen und diagnostischen Industrie sind derartige Studien allgemein eher von untergeordnetem Interesse, vor allem aufgrund der erforderlichen sehr langen Laufzeiten, bevor mit ersten Ergebnissen gerechnet werden kann, sowie der hohen Kosten.

### Retrospektive Studien

Diese Studien beruhen auf der Rekrutierung von bereits Erkrankten sowie entsprechenden Kontrollen. Der Nachteil dieses Studiendesigns ist die größere Wahrscheinlichkeit von Verzerrungen, speziell von Selektionsverzerrung (selection bias) und Informationsverzerrung (information bias), die wesentlich schwerer zu kontrollieren sind als bei prospektiven Studien.

Der große Vorteil retrospektiver Studien liegt in ihrer ungleich besseren Durchführbarkeit. Es müssen nur die tatsächlich benötigten Fall- und Kontrollzahlen rekrutiert werden und die Ergebnisse stehen unmittelbar zur Verfügung.

Ein häufig angewandter Kompromiss, der die Verlässlichkeit retrospektiver Studien kosteneffizient signifikant verbessert, besteht in der Durchführung einer oder mehrerer zusätzlicher, duplikativer Studien, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu überprüfen. Damit lassen sich sowohl Zufallsfehler ausschließen als auch Selektionsverzerrungen zumindest zum Teil aufdecken bzw. kontrollieren, vorausgesetzt die zusätzlichen Studien werden zwar nach dem prinzipiell gleichen Protokoll, aber von unabhängigen Wissenschaftler-Teams durchgeführt. Erfahrungsgemäß finden sich unter diesen Voraussetzungen für fast alle biologisch relevanten Befunde gute Korrelationen zwischen prospektiven und retrospektiven Studien.

Aus dem Blickwinkel der pharmazeutischen und diagnostischen Industrie werden – aus diesen pragmatischen Überlegungen – retrospektive Studien als das bevorzugte Studiendesign angesehen. Anlage von bzw. Interesse an Biobanken ist dementsprechend hauptsächlich oder ausschließlich auf derartige krankheitsspezifische, retrospektive Repositorien beschränkt (mit Ausnahme von bereits bestehenden und verwendbaren prospektiven Studien, wie z. B. den oben genannten).

## Hypothesestellung

### Das Genom überspannende Studien

Theoretisch ist es möglich, unvoreingenommen sämtliche SNPs des Genoms zu analysieren und für jede dieser Bestimmungen die Allel-Häufigkeiten in Fällen und Kontrollen zu vergleichen. Etwas realistischer ist die Möglichkeit, mit einer wesentlich kleineren Anzahl von SNPs, die jeweils ein (größeres oder kleineres) Genom-Segment aufgrund vorhandenen Koppelungsungleichgewichtes „abdecken“, eine ähnliche, das Genom überspannende Untersuchung durchzuführen. Heutige Schätzungen gehen davon aus, dass hierzu die Analyse von zwischen 60.000 und 300.000 SNPs erforderlich sein wird. Abgesehen von der Tatsache, dass die

spezifischen informativen SNPs gegenwärtig noch nicht bekannt sind, ist die Durchführbarkeit solcher Studien aufgrund der zu erwartenden Kosten unsicher. Die am ehesten durchführbare Version derartiger Studien sieht ein „pooling“ aller Fall- und Kontrollproben vor, wodurch sich die wahrscheinlich erforderlichen Kostenreduktionen um zwei bis drei Größenordnungen erzielen lassen könnten; allerdings erfordert dies eine präzise quantitative Analyse der Allel-Anteile in der gemischten Probe, wofür es bislang noch keine voll etablierten Methoden gibt (Einzel-Genotypisierungen müssen lediglich qualitative Bestimmung erlauben). Schließlich ergeben sich natürlich bei diesem Vorgehen extrem große Datensätze replikativer Messungen, deren statistische Behandlung zur Ausmerzung falsch positiver Resultate gegenwärtig auch noch ein ungelöstes Problem darstellt. Gegenwärtig darf dieser Ansatz daher als unpraktikabel betrachtet werden.

### Kandidaten-Gen-Studien

Dieser Ansatz geht von zum Zeitpunkt der Studie bestehendem biologischen und epidemiologischen Wissen aus. Als „Kandidaten-Gene“ aufgrund dieses Wissens logischerweise infrage kommende Gene werden zunächst auf das Vorhandensein von SNPs überprüft und jene, die gefunden werden (bzw. ein Teil derer), dann in den Fällen und Kontrollen bestimmt. Es versteht sich natürlich, dass derartige Studien voreingenommen und in ihrer Erfassungsbreite limitiert sind und noch unbekannte Gene bzw. deren Varianten sowie solche, die nach bestehendem Wissen nicht in einem möglichen oder nahe liegenden Zusammenhang mit der Erkrankung stehen, nicht auf mögliche Assoziation mit der Erkrankung überprüfen können.

Aufgrund ihrer durchaus realistischen Durchführbarkeit und der offenkundigen Bedeutung, die die Überprüfung von „naheliegenden“ Assoziationen – wenn auch nur zum Zweck ihres Ausschlusses – hat, darf angenommen werden, dass Kandidaten-Gen-Studien bei weitem die vorherrschende Anwendung von Biobanken darstellen werden.

