

Karl Heinz Degenhardt

Ist der Mensch genetisch beeinflussbar oder gar manipulierbar?

Die bisherigen Erkenntnisse auf dem Gebiet der Molekularbiologie berechtigen tatsächlich zu der Frage, ob in naher Zukunft eine gezielte Beeinflussung der Erbanlagen des Menschen möglich sein wird mit dem Ziel, die Anpassung des Menschen an die zunehmend technisierte Umwelt zu erleichtern, vor allem aber vorgeburtlichen Tod, angeborene Entwicklungsstörungen, Krankheit und Siechtum abzuwenden. Die Ergebnisse experimenteller genetischer Forschung zeigen eine ganze Serie aufsehenerregender Entdeckungen, seitdem die amerikanischen Forscher *Avery*, *Macleod* und *McCarty* 1943 erstmalig nachwiesen, daß die Wirkursache der Erbänderung von Pneumokokken eine rein chemische Substanz war, die als Desoxyribonukleinsäure (= DNS) bezeichnet wird. Zu diesen Entdeckungen gehören weiterhin die vollständige und genaue Beschreibung der physikalisch-chemischen Struktur des genetischen Materials sowie gezielte Einblicke in das überaus komplizierte System, nach dem das genetische Material und seine Vorstufen und Derivate die Lebensprozesse der einzelnen Zelle und im Zusammenwirken vieler Zellen steuern. Wir kennen inzwischen die grundlegenden Gesetzmäßigkeiten, wie genetische Information gespeichert wird, wie sie in der sog. Ruhephase des Zellkerns verdoppelt wird und wie die in der DNS festgelegten Informationen übermittelt und zum Aufbau spezifischer Eiweißkörper entschlüsselt werden. Einige Forschergruppen versuchen, die vielfältigen Wege zu erkunden, wie die einzelne Zelle ihre genetischen Instruktionen deutet, während andere dabei sind, den genetischen Codex in einzelne chemische Sequenzen aufzuschlüsseln und vor allem den Vorgang der Synthese von Eiweißketten unter der Kontrolle verschiedener Typen von Nukleinsäuren im Zusammenwirken mit einem als Ribosom bezeichneten protoplasmatischen Zellorganell zu enthüllen.

Die Frage der Beeinflussbarkeit oder gar Manipulierbarkeit des menschlichen Erbgutes entzündet sich immer wieder neu an der Tatsache, daß dem genetischen Material die Fähigkeit gegeben ist, sich zu verändern und neue Merkmale hervortreten zu lassen. Grundsätzlich ist es von eminenter Bedeutung, daß diese Fähigkeiten von Anfang an der Evolution des Menschen vorhanden waren, denn ohne diese hätte es niemals eine Verschiedenheit im Bereich des Lebendigen gegeben. Evolution besteht in der Vermehrung und Ausnutzung struktureller Irrtümer der genetischen Substanz, sagt der amerikanische Nobelpreisträger *Joshua Lederberg*. Fehler in der molekularen

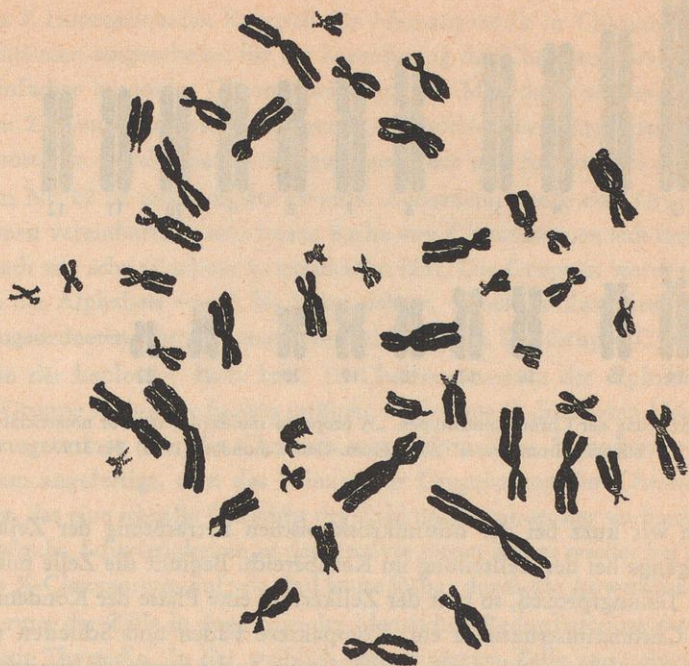


Abb. 1: Schematische Reproduktion einer Metaphasen-Platte

Reproduktion sind unausbleiblich; es ist eines der Wunder der Evolution, daß diese Fehler so selten sind. Im allgemeinen bringt die Evolution keine Verbesserung; wenn sie es selten doch tut, so wird die Zelle, welche die veränderte DNS besitzt, bei der nachfolgenden Selektion bevorzugt; somit wird die neue DNS stärker auf die kommende Generation übertragen.

Die Frage einer gezielten Beeinflussbarkeit oder gar Manipulierbarkeit des menschlichen Erbgutes setzt Klarheit über das Wesen der Mutation voraus. Hierzu bedarf es einer kurzen Einführung in die Grundlagen der Morphologie und Funktion des genetischen Systems der Zelle.

Betrachten wir unter dem Lichtmikroskop menschliche Zellen verschiedener Körpergewebe, so erkennen wir bei aller Verschiedenartigkeit in der Größe, Form und Struktur jedoch charakteristische Elemente vom gleichen Strukturprinzip. Im Innern steht der Zellkern in der Hierarchie der Bauelemente an erster Stelle. Dieser Kern trägt das Erbgut in sich, das alle für die Verwirklichung des Lebens notwendigen Informationen bereitstellt. Im Innern des Kerns sind deutlich anfärbbare netzartige Strukturen, außerdem ein kompaktes, als Nucleolus bezeichnetes Gebilde und bei weiblich determinierten Zellen an der Innenseite der den Kern umhüllenden Membran ein kleines, kompaktes, als BARR-Körper identifiziertes Gebilde.

