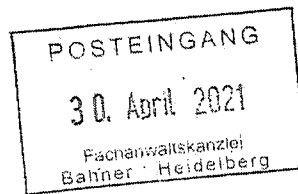


Anlage: Gutachten



I. Fragestellung

Mit Beschluss vom 04.02.2021 des Amtsgerichts Heidelberg in dem Verfahren [REDACTED] soll ein schriftliches Sachverständigengutachten zu der Behauptung, ein PCR-Test könne keine Infektion im Sinne des § 2 Infektionsschutzgesetzes nachweisen, verfasst werden.

Mit dem vorliegenden Gutachten erfolgt keine Prüfung und Begutachtung, ob gesetzliche Tatbestände erfüllt werden. Die rechtliche Subsumtion obliegt dem erkennenden Gericht.

Nach § 2 Nr. 2 Infektionsschutzgesetz wird „Infektion“ definiert als „die Aufnahme eines Krankheitserregers und seine nachfolgende Entwicklung oder Vermehrung im menschlichen Organismus“.

Ausgehend von dieser Definition lautet die hier im Rahmen eines medizinischen Gutachtens zu beantwortende Fragestellung:

„Kann ein PCR-Test die Aufnahme eines Krankheitserregers und seine nachfolgende Entwicklung oder Vermehrung im menschlichen Organismus nachweisen?“

Die Behauptung in dem Beschluss des Amtsgerichts vom 04.02.2021 (Bl. 39. d.A.) enthält keine Bezugnahme und keine Eingrenzung auf bestimmte Viren-, Pilz-, Parasiten- oder Bakterieninfektion. Vor dem Hintergrund des Beweisantritts (Bl. 32 d.A.) und aufgrund des Kontextes der aktuellen Pandemie nimmt die folgende Stellungnahme Bezug auf einen Infektionsnachweis von SARS-CoV2 mittels „PCR-Test“. Dabei erfolgt keine Begutachtung eines bestimmten Testprodukts oder bestimmter durchgeführter Testungen von Patienten. Das Gutachten trifft demnach auch keine Aussage darüber, ob in dem verfahrensgegenständlichen Fall eine Infektion mit SARS-CoV2 vorlag.

II. Antwort

1. Technisch-Biochemische Grundlagen (vgl. Wink, M. Molekulare Biotechnologie, Wiley VCH ISBN 3-527-30-992-6; Wittwer, C., Hahn, M., Kaul, K. Rapid Cycle Real-Time PCR, Springer ISBN 3-540-20629-9).

Mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) werden spezifische DNA-Abschnitte aus dem Erbgut eines Zielorganismus vervielfältigt. Nach vorheriger enzymatischer Umschreibung (reverse Transkription) ist auch der Nachweis von RNA-Genmaterial möglich, wie dies bei SARS-CoV-2 vorliegt. Diese enzymatische Umschreibung ist bei der SARS-CoV-2-Testung Teil des Gesamtverfahrens, wodurch die Bezeichnung RT-PCR stammt. Im Folgenden wird zur Vereinfachung der Begriff PCR verwendet, auch wenn damit im Falle von RNA-Organismen jeweils eine RT-PCR gemeint ist.

Die Vervielfältigungsreaktion in der PCR ist hoch selektiv. Selektivität entsteht durch die Passgenauigkeit von künstlich hergestellten kurzen einzelsträngigen DNA-Stücken (Primer), die an die Ziel-DNA anlagern müssen, um die Vervielfältigungsreaktion überhaupt erst zu starten. Das Anlagern muss dabei gegenüber der im Zielorganismus vorgegebenen Basenabfolge äußerst passgenau erfolgen, sodass die Reaktion fehlschlägt, wenn die Primer nur an einigen wenigen Stellen von der DNA-Basensequenz des Zielorganismus abweichen. Typischerweise handelt es sich bei der kritischen Schwelle für einen Ausfall der Reaktion um 2-4 Basenpaarungen pro ca. 18-25 Basen Länge eines typischen Primers. Die Angabe von exakten prozentualen Vorstellungen ist aber nicht sinnvoll, da die Art der Basenfehlpaarung (z.B. A:G im Gegensatz zu A:A oder A:C) und die Positionierung der Fehlpaarungen relativ zum Ende des Primers die reine anteilmäßige Gewichtung der Fehlpaarung überwiegt.

Da in der Reaktion zwei Primer erforderlich sind, entsteht die Selektivität der PCR an zwei physikalischen Bindungsstellen unabhängig voneinander. Hierdurch steigt die Selektivität gegenüber einer einzelnen Bindungsstelle um ein Vielfaches.