### Schlussbemerkung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass aus dem Blickwinkel forschender pharmazeutischer und diagnostischer Firmen die Bedeutung und Anwendung von Biobanken vor allem im Hinblick auf pharmakogenetische Fragestellungen besteht. Für genetisch-epidemiologische Fragen sind vornehmlich pragmatische und kosteneffiziente retrospektive Fall-Kontroll-Analysen im Hinblick auf bestimmte Kandidaten-Gene und ihre Varianten von Interesse.

Eine Harmonisierung der teils unterschiedlichen nationalen Richtlinien, die für diese Studien relevant sind, wird als hochbedeutsam angesehen, ebenso die Vermeidung weiterer Betonung eines „Sonderstatus“ genetischer Daten („genetischer Exzeptionalismus“), der im Kontext komplexer Erkrankungen wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist. Dies erfordert noch schlüssige Richtlinien bzw. gesetzlich verankerten „Personenschutz“, zusätzlich zum Datenschutz, der auf alle persönlichen medizinischen Informationen, einschließlich genetischer Daten, gleichermaßen zutreffen sollte. Um dies zu erreichen, ist es unabdingbar, sich dem öffentlichen Dialog zu stellen und öffentliche Bildungs- und Aufklärungsarbeit zu leisten und Informationen in neutraler und objektiver Art zu vermitteln, um eines der Versäumnisse des Humangenomprojektes wettzumachen.

# Biobanken

Chance für den wissenschaftlichen Fortschritt  
oder Ausverkauf der „Ressource“ Mensch?