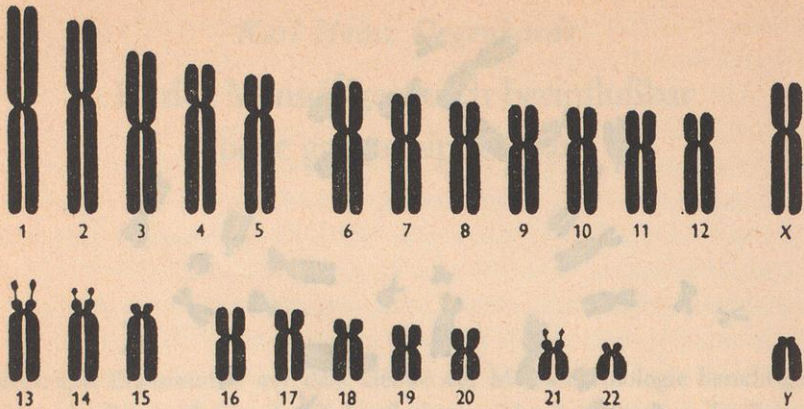


Abb. 2: Klassifizierung der Chromosomentypen. „A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes“ Ann. Hum. Genet. London (1960) 24, 319.

Verharren wir kurz bei der lichtmikroskopischen Betrachtung der Zelle in bezug auf die Vorgänge bei der Zellteilung im Kernbereich. Beginnt die Zelle mit Vorbereitungen zum Teilungsprozeß, so tritt der Zellkern in eine Phase der Kondensierung der netzartigen Chromatinstrukturen ein. Kompaktere Fäden und Schleifen werden erkennbar, diese verkürzen sich durch Spiralisierung und nehmen die typischen Formen der Chromosomen an. Nun wird erkennbar, daß sich jedes Chromosom in der Längsrichtung spaltet, so daß zwei eng zusammenliegende Doppelfäden resultieren, die an einer Stelle noch miteinander verbunden bleiben. Jetzt löst sich die Kernmembran auf, zwei im Protoplasma gelagerte Strahlenkörperchen wandern in entgegengesetzte Richtungen und bilden gleichsam Pole, von denen fadenartige Strukturen ausgehen und sich anheften von beiden Seiten an der Verbindungsstelle der beiden Hälften jedes Chromosoms. Die Chromosomen ordnen sich im Zentrum der Zelle an; nun vollzieht sich die endgültige Teilung der beiden Hälften jedes einzelnen Chromosoms, die Chromosomenhälften streben auseinander zu den Polen hin, die Zellteilung tritt in ihre letzte Phase ein.

Die Tatsache, daß die Chromosomen im Zellkern das Erbgut enthalten, war bereits in den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts den berühmten deutschen Anatomen *Boveri* und *Roux* geläufig. *Roux* vermutete sogar schon eine lineare Anordnung kleinster Abschnitte von unterschiedlicher Qualität auf jedem Chromosom. Dies hat sich in der modernen genetischen Forschung glänzend bestätigt. Seit 1956 haben wir Gewißheit – dank der Einführung einer neuen Methode cytogenetischer Analyse durch *Tijo* und *Levan* –, daß der Mensch in der Regel 46 Chromosomen in Körperzellen aufweist; Ausnahmen von dieser Regel gibt es in einigen sehr stoffwechselaktiven Körpergeweben. In den Keimzellen hat der Mensch physiologisch 23 Chromosomen. Die überwiegende Zahl der Chromosomen in den sich teilenden Körperzellen (meist Lymphocyten oder Fibroblasten) läßt sich der Größe und Struktur nach bestimmen.

Auf dem 3. Internationalen Kongreß für Humangenetik in Chicago 1966 wurden genaue Richtlinien ausgearbeitet für die Bezeichnung der Chromosomen des Menschen. Ein sog. einfacher haploider Chromosomensatz des Menschen, wie er in Keimzellen vorliegt, hat 22 Autosomen und 1 Gonosom (= geschlechtsbestimmendes Chromosom). Die 22 Autosomen werden der Größe nach geordnet und fortlaufend numeriert. Das Chromosom Nr. 22 ist demnach das kleinste. Außerdem wurde eine Gruppierung der Chromosomen vereinbart, da eine ganze Reihe von Chromosomen sich der Größe und Struktur nach nur sehr schwierig unterscheiden läßt. Die Gruppen werden mit großen Buchstaben des Alphabets von A bis G bezeichnet, wobei die Zahl der den einzelnen Gruppen zugeordneten Chromosomen unterschiedlich ist. Die Gruppe C ist mit 6 Chromosomen in der haploiden Zelle bzw. 12 Chromosomen in der diploiden Zelle die größte. In Gruppe A sind die beiden größten, in Gruppe G die beiden kleinsten Chromosomen eingeordnet. Für die Chromosomenanalyse beim Menschen wird ein sog. Karyogramm angefertigt, dem das Prinzip der Gruppierung der Chromosomen zugrunde liegt, das eine schnelle Übersicht der Zahl und Struktur der vorhandenen Chromosomen erlaubt. Schwierigkeiten in der Analyse treten immer wieder bei der Identifizierung des X-Chromosoms auf; sie sind heute lösbar durch die Anwendung radioaktiver Markierung der Zelle in der Phase der identischen Reduplizierung des genetischen Materials mit Thymidin. In der weiblich determinierten Zelle zeigt eines der beiden geschlechtsbestimmenden X-Chromosomen eine spätere Replikation der DNS und hebt sich im sog. Autoradiogramm, der bildlichen Darstellung der Einbaurate radioaktiv markierten Thymidins, deutlich von den übrigen Chromosomen ab. Dieses Chromosom, das in der Fachsprache als „inaktiv“ bezeichnet wird, ist auch dasjenige, welches sich nach erfolgter Zellteilung nicht wie die übrigen Chromosomen entspiralisiert und dadurch lichtoptisch gleichsam unsichtbar wird, sondern als sog. BARR-Körper im spiralisierten, also kompakten Zustand an der Wand der Kernmembran sichtbar bleibt.

Der Versuch, mit Hilfe der Elektronenmikroskopie in die feinere Struktur der Chromosomen des Menschen vorzudringen, hat bis heute noch nicht zu befriedigenden Ergebnissen geführt. *Du Praw* bringt zwar in einem der letzten Hefte der Zeitschrift „Nature“ (Vol. 209, Nr. 5023, p. 577, 1967) einige wohlgelungene elektronenoptische Aufnahmen von größeren Chromosomen des Menschen bei ca. 16 470facher Vergrößerung, jedoch sind die aus den Beobachtungen gezogenen Schlußfolgerungen für eine spezifische Organisation gefalteter Fasern mit darin untergebrachten DNS-Fäden zweifellos noch sehr hypothetisch. Wir sind noch nicht in der Lage, die Struktur der Erbanlagen in den Chromosomen des Menschen elektronenoptisch zu erfassen.

Die bedeutsamsten Einblicke in die Struktur und Funktion der Erbsubstanz verdanken wir dem rasch vorwärtsdringenden Forschungsgebiet der Molekulargenetik. Was haben wir nach dem Stand der Forschung unter einem Gen (= Erbanlage) zu verstehen? Gerade in den letzten beiden Jahrzehnten wurden diesbezüglich umwälzende neue Ergebnisse erzielt.

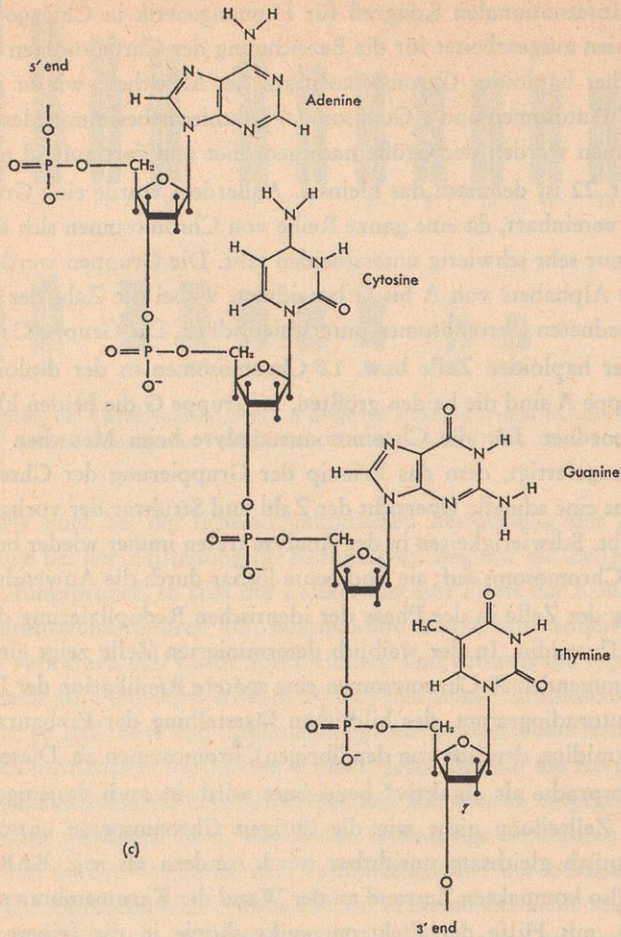


Abb. 3: Teil einer Polynukleotid-Kette eines DNS-Moleküls (nach Watson, 1965)

Das in den Chromosomen gelegene genetische Material besteht aus DNS, die in Form einer Doppelspirale mit zwei Bändern von alternierenden Zucker- (= Desoxyribose) und Phosphatmolekülen strukturiert ist. Die Zuckermoleküle sind durch bestimmte organische Basen (Purin- und Pyrimidinbasen) und Wasserstoffbrücken innerhalb der Doppelspirale miteinander verbunden. Es gibt 4 verschiedene Basen, von denen je zwei eine strenge Affinität zueinander haben: Adenin zu Thymin und Guanin zu Cytosin. Die besondere Reihenfolge der Basen in der DNS bestimmt die Spezifität der Informationsspeicherung. Eine volle Drehung einer Spirale der DNS ist ca. 34 Å lang und enthält 10 Grundbausteine = Nukleotide (Phosphor + Zucker + Base).

Die identische Reduplizierung ist in den wesentlichen Vorgängen aufgedeckt. In der sog. Synthesephase des Zellzyklus kommt es zur Entspiralisierung der DNS-Doppel-

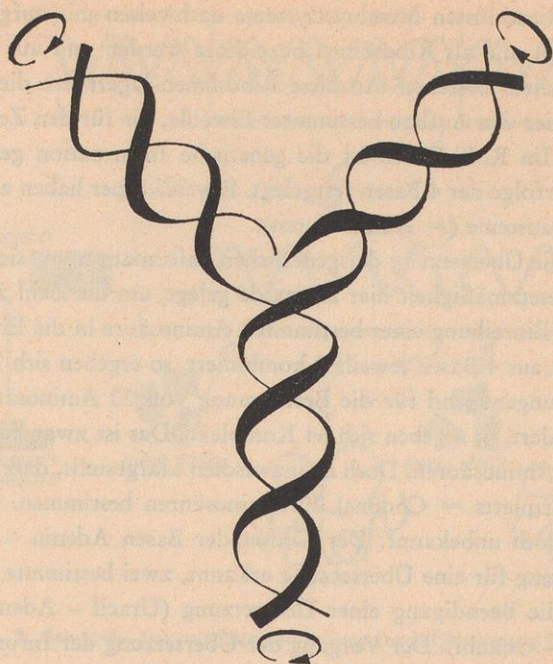


Abb. 4: Der von Watson und Crick vorgeschlagene Mechanismus für die Selbstreproduktion der DNS
(nach Delbrück und Stent, 1957)

spirale, die Wasserstoffbindungen zwischen den Basen lösen sich, an die beiden Einzelketten lagern sich sofort freie, in der Kernflüssigkeit befindliche Nukleotide der DNS entsprechend den Affinitäten der Basen zueinander an. So entstehen aus ursprünglich einem schließlich zwei einander in der Struktur sich völlig entsprechende spiralisierte Doppelfäden.

In bezug auf die genetische Informationsübertragung ist die genkontrollierte Eiweißsynthese in wesentlichen Vorgängen erhellt. Wird ein Genbereich wirksam, so kommt es in diesem umschriebenen Bereich einer DNS-Doppelspirale zur Entspiralisierung und Lösung der Wasserstoffbrücken zwischen den Basen. Nun lagern sich an einen der beiden freien Stränge nicht freie DNS-Bruchstücke an wie bei der identischen Reduplizierung, sondern es kommt zu einer komplementären Verbindung mit Bausteinen einer anderen Nukleinsäure, die als Ribonukleinsäure (RNS) bezeichnet wird. Sie unterscheidet sich von der DNS in zwei Punkten: der Zucker ist eine Ribose, anstelle der Base Thymin wird Uracil eingebaut. Diese RNS, die mit Hilfe eines Enzyms (= Katalysators) an der DNS-Matrize aufgebaut wird, trägt also die spiegelbildliche Basensequenz der DNS-Matrize. Sie löst sich von dieser Matrize und wandert als einsträngige Botin in das Cytoplasma der Zelle.

Elektronenoptisch lassen sich im Cytoplasma einer Zelle neben vielen verschiedenen

Organellen und Einschlüssen Membransysteme nachweisen mit aufgelagerten kleinen kugeligen Gebilden, die als Ribosomen bezeichnet werden und aus zwei verschieden großen Untereinheiten bestehen. An diese Ribosomen lagert sich die sog. Boten-RNS an und dirigiert hier den Aufbau bestimmter Eiweiße, die für den Zellstoffwechsel unentbehrlich sind. Im RNS-Faden ist die genetische Information gemäß unterschiedlicher Aufeinanderfolge der 4 Basen festgelegt. Eiweißkörper haben aber bis zu 20 verschiedene Grundbausteine (= Aminosäuren).

Wie geht nun die Übersetzung der genetischen Information vor sich? Es ist eine rein mathematische Gesetzmäßigkeit hier zugrunde gelegt, um die Zahl zusammenwirkender Basen für die Einreihung einer bestimmten Aminosäure in die Eiweißkette herauszufinden. Werden aus 4 Basen jeweils 2 kombiniert, so ergeben sich 16 Möglichkeiten; diese Zahl wäre ungenügend für die Bestimmung von 20 Aminosäuren. Werden aus 4 Basen 3 kombiniert, so ergeben sich 64 Komplexe. Das ist zwar auf den ersten Blick hin zuviel für 20 Aminosäuren. Doch ist inzwischen klargestellt, daß 63 Dreiergruppen von Basen (= Triplets = Codons) 20 Aminosäuren bestimmen. Ein Codon ist in der Zuordnung noch unbekannt. Der Codon der Basen Adenin – Uracil – Guanin wurde als Einleitung für eine Übersetzung erkannt, zwei bestimmte Codons sind verantwortlich für die Beendigung einer Übersetzung (Uracil – Adenin – Adenin und Uracil – Adenin – Guanin). Der Vorgang der Übersetzung der Information ist außerordentlich kompliziert; hier sind noch viele Fragen offen.

Zeitliches Auftreten, Qualität und Quantität der Enzyme einer Zelle bestimmen Wachstum und Differenzierung und schließlich Formbildung durch Wechselwirkungen mit Nachbarzellen innerhalb eines Gewebeverbandes. Hierdurch wird der Ablauf der Entwicklung bestimmt. Wie werden diese Synthesevorgänge genetisch reguliert? Die französischen Nobelpreisträger *Jacob, Monod* und *Lwoff* entwickelten in genialer Konzeption ein Modell über die Regulation von Genwirkungen. Sie nehmen an, daß Gruppen von funktionell zusammengehörigen Genen existieren. Sie unterscheiden: Strukturgene, Operatorgene und Regulatorgene. Operator- und Strukturgene, auch kurz Operon genannt, sprechen auf ein biochemisches System in der Zelle an, das in der Art von Rückkoppelung wirkt. Wird von der Peripherie her ein Bedarf an Enzym zum Regulatorgen hin signalisiert, so wird ein vom Regulatorgen induzierter Repressor blockiert, der nun das Operatorgen freigibt, das hinwiederum die benachbarten Strukturgene stimuliert, Information freizugeben. Im Herbst 1967 berichteten *Gilbert* und *Müller-Hill* von der Harvard-Universität in Boston/USA, daß es ihnen gelungen ist, erstmalig einen Repressor durch radioaktive Markierung zu erfassen und rein darzustellen. Es erwies sich als ein Protein mit einem Molekulargewicht von 150 000–200 000. Die Menge dieses Repressors in der Zelle des Bakteriums *Escheria coli* betrug ca. 10 Moleküle pro Gen. Damit ist bewiesen, daß das von den französischen Forschern aufgestellte Modell genetischer Regulation eine reale Basis hat.

Diese Befunde über die chemische Struktur und Wirkungsweise von Genen wurden zuerst an Viren, Bakteriophagen und Bakterien bestimmter Stämme erhoben. Der

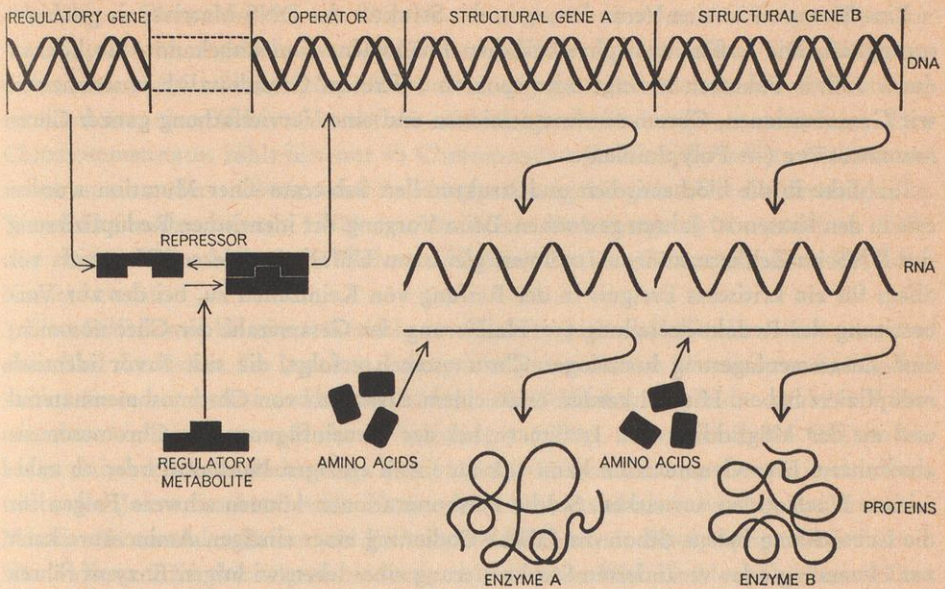


Abb. 5: Genetische Informationsübermittlung (nach Changeux, 1965)

Beweis, daß sie für den Menschen Gültigkeit haben, ist erst teilweise erbracht. Aber es besteht kein Zweifel darüber, daß auch beim Menschen die in den Chromosomen befindliche DNS die genetische Information speichert. Die Frage, ob die DNS-Doppelspirale im Chromosom des Menschen als einziger langer Faden existiert, auf dem jede genetische Information nur einmal vorhanden ist, scheint noch offen zu sein. Prof. Vogel (Heidelberg) geht in der Berechnung der Zahl der Gene im haploiden Chromosomensatz von der Annahme aus, daß jede genetische Information tatsächlich nur einmal vorhanden ist. Unter Berücksichtigung bestimmter Kriterien ergibt sich eine Zahl von 6,67 Millionen Strukturgenen in den 23 Chromosomen einer Keimzelle des Menschen. Diese Zahl muß tatsächlich als oberer Grenzwert angesehen werden, da sie auf der Annahme beruht, daß wirklich die gesamte in den Chromosomen enthaltene DNS aus Genen besteht.

Über die Lokalisation bestimmter Erbanlagen in bestimmten Chromosomen des Menschen ist noch wenig bekannt. Wir wissen, daß im geschlechtsbestimmenden Y-Chromosom männlich determinierende Gene vorhanden sind. Für mindestens 38 mutierte Gene ist die Lokalisation im X-Chromosom sichergestellt. Von 4 mutierten Genen wissen wir sogar die Zuordnung zueinander auf dem langen und kurzen Arm des X-Chromosoms. Den 22 autosomalen Chromosomen konnten bisher mindestens 374 mutierte Gene zugeschrieben werden, jedoch ist nicht bekannt, auf welchen Chromosomen die einzelnen Mutanten lokalisiert sind.

Eine Mutation ist eine Veränderung in der Struktur der DNS-Matrize; sie geschieht sprunghaft. Die auslösenden physikalischen Phänomene sind unbekannt. Sie können durch äußere Faktoren bedingt oder spontan auftreten. Grundsätzlich unterscheiden wir Genmutationen, Chromosomenmutationen und eine Vervielfachung ganzer Chromosomensätze (= Polyploidien).

Einblicke in die biochemischen und strukturellen Substrate einer Mutation wurden erst in den letzten 10 Jahren gewonnen. Beim Vorgang der identischen Reduplizierung der DNS im Zellkern können Irrtümer, gleichsam Unfälle, passieren. Dies trifft vor allem für ein kritisches Ereignis in der Reifung von Keimzellen zu, bei der zur Vorbereitung der Reduktionsteilung (= Halbierung der Gesamtzahl der Chromosomen) eine Zusammenlagerung homologer Chromosomen erfolgt, die sich zuvor identisch redupliziert haben. Hierbei kommt es zu einem Austausch von Chromosomenmaterial und zu der Möglichkeit von Irrtümern bei der Neueinfügung von Chromosomenabschnitten. Eine Genmutation kann sich an einem einzigen Nucleotid oder an zahlreichen Nucleotiden auswirken. Solche Punktmutationen können schwere Folgen für die Entwicklung haben. Schon die falsche Codierung einer einzigen Aminosäure kann zur Hemmung oder veränderten Strukturierung eines lebenswichtigen Enzyms führen mit nachfolgender Blockierung der Entwicklung.

Veränderungen im genetischen Material auf der Ebene eines Chromosoms können auf vielfältige Weise entstehen. Die Hälften eines identisch reduplizierten Chromosoms weichen nicht auseinander, es können Teile eines Chromosoms abbrechen und verlorengehen, Bruchstücke können verdreht wieder eingefügt werden oder auch an andere Chromosomen angehängt werden. Auch für diese groben Irrtümer in der Verteilung des genetischen Materials gibt es bevorzugte störungsempfindliche Phasen im Zellzyklus.

Es gelingt noch nicht, Genmutationen unmittelbar im Erbgut des Menschen nachzuweisen. Chromosomenmutationen lassen sich hingegen durch die Anwendung cytogenetischer Untersuchungsmethoden und Anfertigung eines Karyogramms relativ leicht feststellen. Als Beispiel für eine Chromosomenmutation möchte ich die von *Lejeune* 1959 aufgedeckte G-Trisomie zitieren. Hierbei wurde erstmalig ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einem überzähligen Chromosom der Gruppe G mit dem klinischen Bild des mongoloiden Schwachsinn nachgewiesen. In der Regel liegt dieser angeborenen Entwicklungsstörung ein Irrtum bei der Aufteilung der Chromosomen in der Phase der Reifung der Keimzellen zugrunde; eine der beiden an der Befruchtung beteiligten Keimzellen hatte bereits ein überzähliges Chromosom der Gruppe G. Es besteht eine deutliche Abhängigkeit der Geburt eines mongoloiden Kindes vom Alter der Mutter. Vor dem 20. Lebensjahr und nach dem 30. Lebensjahr ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer G-Trisomie erhöht. Nach dem 30. Lebensjahr verdoppelt sich die Gefahr einer G-Trisomie ungefähr alle 5 Jahre bis zur Menopause.

Eine G-Trisomie kann als freie Trisomie oder als sog. Translokations-Trisomie in Erscheinung treten; Translokations-Trisomie bedeutet hierbei, daß eines der 3 funk-

tionsfähigen Chromosomen vom Typ Nr. 21 an ein Chromosom der Gruppe D, meist vom Typ Nr. 15, angehängt ist. Die Erfahrung lehrte, daß ein solches Translokationschromosom 15/21 auch bei körperlich und geistig gesunden Menschen in Erscheinung tritt und von einer Generation auf die nächstfolgende übertragen werden kann. Der Chromosomenstatus zählt hier nur 45 Chromosomen, da eines der beiden G-Chromosomen an ein anderes Chromosom der Gruppe D angehängt ist. Die Aufdeckung eines Translokationschromosoms 15/21 ist von hoher Bedeutung, da im positiven Falle eine stark erhöhte biologische Wahrscheinlichkeit für die Geburt eines mongoloiden Kindes besteht.

Eine G-Trisomie bei einem Kind kann alle untersuchten Zellen betreffen oder nur einen Teil der Zellen. Im letzteren Fall spricht man auch von Mosaizismus bei G-Trisomie; dieser beruht auf anderen ursächlichen Einflußfaktoren als die totale G-Trisomie, denn sie wird erst nach der Befruchtung ausgelöst. Mosaizismus bei G-Trisomie hat praktisch-klinische Bedeutung. Von 56 mongoloiden Kindern, die wir in den letzten beiden Jahren im Institut für Humangenetik untersuchten, zeigten 9 Patienten ein Mosaik von normalen Zellen und Zellen mit G-Trisomie in Blutlymphocytenkulturen. Nur 4 dieser 9 Kinder zeigten eindeutig das klinische Bild des Mongoloidismus. Der Anteil von Zellen mit G-Trisomie bei einem der 4 Kinder war unter 50 %; es handelte sich um einen 14jährigen Jungen, das einzige Kind gesunder Eltern, die Mutter war bei der Geburt des Kindes 37 Jahre alt. Es ist möglich, daß sich hier das Verhältnis betroffener zu normalen Zellen in der weiteren Entwicklung zugunsten der normalen Zellen verschieben wird. Doch wurde der Junge in der frühesten Lebensphase offensichtlich bereits so sehr geschädigt, daß eine grundsätzliche Besserung des Krankheitsbildes nicht erwartet werden kann. Bei den 5 weiteren Kindern mit Mosaizismus bei G-Trisomie stehen geistige Unterentwicklung und vielfältige angeborene Entwicklungsstörungen in verschiedenen Organbereichen im Vordergrund, die keine Beziehungen zum Krankheitsbild des Mongoloidismus haben. Hier ist noch die Frage offen, ob auch andere Körpergewebe bei diesen Kindern die Mosaikbildung bei G-Trisomie aufweisen. Weitere Untersuchungen sind daher dringend erforderlich, um die ursächlichen Zusammenhänge zwischen Chromosomenfehlern und den bei den Kindern vorliegenden angeborenen Entwicklungsstörungen aufzudecken.

Über die beim Mongoloidismus von dem überzähligen Chromosom der Gruppe G bewirkte Stoffwechselstörung im Inneren der Zelle und im Zusammenwirken der betroffenen Zellen ist heute noch nichts Sicheres bekannt. Wird es möglich sein, die hemmenden Wirkungsmechanismen im Stoffwechsel einer Zelle mit G-Trisomie aufzudecken? Ist eine gezielte Beeinflussung denkbar im Sinne einer Inaktivierung des die chromosomale Balance störenden überzähligen Chromosoms? Wir wissen heute noch keine Antworten auf diese Fragen. Die Häufigkeit, mit der Mongoloidismus in der Bevölkerung in Erscheinung tritt, zwingt geradezu, sich mit solchen Fragen auseinanderzusetzen. In der europäischen Bevölkerung kommt etwa ein Fall auf 4000 Menschen. Die Häufigkeit bei Geburt schwankt zwischen 1 bis 2 auf 1000. Auf ca. 1 Mil-

lion Neugeborene kommen in der Bundesrepublik jährlich etwa 1600 mongoloide Kinder.

Bei Chromosomenuntersuchungen an Material von spontan aufgetretenen Fehlgeburten ergab sich eine nahezu doppelt so hohe Zahl von G-Trisomien. Dies zeigt, daß eine relativ hohe Zahl von Keimanlagen durch das „Zuviel“ an genetischem Material in der Zelle so schwer geschädigt wird, daß eine weitere intrauterine Entwicklung nicht möglich ist. Analoge Erfahrungen liegen bei einer geschlechtschromosomalen Chromosomenmutation vor. Hierbei fehlt eines der beiden X-Chromosomen; man spricht auch vom XO-Typ einer Mutation in Verbindung mit einem ganz charakteristischen Krankheitsbild mit Kleinwuchs, abnormen Faltenbildungen am Hals und einer Fehlentwicklung der Ovarien. Die Häufigkeit beträgt etwa 1 : 5000 bei Geburt. An Material von spontanen Fehlgeburten wurde eine 40 mal höhere Frequenz von XO-Typen festgestellt.

Dies sind Beispiele dafür, wie stark sich schon intrauterin eine Selektion auswirkt für die durch eine Mutation in der Entfaltung gehemmten Keime.

Die vergleichende experimentelle Forschung hat bewiesen, daß sich die Mutationshäufigkeit durch ionisierende Strahlen und bestimmte chemische Agenzien signifikant erhöhen läßt. In den genetischen Forschungszentren der verschiedenen Länder werden Versuche unternommen, durch die Anwendung bestimmter chemischer Stoffe an Bakterien gerichtete Genmutationen zu erzeugen. Nach Anwendung von salpetriger Säure, Bromuracil, Aminopurin, bestimmten Alkalien und sogar bei Hitzeeinfluß zeigte sich die Häufigkeit einer Anzahl von induzierten Mikromutanten innerhalb eines Genbereiches unterschiedlich und zum Teil sogar spezifisch abweichend von der Häufigkeit spontaner Mutationen. Das sind erste experimentelle Ansätze bei Mikroorganismen, das Erbgut zu manipulieren durch die Induktion gerichteter Mutationen.

Ich bin vollkommen eines Sinnes mit dem englischen Genetiker *Kalmus*, der Zweifel anmeldet, daß es jemals gelingen wird, den genetischen Codex beim Menschen so abzuändern, daß spezielle Mutationen in Erscheinung treten, die einen Selektionsvorteil bringen. Chemische Einflüsse wirken sich vor allem auf die Funktion der Purin- und Pyrimidinbasen im genetischen Material aus. Es kommt zu einer Blockierung der Funktion einzelner oder mehrerer Typen von Basen. Da offenbar alle 4 Basen in jedem Genbereich häufig vorkommen, gibt es Unterschiede in Bezug auf die Mutabilität nur durch verschiedene Empfindlichkeiten der Genbereiche untereinander und in Bezug auf Punkte innerhalb eines Genbereiches.

Es liegen inzwischen auch beim Menschen Beweise vor, daß ionisierende Strahlen und bestimmte chemische Agenzien Mutationen auslösen. Diese Mutationen bedingen einen Selektionsnachteil, sind also ein Negativum für den Einzelmenschen wie für ganze Bevölkerungsgruppen, die solchen Gefahrenquellen exponiert sind.

Es seien einige Beispiele angeführt. Ionisierende Strahlen treffen vor allem auf sensible Vorstadien der Keimzellen in den Gonaden. Der Beweis einer durch Strahlen induzierten Mutation ist erst in nachfolgenden Generationen zu erbringen. Ein wich-

tiges Kriterium ist das Geschlechtsverhältnis bei der Geburt in der nachfolgenden Generation. Hat die Mutter eine Strahlenschädigung des Ovars und tritt ein rezessiver X-chromosomaler Letalfaktor in Erscheinung, so kommt es zu einem vermehrten Absterben männlicher Früchte und damit zu einer Verschiebung des Geschlechtsverhältnisses. Ist der Vater mit einer Strahlenschädigung belastet im Sinne eines dominanten X-chromosomalen Letalfaktors, so kommt es zu einem Absterben aller weiblichen Früchte und dadurch bedingter Verschiebung des Geschlechtsverhältnisses. Ergebnisse systematischer Untersuchungen über das Geschlechtsverhältnis in nachfolgender Generation der von der Atombombe in Hiroshima und Nagasaki betroffenen Bevölkerung weisen eindeutig in diese Richtung. Die Abweichung ist statistisch signifikant, ein genetischer Strahlenschaden damit erwiesen. Analoge Verschiebungen des Geschlechtsverhältnisses ergaben sich bei Untersuchungen französischer Forscher an Nachkommen von 4428 Personen, die in Krankenhäusern in und um Paris zwischen 1925 und 1952 eine Strahlentherapie von mehr als 300 r erhalten hatten. Auch eine extrem chronische Strahlenbelastung mit sehr kleinen Dosen bewirkt ein Abweichen des Geschlechtsverhältnisses durch vermehrtes Auftreten X-chromosomaler Letalfaktoren.

Im Hinblick auf die chemische Mutagenese ist beim Menschen noch wenig bekannt. Es ist durchaus möglich, daß die spontane Mutationsrate durch chemische Einflüsse in Zukunft erhöht wird. Zu erwarten ist auch, daß immer neue hoch aktive und spezifisch wirksame Substanzen in den Handel kommen, über deren Mutagenität in bezug auf den Menschen absolut keine Klarheit besteht. Es erhebt sich hier die dringende Notwendigkeit für die Schaffung einer zentralen Institution zur Überprüfung mutagener Wirkungen von Arzneimitteln, Insektiziden, Pestiziden, Wasch- und Reinigungsmitteln, mit denen jeder Mensch im täglichen Leben konfrontiert wird. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft ermöglicht zur Zeit die Schaffung eines Zentrallaboratoriums für Mutagenitätsforschung in Freiburg.

Für den Genetiker ist es von eminenter Bedeutung zu wissen, wie häufig solche Mutationen in menschlichen Bevölkerungsgruppen auftreten. Es sind ausgezeichnete Methoden für eine Mutationsraten-Schätzung ausgearbeitet worden. Die Mutationsrate beinhaltet eine konstante Wahrscheinlichkeit für das Auftreten immer der gleichen Mutation unter gleichen inneren und äußeren Bedingungen. Nur sehr große Zahlen lassen hier eine statistische Gesetzmäßigkeit erkennen. Die Berechnung basiert auf der Annahme eines genetischen Gleichgewichtes zwischen Selektion von mutierten Genen und Neumutationen. Die bisher errechneten Werte von Mutationsraten für einige ausgewählte dominante autosomale und rezessive X-chromosomale Gene sind einander relativ ähnlich und liegen in der Größenordnung von 1 : 100 000.

Ein bedeutsames Phänomen ist das Sich-Einspielen eines genetischen Gleichgewichtes zwischen Selektion und Neumutation im Verlauf mehrerer Generationen. Dieses Sich-Einpendeln geht erfahrungsgemäß um so rascher vor sich, je stärker die Fortpflanzungsrate der von der Mutation betroffenen Probanden gegenüber der Durchschnittsbevölkerung vermindert ist. Geht man von der Überlegung aus, daß in einer Bevölke-

rung von 1 Million Menschen in jeder nachfolgenden Generation 20 gleichartige Mutationen neu auftreten, die Träger dieser neuen Mutation aber durchschnittlich nur halb so viel Kinder hätten wie der Durchschnitt ihrer gesunden Mitmenschen gleichen Alters, so nähert sich die Zahl der mutierten Genorte innerhalb von 5 Generationen dem Grenzwert 40. Dieser Grenzwert muß als Gleichgewichtswert für die Häufigkeit der Mutation bezeichnet werden. In jeder nachfolgenden Generation gehen dann über die Zahl 40 hinaus genauso viele Gene dieser Mutation verloren wie neue hinzukommen.

Vergrößert sich aber die Zahl von Neumutationen durch bestimmte physikalische oder chemische Einflüsse innerhalb der gleichen Bevölkerung und steigt zugleich die Geburtenrate, dann nimmt die Zahl gleichartiger Neumutationen innerhalb von 5 Generationen um ein Vielfaches der Zahl 40 zu. Immer werden aber Mutation und Selektion mehr oder weniger rasch zu einem Gleichgewicht hindrängen, sofern nicht durch eine sog. Kontraselektion die natürliche Auslese stark abgeschwächt oder sogar aufgehoben wird. Die Fortschritte in den medizinischen Wissenschaften wirken sich zweifellos segensreich für den einzelnen kranken Menschen aus. Es ist aber nicht zu verkennen, daß sie im Hinblick auf die Zukunft des Menschen nachteilige Begleiterscheinungen in genetischer Hinsicht haben können. Durch gezielte therapeutische Maßnahmen des Arztes gelingt es, Patienten mit bestimmten Erb-leiden bessere Lebenschancen zu geben und sie in steigendem Ausmaß in das heiratsfähige Alter zu bringen, so daß sie ihre mutierten Erbanlagen auf die nächste Generation übertragen können. Hierdurch wird aber das in der Natur angestrebte biologische Gleichgewicht mehr und mehr gestört. Sollte da nicht der Humangenetiker dem Arzt helfend und beratend zur Seite stehen und die dringende Empfehlung geben, unter gegebenen Umständen eine Geburtenregelung anzuwenden? Es ist ein Gebot der Humanität, in gegebenen Fällen die Eltern aufzuklären über das wahrscheinliche Schicksal ihrer Nachkommen. Kluge und einsichtige Eltern akzeptieren die Ratschläge des Arztes und des genetischen Beraters. Das ist praktische Eugenik, zu der wir täglich in der klinisch-genetischen Sprechstunde verpflichtet sind.

Auf der höheren Ebene der genetischen Analyse einer Bevölkerungsgruppe sind Strukturen, Gewohnheiten, Tendenzen auf dem Gebiet der Soziologie von entscheidender Bedeutung für eine biologische Selektion. Der französische Mathematiker *Jean de Price* wies darauf hin, daß das Bild des Menschen in der modernen Genetik durch zwei wesentliche Gruppen von Faktoren mitbestimmt wird: 1. durch den genetischen Vorgang der Vererbung, auch in bezug auf die Gattenwahl; 2. durch die Erziehung innerhalb der Gesellschaft, durch die ja bewußt bestimmte Menschen auf Grund ihrer genetischen Anlagen gefördert, andere in ihrer Verwirklichung gehemmt werden.

De Price ist der Auffassung, daß hier übergeordnete Zusammenhänge bestehen, daß genetische und gesellschaftliche Selektionen sozusagen Hand in Hand oder gegeneinander arbeiten, immer mit der Tendenz zu einem Gleichgewicht hin. Solche Zusammenhänge sind aber heute noch schwierig zu übersehen und erst recht noch nicht in eine physikalisch-mathematische Gesetzmäßigkeit zu fassen.