Zusätzlich zur Selektivität über die Vervielfältigungsreaktion enthalten moderne PCR-Verfahren noch eine weitere Selektivitätsstufe durch die Integration einer Nachweisreaktion, bei der ein weiteres kurzes einzelsträngiges DNA-Stück an das Produkt der Vervielfältigungsreaktion binden muss (DNA-Sonde). Für die Nachweisreaktion ist die Bindung der Sonde zwingende Voraussetzung. Die Bindung ist nur in ganz engen Grenzen gegenüber Abweichungen zwischen Sonden- und Virussequenz tolerant. Falsche Signale aus der Nachweisreaktion entstehen nicht spontan. Auch eine Erhöhung der sogenannten Zyklenzahl in der PCR führt zu keinem falsch positiven Signal der Nachweisreaktion. Solche Phänomene sind zwar grundsätzlich bekannt, stellen aber Konzeptions- oder Synthesefehler bei der Erstellung von DNA-Sonden dar. Fehlkonzipierte oder fehlsynthetisierte DNA-Sonden fallen im Rahmen der Testvalidierung und Qualitätskontrolle auf (s.u.) und kommen deshalb in der Praxis regelmäßig nicht zum Einsatz.

Eine Reaktivität (positives Ergebnis) der PCR ist bei technisch richtig konzipierten und angewendeten PCR-Tests auf SARS-CoV-2 nur dann möglich, wenn auch das Erbgut oder zumindest der nachzuweisende Abschnitt aus dem Erbgut des Virus in der getesteten Probe vorliegt.

2. Infektionsbiologische Erwägungen (vgl. Neumeister, B., Geiss, H.K., Braun, R.W., Kimmig, P. Mikrobiologische Diagnostik, Thieme ISBN 978-3-13-743602-7).

Während in der Diagnostik von Pilz-, Parasiten- oder Bakterieninfektionen durch eine einzige PCR-Bestimmung oft nicht mit endgültiger Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass ein reaktiver Test auch den biologischen Nachweis einer Infektion mit dem betreffenden Erreger bedeutet, kann diese Annahme bei fast allen Virusinfektionen einschließlich COVID-19 durchaus getroffen werden.

Bei manchen Pilzen, Parasiten und Bakterien besteht eine natürliche Ähnlichkeit auf Ebene des Erbguts zwischen verschiedenen Organismen, die jedoch nicht alle dieselbe medizinische Relevanz besitzen. Darum umfasst die medizinische PCR-Diagnostik dieser Organismen oft eine Reihe von Zusatztests, um die Verwechslungsgefahr mit dem eigentlich medizinisch relevanten Zielorganismus, dem der Nachweistest gilt, zu verringern. Beim SARS-CoV-2 Virus

besteht diese Problematik grundsätzlich nicht. SARS-CoV-2 ist Mitglied der Spezies SARS-related Coronavirus (hier abgekürzt: SRC). Zur Spezies SRC gehören auch Viren aus Tieren (meist Fledermäusen) und das beim Menschen in den Jahren 2002, 2003 und 2004 aufgetretene SARS-CoV. Keines dieser Viren außer SARS-CoV-2 existiert jedoch im Menschen. Daher gibt es innerhalb der Spezies SRC keine diagnostische Verwechslungsmöglichkeit. Die natürliche Ähnlichkeit zwischen SARS-CoV-2 und allen anderen Virusarten, explizit auch verschiedener Arten von Coronaviren, ist so gering, dass es nicht zu einer Kreuzreaktivität kommt. Für den Nachweis von größeren Gruppen von Viren durch eine absichtliche Kreuzreaktivität müssten entsprechende PCR-Testverfahren gezielt aufgebaut werden. Eine versehentliche Verwechslung durch natürliche Genom-Ähnlichkeit zwischen SARS-CoV-2 und anderen bei Menschen vorkommenden Viren kann daher bei regehaften PCR-Testungen ausgeschlossen werden, wenn diese Tests auf die Spezies SRC ausgerichtet sind.

Auch eine relevante natürliche Ähnlichkeit zwischen SARS-CoV-2 und DNA-Sequenzen aus dem menschlichen Körper oder aus der Nahrung ist nach derzeitigem wissenschaftlichen Erkenntnisstand nicht bekannt. Auch unbekannte Ähnlichkeiten würden in Rahmen der obligatorischen Validierung und Qualitätssicherung auffallen.