Vorträge der Jahrestagung des Nationalen Ethikrates 2002

**Anhang**

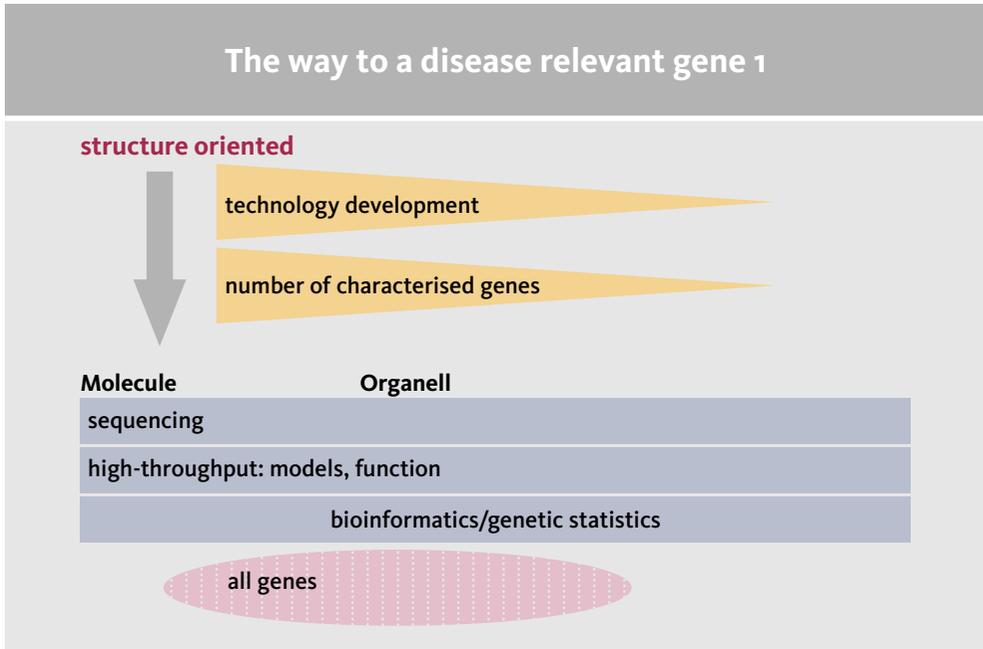


Abbildung 1

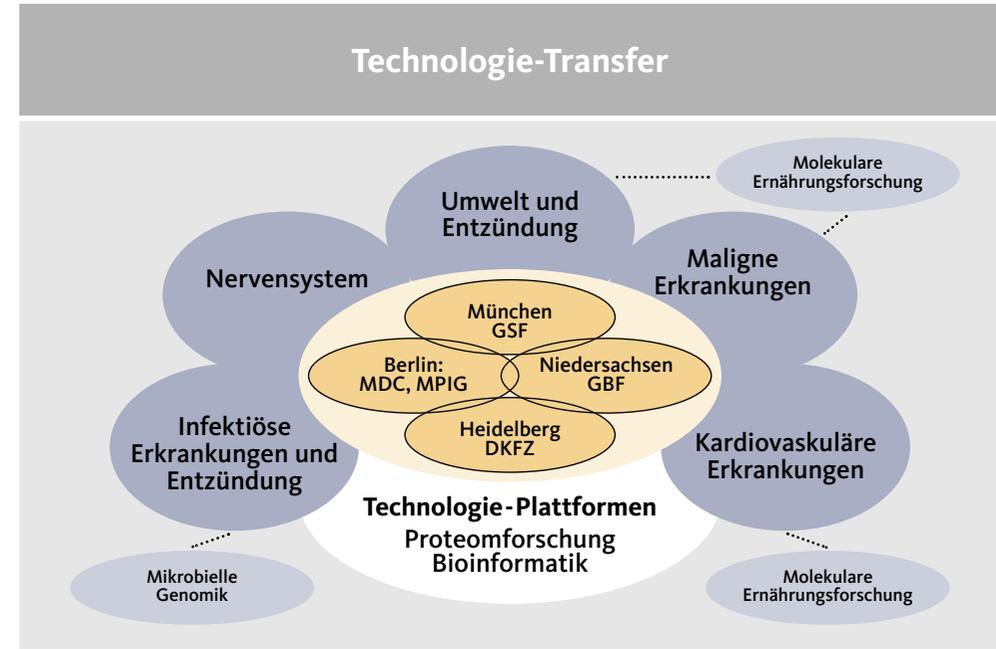


Abbildung 3

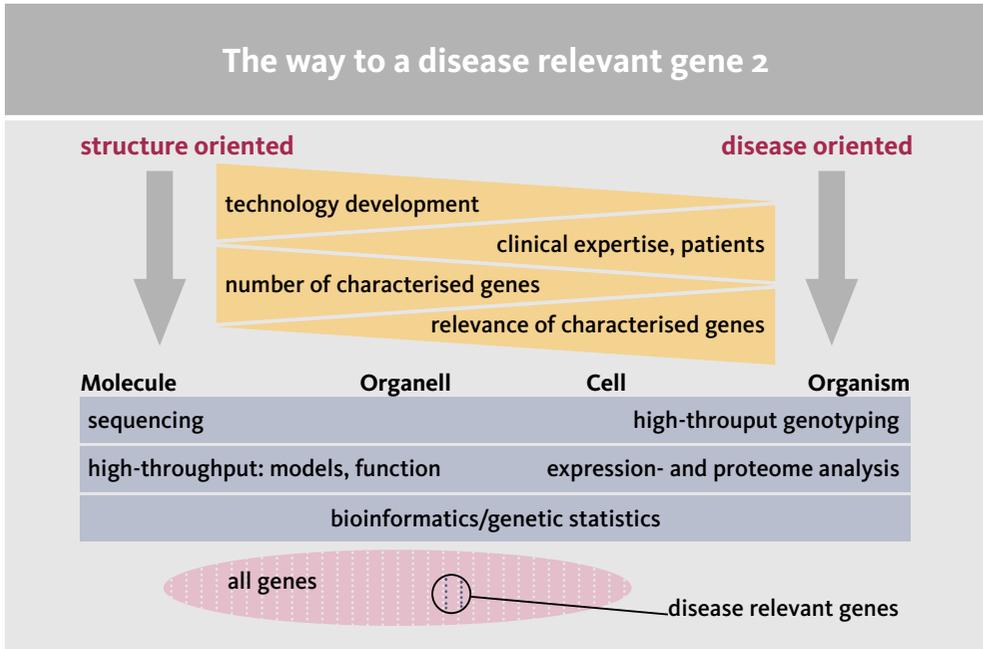


Abbildung 2

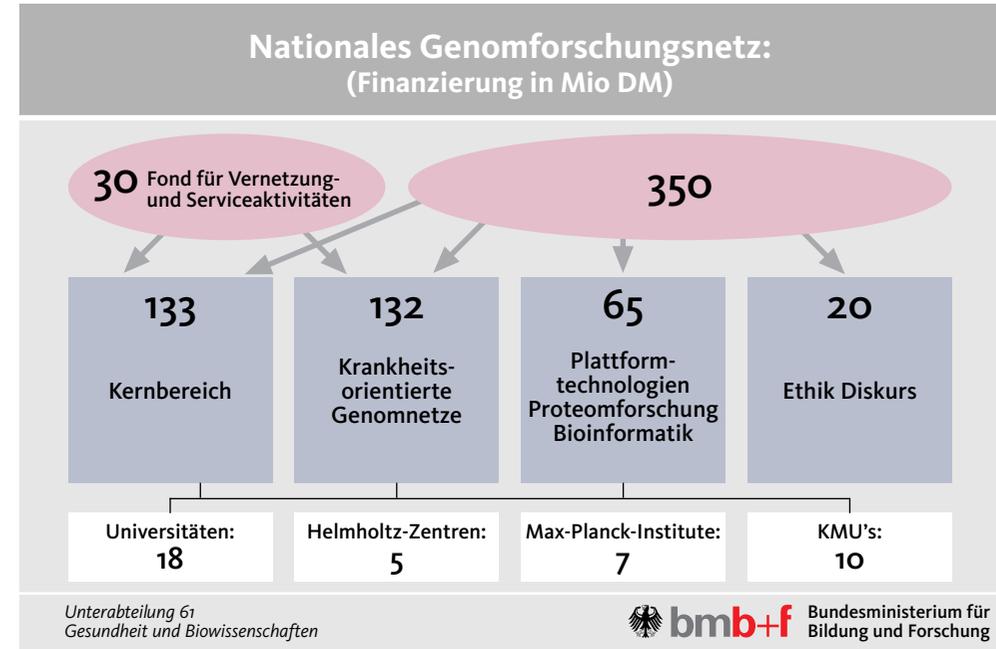


Abbildung 4

## DNA

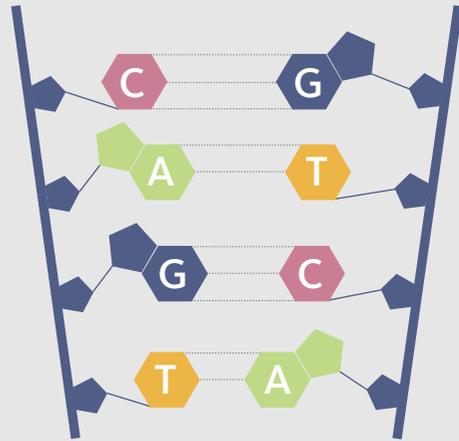
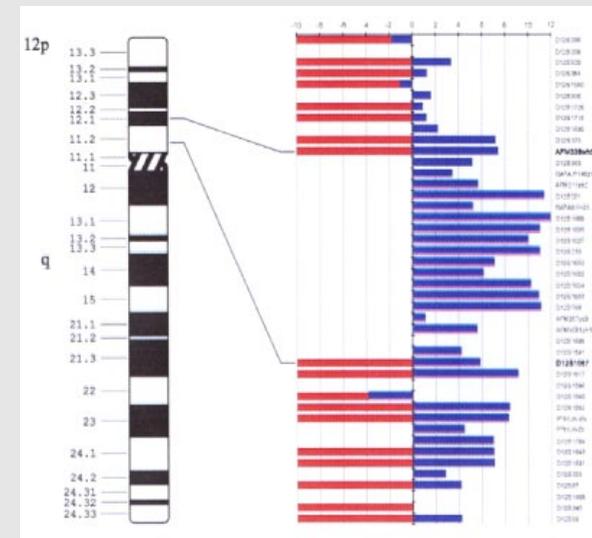
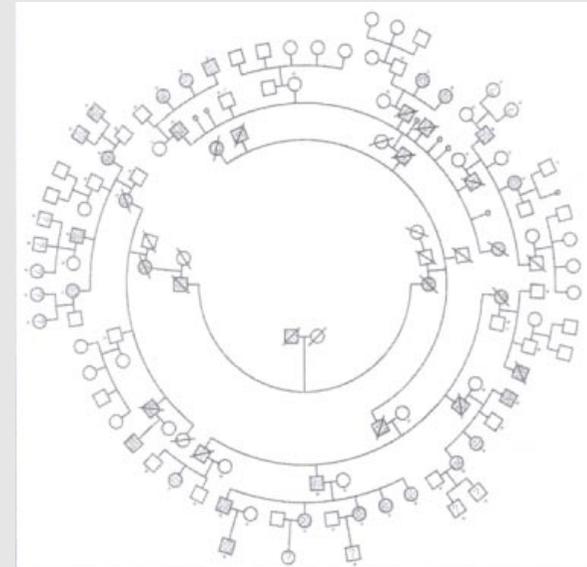


Abbildung 5

## Monogenic diseases Genetic epidemiology

### Hypertension and brachydactyly

Schuster H., Wienker T.F. et al *Nature Genetics* 13, 1996



Courtesy of Baur, Bonn

Abbildung 6

## Effective platforms for the exploration of monogenic diseases

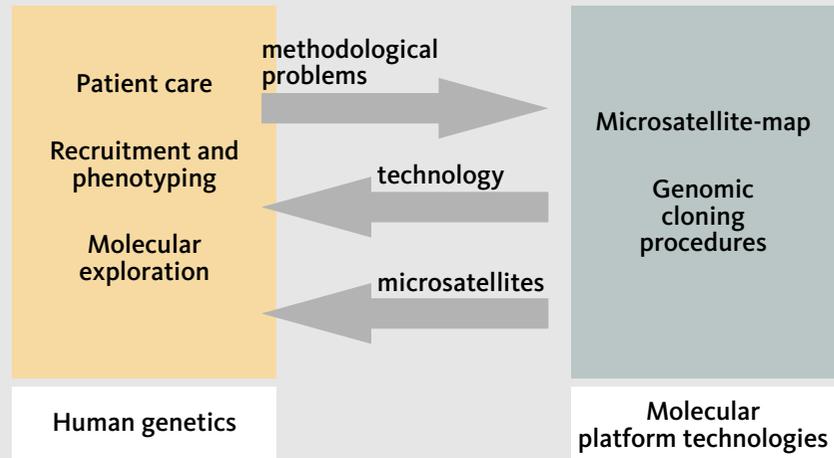


Abbildung 7

## Therapeutische Probleme

- Neue therapeutische Prinzipien
- Hochselektiver Wirkmechanismus
- Hohe Effizienz in Patientensubpopulationen
- Hohe Therapiekosten
- Potential für schwere Nebenwirkungen

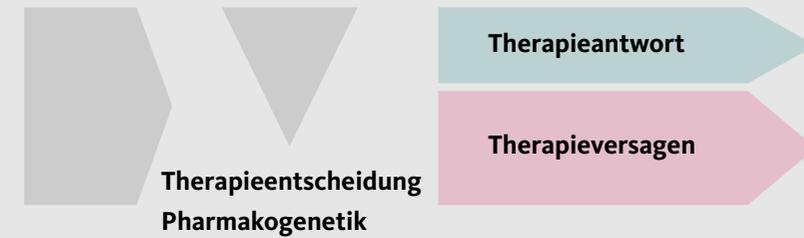


Abbildung 9

## Komplexe Erkrankungen

- Diabetes Mellitus, Metabolisches Syndrom
- Bluthochdruck, Koronare Herzerkrankung, Arteriosklerose
- Hyperlipidaemie, Hyperhomocysteinaemie
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
- Allergisches Asthma, COPD, Atopisches Ekzem
- Psoriasis
- Rheumatoide Arthritis/Osteoarthritis
- Depression/Bipolare Erkrankungen, Schizophrenie
- Morbus Alzheimer, Demenz
- Multiple Sklerose

Abbildung 8

## Inflammatory bowel disease 1

### Epidemiology

- Manifestation in early adulthood
  - 15-35 years
  - Steep rise in incidences after World War II
  - North-South-gradient
  - Current prevalence 0.5 – 1%, Incidence 15 – 50/100,000
- Severe impact on quality of life
  - Diarrhea, pain, systemic symptoms and extraintestinal manifestations
  - Complications include fistulae, stenoses, colorectal cancer

### The phenotype



### Genetics

- Familial clustering
  - $\lambda_s$  (relative sibling risk): 10 – 50
  - clustering of disease characteristics in families
- Twin concordance
  - 4% among dizygotic twins
  - 56% among identical twins
  - sub-phenotype concordance in identical twins



Abbildung 10

## Inflammatory bowel disease 2

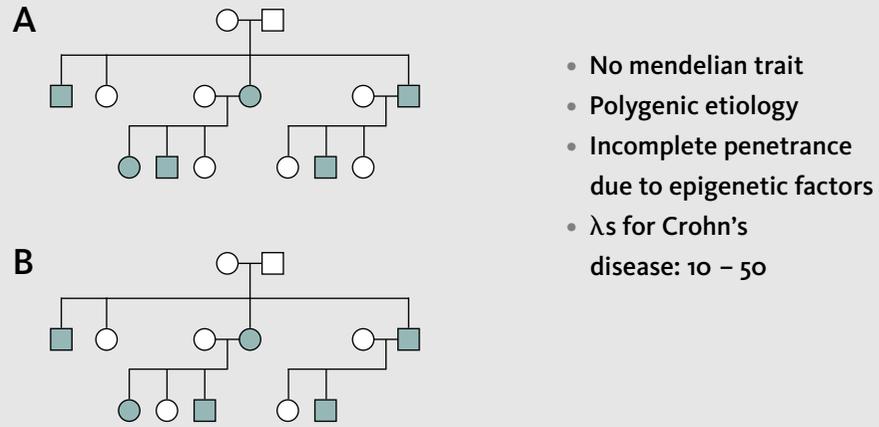


Abbildung 11

## Scientific research in complex diseases

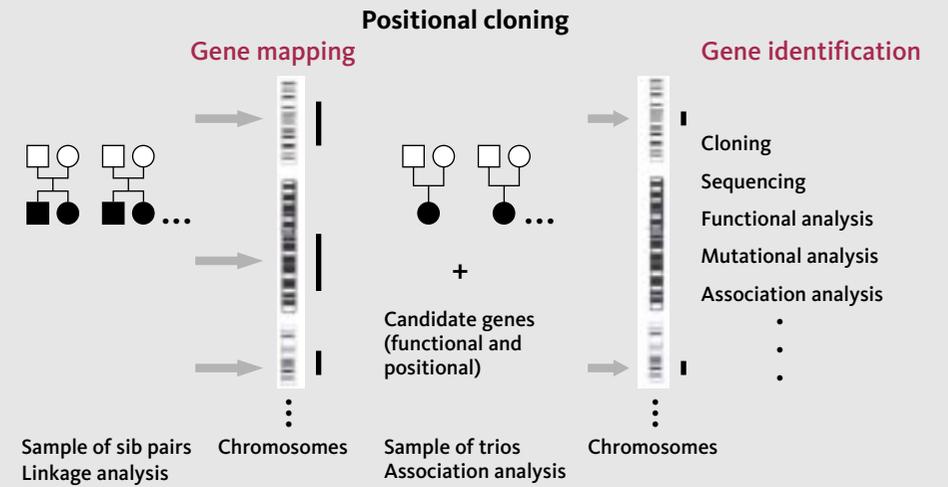


Abbildung 13

Courtesy of Baur, Bonn

## Von der genetischen Ätiologie zur Pathophysiologie 1

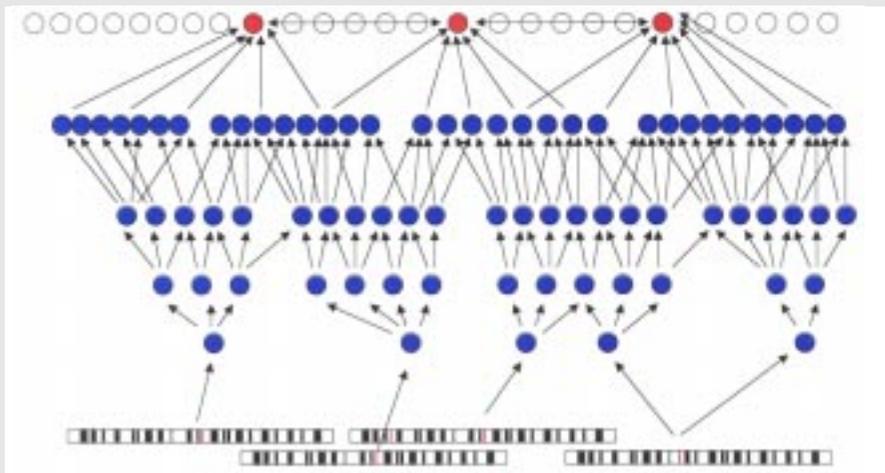


Abbildung 12

## NOD2 insertion mutation: case-control

	NC	CD	UC
Genotype	N (frequency)	N (frequency) RR (95% CI)	N (frequency)
1-1	248 (91.2%)	272 (77.9%) 1	61 (93.8%)
1-2	24 (8.8%)	57 (16.4%) 1.47-4.95	4 (6.2%)
2-2	0	20 (5.7%) 5.95-∞	0
Total	272	349	65

Abbildung 14

## Von der genetischen Ätiologie zur Pathophysiologie 2

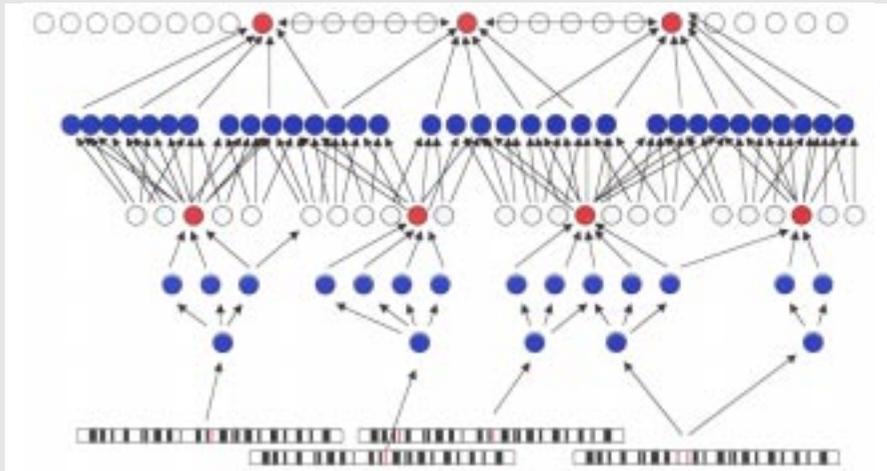


Abbildung 15

## Klinische Nutzung von Krankheitsgenen

- **Höhe des absoluten Risikos ?**
  - die einzige wichtige Information für den Patienten
  - Notwendigkeit der genetischen Beratung (Allgemeinmedizin?)
- **Einfluss auf den Krankheitsverlauf**
  - Krankheitsschwere
  - Komplikationen, Malignomentstehung
- **Vorhersage von Therapieerfolgen**
  - Pharmakogenetik
- **Einfluss auf andere Erkrankungen**
  - verwandte Phänotypen
  - mit anderen Erkrankungen geteilte Ätiologie

Abbildung 17

## Komplexe Erkrankungen

- Hohe Zahlen von nicht verwandten Familien (Trios, Geschwisterpaare) und Einzelpatienten ( $>10^3$ )
- Stichproben verschiedener Herkunft und Ethnizität
- Verfügbarkeit von verschiedenen Geweben (z. B. erkranktes Organ, Blut)
- Massiver Einsatz von Hochdurchsatztechnologien

Abbildung 16

## NOD2 genotype - phenotype

- **Investigated clinical markers**
  - disease location (ileal, right colonic, left colonic)
  - stenosis
  - fistulae
  - extraintestinal manifestations, Arthritis
  - disease severity (Relapse frequency)
- **Methodology: two cohort design**
  - 447 CD patients in retrospective cohort used for exploration
  - 181 CD patients in prospective cohort (IBSEN)

Abbildung 18

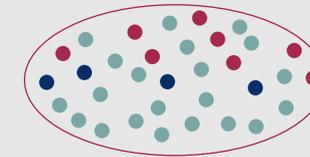
## Clinical implications: genotype and phenotype

Parameter	Retrospective			Prospective German		
	$\chi^2$	p (6 d.f.)	p <sub>random</sub>	$\chi^2$	p (5 d.f.)	p <sub>random</sub>
Stenosis	15.138	0.019	0.022	4.078	0.538	0.568
Fistulae	11.710	0.069	0.071	4.686	0.455	0.475
Extraintestinal	2.572	0.839	0.822	-.	-.	-.
Arthritis	6.992	0.322	0.305	-.	-.	-.
Frequent relapse	7.278	0.296	0.304	-.	-.	-.
Previous resection	12.680	0.048	0.046	6.978	0.222	0.261
Location						
Ileal	14.648	0.023	0.030	15.840	0.007	0.005
Right Colon	12.012	0.062	0.061	17.483	0.004	0.003
Left Colon	33.780	$7.4 \times 10^{-6}$	<0.001	10.282	0.068	0.100

Hampe et al., Lancet 2002

Abbildung 19

## The clinical use of genetics



### Selection bias

None ● Underrepresentation ● Overrepresentation ●

Abbildung 21

## Klinische Anwendung genomischer Erkenntnisse

- **Genotyp-spezifisches Risiko**
  - Absolutes Risiko
  - Differenzierung in Subgruppen
- **Genotyp-Phänotyp-Zusammenhang**
  - Prognostische Aussage
  - Therapieantwort
- **Genetisch definierte klinische Algorithmen**
  - Bessere Diagnostik
  - Therapiesteuerung

Abbildung 20

## Komplexe Erkrankungen

- Hohe Zahlen von nicht verwandten Familien (Trios, Geschwisterpaare) und Einzelpatienten (>10<sup>3</sup>)
- Stichproben verschiedener Herkunft und Ethnizität
- Verfügbarkeit von verschiedenen Geweben (z. B. erkranktes Organ, Blut)
- Massiver Einsatz von Hochdurchsatztechnologien
- **Populationsbezogene, prospektive Kohorten**

Abbildung 22

## The diagnostic process

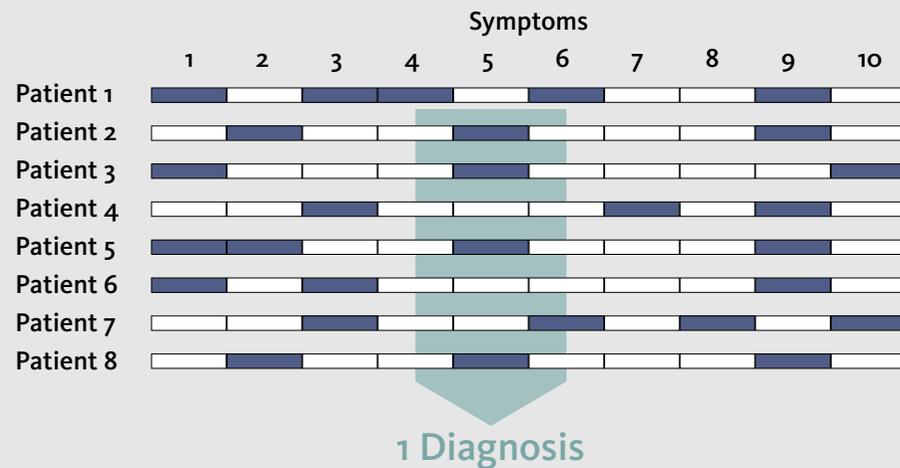


Abbildung 23

## Notwendige Materialien

- **DNA**
  - Stabil
  - Gewinnung aus peripherem Blut
- **Gewebe**
  - Instabil, spezielle Lagerungsbedingungen
  - Aufwendige Gewinnung
- **Zelllinien**
  - Spezielle Lagerungsbedingungen, selbst-„ergänzende“ Ressource
  - Aufwendige Gewinnung
- **Krankheitsdaten (Phänotyp)**
  - Stabil, jedoch spezielle Lagerungsbedingungen (Datenschutz)
  - Retrospektive versus prospektive Gewinnung

Abbildung 25

## Komplexe Erkrankungen

- Hohe Zahlen von nicht verwandten Familien (Trios, Geschwisterpaare) und Einzelpatienten ( $>10^3$ )
- Stichproben verschiedener Herkunft und Ethnizität
- Verfügbarkeit von verschiedenen Geweben (z. B. erkranktes Organ, Blut)
- Massiver Einsatz von Hochdurchsatztechnologien
- Populationsbezogene, prospektive Kohorten
- **Breit angelegte, organ-übergreifend charakterisierte Patientenkohorten mit prospektiver Nachverfolgung**
- **Standardisierte Verfügbarkeit verwandter Erkrankungen**

Abbildung 24

## Isolierte Einzelsammlungen

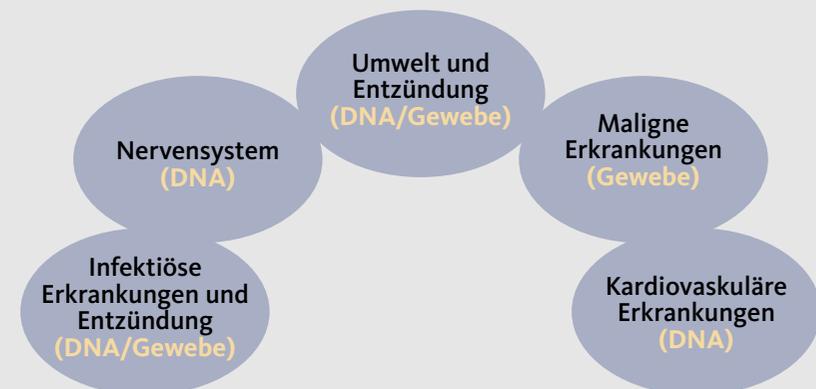


Abbildung 26

## Diseases under study in the NGFN – large samples available

Diseases	Sample size cases/controls	NGFN Center
Affective disorders	1000/1000 +600 trios	Munich
Alcoholism	446 (ext. pedigree)	Berlin
Alzheimer's disease	500/500 +600 disc. sib-pairs	Munich
Anthracyclin cardiotoxicity	110/330	Berlin
Arrhythmias	400/880	Munich
Asthma	300 trios	Munich
Asthma	>800 ASPs	Munich
Atopic dermatitis	1500 (nucl. Families)	Berlin/Kiel
Bipolar disorders	?	Munich
Creutzfeldt Jacob disease	750/1500	Munich
Epilepsie	660/660	Berlin
Inflammatory bowel disease	2000/1000 +1400 trios +700 aff. sib-pairs	Kiel
Longevity	180 ASP/800 sing.	Kiel
Obesity	993/328 +609 trios +190 aff. sib-pairs +89 nucl. Families +24 ext. pedigrees	Berlin, Munich
Parkinson's disease	?	Munich
Psoriasis	100/100 +200 ext. pedigrees	Kiel
Sarcoidosis	500 trios +200 aff. sib-pairs +100 nuclear families +20 ext. pedigrees	Kiel
Schizophrenia	274 trios	Munich

Abbildung 27

## Data depositories and data-/biobanks

- **Decentralized databanks**
  - within various projects (e.g. breast cancer – Heidelberg, hematologic malignancies – Munich, various tumours – Robert-Rössle, Berlin)
- **RZPD**
  - central depository, “patient-matrix”, “genome-matrix”
- **Biobanks**
  - central bank planned, not yet established

Abbildung 28

## Population based cohorts/samples

- **KORA/MONICA**
  - largest and oldest (>15 years) population based cohort for assessment of cardiovascular risk factors and natural course of diabetes
  - more than 20.000 individuals from Augsburg in longitudinal follow up
- **EPICS**
  - point prevalence study in more than 30.000 individuals from Potsdam (focus: nutrition/diabetes)
  - no follow up
- **PopGen**
  - newly started in the North of Schleswig-Holstein
  - complete ascertainment of 12 “civilization” disorders in a population of 2.3 million individuals
  - point-prevalence and incidence follow up

Abbildung 29

## KORA Augsburg (Pop. 500.000)

phenotype	n	individ./fam.	samples
Interviews, Heart Biometry Laboratory Exams	20000	individuals	DNA/serum
Myoc. Infarction	1000	families	DNA/serum
Diabetes (type II)	800	families	DNA/serum
Untyped	30	3-gen. fam.	cell lines

Abbildung 30

## Erwartete Ergebnisse

Krankheitsgene  
Krankheitsmechanismen  
Molekulare Marker

Neue Therapien  
Neue Diagnostika

Klinische Forschung  
Grundlagenforschung  
Pharmaindustrie

**Bessere und gezieltere  
Therapien für  
Volkskrankheiten**

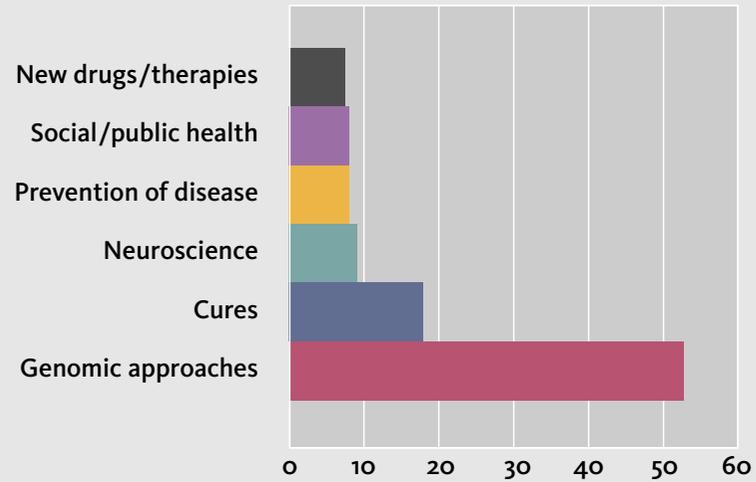
Abbildung 32

## PopGen

- Bezugsregion Nord-Schleswig-Holstein
- 12 Erkrankungen aus dem NGFN
- Prävalenzstichprobe
- Prospektive Charakterisierung einer Inzidenzkohorte

Abbildung 31

### Most exciting developments over the next 5 years (mentioned spontaneously)



### Most worrying developments over the next 5 years (mentioned spontaneously)

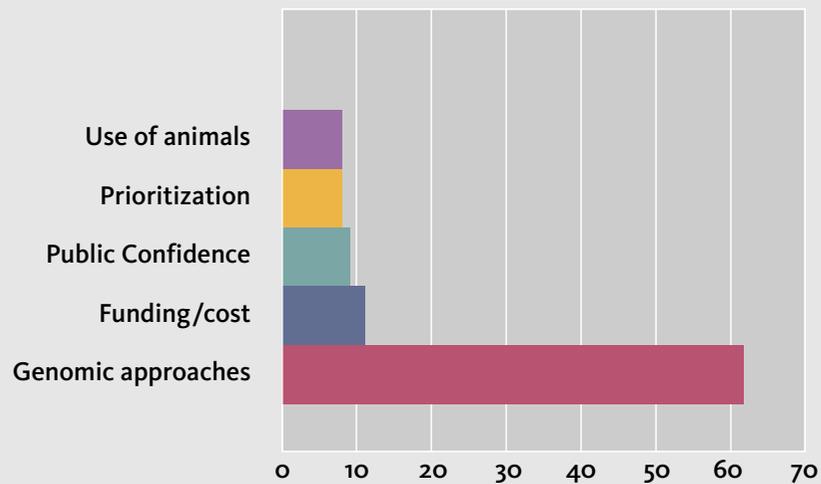


Abbildung 33

### The UK Biobank: outcomes

- **Cardiovascular**  
coronary heart disease  
stroke  
aortic aneurysm
- **Cancer**  
breast, large bowel, lung,  
prostate, non-Hodgkin's lymphoma,  
bladder, ovary
- **Diabetes**  
(and other metabolic)
- **Musculoskeletal**  
osteoporosis  
rheumatoid arthritis
- **Respiratory**  
asthma  
COPD
- **Neuropsychiatric**  
depression  
dementia  
Parkinson's disease

Abbildung 34

### The UK Biobank

Deaths	5 years	10 years
heart attacks	2 200	4 300
strokes	540	1 100
lung disease	290	590
Cancer (cases)		
breast	3 010	6 270
large bowel	2 140	5 410
prostate	1 090	3 290
lung	980	2 540
ovary	510	1 120

Abbildung 35