Es besteht grundsätzlich auch keine Verwechslungsmöglichkeit zwischen einer Infektion, bei der der Erreger in den Körper eintritt und sich vermehrt, und anderen denkbaren Umständen des Virusnachweises. Hierbei kommt es teilweise zu einer unpräzisen Verwendung alter infektionsbiologischer Konzepte, die auf Viren allerdings nicht zutreffen. Dazu zählen insbesondere die klassischen medizinischen Vorstellungen der „Besiedlung“ oder „Kolonisation“, die ohnehin veraltet sind. Auf Viren trifft die Unterscheidung zwischen „Kolonisation“ und „Infektion“ grundsätzlich nicht zu, denn Viren müssen für ihr nachweisbares Vorkommen im menschlichen Körper immer in die Zellen des Menschen eingedrungen sein. Sie verfügen über keinen ausreichenden eigenen Stoffwechsel, um sich außerhalb der Zelle unabhängig vom Wirt zu vermehren. Auch bei SARS-CoV-2 kommt es nach Eindringen in die Zellen der Atemwege grundsätzlich zur Virusvermehrung. Würden nicht infektiöse Viruspartikel von SARS-CoV-2, etwa nach Anhalten oder Einatmen von einem infizierten Patienten, rein passiv auf eine Schleimhautoberfläche des Menschen gelangen, könnte man diese im PCR-Test auf Grund zu geringer Konzentration nicht erfassen. Das Virus würde zudem innerhalb von kürzester Zeit durch körpereigene Substanzen angegriffen und abgebaut. Der Nachweis von Virus-Genabschnitten in der PCR setzt eine Mindestmenge von Virusmaterial auf der Schleimhaut voraus, die unter natürlichen Umständen nur im Rahmen einer vorangegangenen Infektion mit aktiver Vermehrung des Virus auftritt.

Explizit bedeutet dies auch, dass im Patienten unter natürlichen Umständen keine Virusfragmente, DNA-/RNA-Fragmente oder sonstige inkomplette Viruskomponenten vorkommen, die in der PCR nachweisbar wären, ohne dass eine Infektion vorausgegangen wäre. Nicht natürliche Ursachen wären etwa die industrielle Erzeugung großer Mengen von virus-ähnlicher DNA in Produktionsstätten der Pharmaindustrie, die in die Raumluft gelangen könnte und dann von Mitarbeitern eingeatmet würde.

3. Labormedizinische Erwägungen (vgl. Neumeister, B., Geiss, H.K., Braun, R.W., Kimmig, P. Mikrobiologische Diagnostik, Thieme ISBN 978-3-13-743602-7).

PCR-Tests werden vor dem Einsatz in der medizinischen Diagnostik grundsätzlich validiert. Die Validierung von Sensitivität und Spezifität erfolgt bereits auf der Ebene von laborerprobten Testprotokollen (Bsp. für SARS-CoV-2: Corman et al., Eurosurveillance 2020). Die Qualitätssicherung geht bei medizinisch eingesetzten Routineverfahren in der Regel über dieses Niveau noch deutlich hinaus. Die meisten PCR-Tests in Deutschland (insbesondere die der medizinischen Labore) sind zertifizierte In-Vitro Diagnostika höchster Qualität. Die zur Erlangung der Zertifizierung notwendigen Testserien sind regulativ festgelegt und schließen systematische Fehlfunktionen einschließlich falsch positiver und falsch negativer Testergebnisse aus. Als weitere Maßnahme zur Steigerung der Qualität der PCR-Diagnostik wird in den meisten SARS-CoV-2 Testverfahren gleich mit zwei unabhängigen PCR-Testreaktionen gearbeitet, die parallel durchgeführt werden und sich gegenseitig bestätigen.

Zusätzlich zu diesen im jeweiligen Produkt inhärenten Qualitätsstandards erfolgt in praktisch allen medizinischen Laboren eine fortwährende interne und externe Qualitätsüberprüfung des gesamten Prozessablaufs, also auch der Prozessschritte, die nicht Teil des in-vitro Diagnostikums sind, weil sie z.B. Vor- oder Nachbereitungsschritte zum eigentlichen Test darstellen.

Über die Aspekte der systematischen Qualitätssicherung hinaus findet im medizinischen Labor in der Regel eine fortwährende Plausibilitäts- und Qualitätsüberprüfung von Testergebnissen statt, wobei regelmäßig auch nichtsystematische Fehler betrachtet und ausgeschlossen werden.

4. Zusammenfassung

Unter ordnungsgemäßer Anwendung und Einhaltung aller fachlichen Vorgaben nach dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft und Technik kommt ein positiver, entsprechend entwickelter PCR-Test auf ein bestimmtes Virus (etwa SARS-CoV-2) bei der Anwendung am Menschen dann vor, wenn Genmaterial des betreffenden Virus (etwa von SARS-CoV-2) vorliegt. Eine nachweisbare Menge von Genmaterial des Virus (etwa von SARS-CoV-2) liegt ausschließlich nach Eindringen des Virus in Körperzellen mit Virusvermehrung vor.

Insofern lässt sich im Falle von SARS-CoV2 klar bestätigen, dass ein ordnungsgemäß durchgeführter PCR-Test die Aufnahme des Krankheitserregers und seine nachfolgende Entwicklung oder Vermehrung im menschlichen Organismus nachweist.



CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Helmut-Ruska-Haus
Institut für Virologie
Prof. Dr. med. C. Drosten
Campus Charité Mitte
10098 Berlin
Telefon: +49(0)30 450 - 525 092
Telefax: +49(0)30 450 - 7525 901

Prof. Dr. Christian Drosten
Direktor, Institut für Virologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin