

Karl Heinz Degenhardt

Probleme der genetischen Manipulation

Veränderung des Menschen durch Beeinflussung seiner Erbmasse?

Dieses Thema beschäftigt jeden Menschen, der aufmerksam den Fortschritt in den Erkenntnissen der Biologie verfolgt. Auch unter ärztlichen Aspekten faszinieren Berichte in der englischen Zeitschrift „Nature“, die sich mit der genetischen Informationsübertragung oder Informationsübersetzung befassen. Der Gedanke, hier könnten sich Anhaltspunkte ergeben, das äußerst verwickelte System unter Kontrolle zu bringen, es schließlich beherrschen zu lernen, weckt immer neue Hoffnungen. Fragen wir uns zunächst: Ist denn Grund dazu da, den Menschen durch Beeinflussung seiner Erbmasse zu ändern? Meinen wir bestimmte Menschen, oder möchten wir sie im Fortschritt der technisierten Industriegesellschaft allesamt verändern, besser anpassen, vor gesundheitlicher Not und vor Siechtum bewahren?

Wie häufig sind angeborene Behinderungen der Entwicklung?

Wie ist die Situation unter ärztlichen Gesichtspunkten: Auf dem Fortbildungskongreß der Bundesärztekammer in Grado/Italien berichtete O. Hövels, Direktor der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt, über die Bedeutung der Rehabilitation in der Kinderheilkunde und stellte fest, daß nach wohlbegründeten Schätzungen in der Bundesrepublik Deutschland jährlich unter etwa 1 Million Neugeborenen 60 000 bis 80 000 Kinder mit körperlichen, geistigen und psychischen Störungen geboren werden; das bedeutet, daß unter 12 bis 18 Neugeborenen eines wäre, auf das die Fragestellung einer Behinderung zutreffen würde. Nun ist der Begriff Behinderung hier bewußt sehr weit gefaßt. Hövels erklärte die hier einbezogenen Kategorien der Behinderung und führte aus, daß unter diesen Kindern gut die Hälfte lernbehindert sei, rund $\frac{1}{8}$ der Kinder haben Sprachstörungen im weitesten Sinn. Die Zahl von motorisch und statisch körperbehinderten Kindern beträgt demgegenüber nur $\frac{1}{24}$ aller behinderten Kinder. In der gleichen Größenordnung ist die Zahl der Kinder mit stärkeren Graden von Schwachsinn, die jedoch noch lebenspraktisch bildungsfähig sind. Seh- und hörbehinderte Kinder bilden zusammen eine etwa gleichgroße Gruppe. Die Zahl der Kinder mit Schreib-Lese-Schwäche, der sog. Legasthenie, bei sonst intakter Intelligenz ist ebenso groß. Es kommen noch zahlreiche kleinere Gruppen von behinderten Kindern hinzu, z. B.

etwa jährlich 300 Kinder mit der rezessiv autosomal erblichen cystischen Fibrose, synonym Mucoviscidose, die in schweren Formen bereits in der Neugeborenen- oder frühen Säuglingsperiode in Erscheinung tritt und heute noch eine *Crux medicorum* ist bezüglich der Behandlung. Wir rechnen mit jährlich 5000 bis 7000 Kindern, die an einem angeborenen Herzfehler leiden und jährlich in der Bundesrepublik geboren werden. Treten die mit einem Überleben vereinbaren angeborenen Entwicklungsstörungen bereits innerhalb der ersten Woche nach der Geburt in Erscheinung, so summiert man sie unter statistischen Gesichtspunkten in der Kategorie der perinatalen Morbidität, deren Ausmaß ein wichtiger Indikator ist für die zu erwartende Belastung in verschiedenen Bereichen der Rehabilitation. Würde es gelingen, ursächliche Einflußfaktoren der perinatalen Morbidität aufzudecken und vor allem die Bedeutung genetischer Faktoren einerseits und Umweltfaktoren andererseits zu konstatieren, so ergäben sich erfahrungsgemäß Anhaltspunkte, gewichtige Faktoren in der Kausalkette einer morphologischen oder funktionellen Behinderung zu beeinflussen oder zu kompensieren.

Perinatale Mortalität

Ein besonderes Problem rückt gerade in den letzten Jahren auch für den Humangenetiker in Verbindung mit den Kollegen der klinischen Medizin in den Vordergrund: es ist die Beeinflussung der sog. perinatalen Mortalität, welche unmittelbar antenatalen Tod, Tod unter der Geburt und Tod in der ersten Lebenswoche einschließt. O. Käser, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Frankfurt, stellte kürzlich in einem Vortrag fest, daß die perinatale Mortalität bei allem Fortschritt in der Schwangerenvorsorge und in der operativen Technik der Geburtshilfe seit der Jahrhundertwende nur etwa um die Hälfte abgenommen habe – sie beträgt in der Bundesrepublik Deutschland etwa 30 auf 1000 Neugeborene –, während z. B. die mütterliche Sterblichkeit im gleichen Zeitraum auf nur etwa $\frac{1}{10}$ zurückging. Neuerdings hören wir aus USA, daß die perinatale Mortalität in großen Städten trotz bester klinischer Versorgung wieder im Ansteigen begriffen ist, allerdings beschränkt auf Einzugsgebiete mit sozial schlechtgestellter Bevölkerung (Plotz, 1967). In der Bundesrepublik Deutschland besteht eindeutig die Tendenz eines Rückgangs der perinatalen Mortalität. Doch liegt in allem Bemühen um eine Reduzierung dieser Kategorien von Neugeborenen die Gefahr, daß die Zahl der in der späteren Entwicklung behinderten Kinder noch mehr zunimmt. Allenthalben wird nun auch in der Bundesrepublik die Neigung spürbar zu einer intensiven Kooperation zwischen Geburtshelfern und Kinderärzten im Forschungsgebiet der Neugeborenenkunde (Neonatologie). Ein entscheidender Erfolg zur Senkung perinataler Mortalität und Morbidität wird nur da möglich sein, wo ein Team von Spezialisten in enger Zusammenarbeit zwischen Klinikern, Forschern der theoretisch-medizinischen Disziplinen und Naturwissenschaftlern, darunter auch Molekularbiologen, die vielfältigen Probleme angeht.

Erforschung der Ursachen angeborener Entwicklungsstörungen

Das ist die bisherige Erfahrung: Etwa 1 % aller Neugeborenen hat bei Geburt sichtbar in Erscheinung tretende Entwicklungsstörungen. Untersuchen wir die Kinder im Alter von 1 Jahr nach, so finden wir bei 3–4 Prozent der Kinder nachweisbare körperliche Schäden. Die Minorität dieser Entwicklungsstörungen beruht auf eindeutig nachweisbaren genetischen Faktoren, andererseits gibt es eine Minorität von Entwicklungsstörungen, die sich in einen unmittelbaren Zusammenhang mit einem äußeren Ereignis vor oder während der Schwangerschaft bringen lassen. Die Majorität der angeborenen Entwicklungsstörungen ist in den ursächlichen Beziehungen verborgen. Es wäre vermessen, darüber Näheres aussagen zu wollen.

Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) wird zur Zeit in der Bundesrepublik in zahlreichen Frauenkliniken, Kinderkliniken und theoretischen Instituten ein Forschungsprojekt durchgeführt mit dem Ziel, ursächliche Zusammenhänge der Entstehung angeborener Entwicklungsstörungen im weitesten Sinn aufzudecken und vor allem den Ursachen von spontanen Fehlgeburten, von Früh- und Mangelgeburt, von perinataler Mortalität und Morbidität nachzugehen. Eine bisher unbekannte Zahl von Fehlgeburten ist auf Mißbildungen zurückzuführen. Hier spielen sog. Chromosomenmutationen und Genommutationen eine große Rolle. Erste Erfahrungen bestätigen, daß ca. 20 Prozent der spontanen Aborte durch Chromosomenmutationen bedingt sind. Wird bei der Fehlgeburt eine Mißbildung konstatiert, so sind ca. 70 Prozent Chromosomenmutationen ursächlich beteiligt. Besondere Bedeutung haben nach den bisherigen Erfahrungen spezifische Umweltfaktoren in der frühen Gravidität, darunter auch chemische Agenzien, mit denen der Mensch in der zunehmend technisierten Umwelt in Berührung kommt. Das Forschungsprojekt ist prospektiver Natur, d. h. es werden nur solche Frauen in das Programm aufgenommen, die sich in den ersten 12 Wochen der Schwangerschaft zur Untersuchung einfinden. Für die Frauen wird alles getan, was möglich ist, um die Schwangerschaft zu einem guten Ausgang zu bringen, d. h. sie werden vierwöchentlich untersucht und füllen zwischenzeitlich Tagebücher über ihr Befinden aus. Darüber hinaus werden die aus der Schwangerschaft hervorgehenden Kinder bis Ende des 3. Lebensjahres sorgfältig überwacht. Das Programm ist noch viel zu wenig bei den Frauen im gebärfähigen Lebensalter bekannt, sonst würden sie mehr Gebrauch von dieser segensreichen Einrichtung einer kostenlosen, durch die DFG finanzierten Betreuung machen.

Das ist die tatsächliche Situation. Ich hätte noch eingehen müssen auf das Erkrankungsrisiko in späteren Lebensjahren, in denen Erbkrankheiten eine immer größere Rolle zu spielen scheinen. Es sei hier die perniziöse Anämie zitiert, eine rezessiv autosomale Erbkrankheit mit Reifungsstörung des roten Blutsystems mit einer geschätzten Häufigkeit von 1:1000, oder die Neurofibromatosis von Recklinghausen mit Geschwülsten an den Hautnerven, ein dominant autosomales Erbleiden mit einer Häufigkeit von 1:2000, oder die Epilepsie, die in verschiedenen Erbgängen in Erscheinung treten kann

und deren Häufigkeit auf 4:1000 der Bevölkerung geschätzt wird. In diesem Zusammenhang sei auf die ausgezeichnete, allgemein verständlich gehaltene Schrift von *Hans Nachtsheim* über „Kampf den Erbkrankheiten“ verwiesen, die im Franz Decker Verlag 1966 erschienen ist.

Wir haben demnach Anlaß genug, in das äußerst komplizierte genetische System auf zellulärer und subzellulärer Basis einzugreifen, um gegebenenfalls defektes genetisches Material auszutauschen bzw. zu ersetzen (Gen-Chirurgie).

Die genetische Struktur des Menschen

Nun, was wissen wir denn eigentlich bis heute von der genetischen Struktur des Menschen? Ist ein Eingriff in dieses System heute schon diskutabel? Zu diesen Fragen möchte ich kurz Stellung nehmen. Es ist keinesfalls gerechtfertigt, heute schon ernsthaft eine zielstrebige dauerhafte Änderung der genetischen Informationsspeicherung des Menschen zu erwägen. Zielstrebig in das genetische System einzugreifen setzt subtile Kenntnisse über die Struktur und Funktion der individuellen Erbanlagen und über das Wesen der Mutation voraus. Die Erfahrungen beim Menschen sind tatsächlich erst in den Anfängen. Einblicke in die Nukleotid- und Basensequenz der Desoxyribosenukleinsäure (= DNS) wurden indirekt gewonnen durch die Analyse der Aufeinanderfolge der Aminosäurebausteine bestimmter Eiweiße. Die Speicherung, Übertragung und Übersetzung der genetischen Information für eine Aminosäure geschieht durch 3 benachbarte Nukleotide (= Bausteine der DNS) mit ihren Basen. Die Aufeinanderfolge dieser Basen ist spezifisch für bestimmte Aminosäuren. Eingriffe in das genetische System bedingen Mutationen.

Was ist eine Mutation?

Das Wesen einer Mutation ist eine sprunghafte Änderung in der Struktur der DNS-Matrize. Die hierbei ablaufenden physikalischen und biochemischen Phänomene sind erst in neuer Zeit der Forschung zugänglich. Die Wirkung ionisierender Strahlung geht subzellulär auf dem Weg über Peroxydbildung und biochemischer Schädigung der DNS-Struktur entweder im Sinn von Punktmutationen oder Chromosomenbrüchen mit nachfolgenden Translokationen, deren Häufigkeit mit der Strahlendosis exponentiell ansteigt. Ein Beispiel für eine Punktmutation mit Hilfe der genetisch wirksamen salpetrigen Säure oder ihr Salz, das Natriumnitrit, möchte ich aus einer Veröffentlichung von *Hans Marquardt* (Freiburg) zitieren. Diese Untersuchungen werden an Hefezellen durchgeführt. Hans Marquardt schreibt hierzu: „Das Natriumnitrit entfernt aus dem Cytosin, einer der Stickstoffbasen der DNS, die NH_2 -Gruppe und ersetzt sie durch eine OH-Gruppe, so daß Uracil entsteht. Diese Base ist der DNS fremd, kommt aber

in der Ribosenukleinsäure (= RNS) vor. Wenn derartige Umsetzungen und daran anschließende Folgereaktionen an einer Stelle der DNS geschehen, an der das Vorhandensein von Cytosin für eine bestimmte Information entscheidend ist, dann beobachten wir eine Mutation. Die von Cytosin zu erwartende Information fällt aus oder erhält einen anderen Inhalt; die entsprechende Eigenschaft der Zelle ist verändert. Ein weiteres Beispiel für eine Mutation liefert die Einwirkung von Acyl-Methyl-Nitrosamid auf die Stickstoffbase Guanin (G). Sie überträgt eine CH_3 -Gruppe auf das Guanin, das dadurch zum Methylguanin (MG) wird.“ Auch hier ist eine Base in den Mutationsvorgang einbezogen, wodurch die zu erwartende Information ausfällt.

Grundsätzlich ist es von eminenter Bedeutung, daß die Fähigkeit zur Mutation von Anbeginn der phylogenetischen Entwicklung des Menschen vorhanden war, 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, erklärte *Lederberg*, amerikanischer Molekularbiologe und Nobelpreisträger für Medizin 1958. „Fehler in der molekularen Reproduktion sind unausbleiblich; es ist eines der Wunder der Evolution, daß diese Fehler so selten sind. Im allgemeinen bringt im biologischen Bereich die Neuheit keine Verbesserung; wenn sie es ganz selten doch tut, wird die Zelle, welche die veränderte DNS besitzt, bei der nachfolgenden Selektion bevorzugt. Somit wird diese DNS stärker auf die kommende Generation übertragen.“ Solche Irrtümer ereignen sich bevorzugt in der Synthesephase der identischen Reduplizierung des genetischen Materials und bei der nachfolgenden Chromosomenspaltung im Vorgang der Zellteilung während der gesamten vorgeburtlichen und nachgeburtlichen Gametogenese, in der Phase der Wanderung der Geschlechtszellen vor der Befruchtung und bei der Befruchtung bis zur Vereinigung der Vorkerne in der befruchteten Eizelle. Genmutationen sind nur durch indirekte Methoden beim Menschen nachweisbar. Chromosomen- und Genommutationen lassen sich nach entsprechender Aufbereitung von Blut- oder Gewebezellen des Menschen im mikroskopischen Bild nachweisen.

Mutationen durch ionisierende Strahlen und chemische Agenzien

Die vergleichende experimentelle Forschung hat bewiesen, daß sich die Mutationshäufigkeit durch ionisierende Strahlen und bestimmte chemische Agenzien signifikant erhöhen läßt. Es liegen auch beim Menschen Beweise vor, daß ionisierende Strahlen und spezielle chemische Agenzien Mutationen auslösen. Diese Erbänderungen sind aber völlig ungerichtet und bedingen Selektionsnachteile. Sie erweisen sich demnach als negativ für den Einzelmenschen wie für ganze Bevölkerungsgruppen, die solchen Gefahren exponiert sind. In diesem Zusammenhang sei auf die 1972 beginnenden Super-Jet-Höhenflüge in 17 000 bis 20 000 m Höhe hingewiesen, die den Menschen vermehrter kosmischer Strahlung aussetzen; diese besteht zu 83 Prozent aus Protonen, 12 Prozent aus Alpha-Teilchen, 1 Prozent aus schweren Kernen, 1 Prozent aus Gamma-Strahlung, 3 Prozent aus Elektronenstrahlung.

Die schwere Korpuskularstrahlung ist gerade deshalb so gefährlich, weil sie bis in den Kern der Atome vordringt und hier Reaktionen bewirkt. Nach *Allkofer* ist die Wirkung der Korpuskularstrahlung deshalb so intensiv, weil ein einzelner Ionisationsakt eine hohe Ionisationsdichte hervorruft. Wir werden erst noch Erfahrungen sammeln müssen, ehe Genaueres über das Ausmaß der Korpuskularstrahlung in den Super-Jet-Flughöhen ausgesagt werden kann. Erst dann werden wir Schutzmaßnahmen treffen können. Ich möchte warnen vor dem unbedachten und schrankenlosen Gebrauch von Herbaciden und Pesticiden im Garten- und Landbau, denn durch unmittelbaren Kontakt mit diesen hochwirksamen Agenzien auf der Haut können diese inkorporiert und mutagen wirksam werden. Ich möchte keine Unruhe darüber hervorrufen. Aber wie bei jedem technischen Fortschritt in der hochindustrialisierten Gesellschaft unserer Zeit müssen wir erst lernen, mit solchen neuen Errungenschaften umzugehen, um den Menschen – diesmal im genetischen Bereich – vor Schaden zu bewahren.

Ist die Auslösung spezieller vorteilhafter Mutationen heute schon möglich?

Ich bin eines Sinnes mit meinen Fachkollegen *Kalmus* (London), *Baitsch* (Freiburg) und *Vogel* (Heidelberg), die erhebliche Zweifel anmelden, daß es gelingen wird, durch äußere Einflüsse spezielle Mutationen auszulösen, die Selektionsvorteile bedingen, oder gar Rückmutationen zu bewirken. *Staudinger* (Tübingen) beurteilt als Biochemiker die Situation vorsichtiger und erklärt, es sei eine logische Konsequenz, daß das, was man kennt und formulieren kann, schließlich auch manipulierbar sei. Hierfür gibt es bei Mikroorganismen zahlreiche und eindeutige Beispiele, die auf eine gezielte Änderung der genetischen Struktur hinweisen. Die Extrapolation aus Versuchen an Bakterien und Viren auf höhere Organismen hält *Staudinger* für zulässig und erklärt wörtlich: „Das ist keine Phantasterei, wir müssen es ernst nehmen, so ernst wie . . . als zum ersten Male ein Atomkern gespalten wurde. Da war . . . die Atombombe geschaffen. Wenn man an Pneumokokken eine genetische Transformation vornimmt oder im Tabakmosaikvirus ein Cytidin umwandelt, so ist im Keim mitgemeint, was ich eben gesagt habe.“ Demnach ist nicht auszuschließen, daß in Zukunft ein höherer Informationsgrad über die Strukturen und Wirkungsweisen des genetischen Systems in Keimzellen und hochdifferenzierten Körperzellen des Menschen gezielte Erbänderungen ermöglicht. In der Gegenwart jedoch ist unser Wissen in bezug auf den Menschen noch allzu fragmentarisch. Ein Zuwachs an zuverlässigem Wissen über das System Mensch ist also die Voraussetzung, über die eigene Zukunft nachzudenken und diese sinnvoll in Planungen einzubeziehen.

Die Bedeutung objektiven Wissens in der Biologie

Über die eminente Bedeutung des objektiven zuverlässigen Wissens in Beziehung zur modernen Technik äußerte sich der Freiburger Biologe *Mohr* wie folgt: Der Mensch

vermag heute wesentliche Teile der realen Welt planend zu manipulieren. Diese Manipulation nennt man Technik. Sie dient der menschlichen Existenz, das Leben des Menschen lebenswert zu machen. Sie stützt sich auf Gesetze und Prinzipien der Wissenschaft. Niemals zuvor hatte der Mensch so große Macht über die Systeme der Natur. Für die Kontrolle dieser Macht ist die Wissenschaft kompetent, vor allem die Biologie. Die auf objektiven Daten und Logik aufgebaute Wissenschaft scheint in der heutigen pluralistischen Gesellschaft die einzige Kommunikationsbasis zu sein, denn ihre Gesetze gelten für alle Menschen dieser Erde. Durch den Erbanlagenbestand der befruchteten Eizelle wird für den Menschen eine bestimmte Reaktionsbreite festgelegt, in deren Grenzen sich das Entwicklungsgeschehen vollzieht. Von diesem Gesetz gibt es keine wissenschaftlich begründete Ausnahme. Wissenschaft hat ein Ethos, ein sittliches Handeln, das die Grundlage jeder echten wissenschaftlichen Arbeit bildet, das alle Wissenschaftler, für die es keine Grenzen in Raum und Zeit gibt, vereint. Dieses Ethos, das zum Beispiel gegenseitige Achtung, Objektivität, Freiheit des Denkens, absolute intellektuelle Ehrlichkeit, Verifizierbarkeit und andere Eigenschaften einschließt, sichert die Zuverlässigkeit der wissenschaftlichen Theorien, die das Weltbild unserer Zeit bestimmen. Dieses Weltbild wird in einem permanenten Zustrom an Erkenntnissen in der Wissenschaft ständig korrigiert.

Aspekte der genetischen Zukunft des Menschen

Ein Ciba-Symposium, das im Jahre 1962 prominente Biologen, Psychologen und Soziologen in London zu Gesprächen über die aus wissenschaftlichen Theorien abzuleitenden Prognosen über die Zukunft der Menschheit vereinigte, erregt heute noch Aufsehen in bezug auf die Utopien über Eingriffe in das genetische Material selbst und Eingriffe in die Embryonalentwicklung, um die Anpassungsfähigkeit des Menschen an die zunehmend technisierte Umwelt zu steigern. Es wird mit Recht kritisiert, daß kein Fachmann für das Arbeitsgebiet der Populationsgenetik des Menschen zugegen war, der in erster Linie hätte mitsprechen sollen. Ansätze für eine sinnvolle Planung in die Zukunft hinein haben sich damals nur sehr spärlich ergeben. Hier ist die Entwicklung auf Grund der Erkenntnisse der modernen Molekularbiologie sicher ernst zu nehmen. Mein Fachkollege Vogel (Heidelberg) hält es für denkbar, daß es in absehbarer Zeit gelingen könnte, einzelnen Kranken mit erblicher Stoffwechselstörung durch Explantation, Transplantation oder Re-implantation intaktes genetisches Material zuzuführen, welches das fehlende Genprodukt schließlich in der Funktion ersetzt.

In der Sicht der Humangenetik ergeben sich für die Zukunft des Menschen ungünstige Einflüsse einerseits und wahrscheinlich günstige Faktoren andererseits; z. B. wird eine Erhöhung der Mutationsrate durch ionisierende Strahlen als relativ gering, eine entsprechende Erhöhung durch chemische Mutagenese als derzeit noch nicht voraussehbar bezeichnet. Eine bessere Unterrichtung weiter Bevölkerungskreise jeweils in der ihr

gemäßen Sprache über die jeweils neuen Erkenntnisse der modernen Biologie ist unerläßlich und trägt bei zur richtigen Einschätzung der Risiken für die Weitergabe des Erbguts.

Die Fortschritte in den medizinischen Wissenschaften wirken sich zweifellos segensreich für den einzelnen Menschen aus. Durch gezielte therapeutische Maßnahmen des Arztes gelingt es, Patienten mit bestimmten Erbfehlern bessere Lebenschancen zu geben und sie in das heiratsfähige Alter zu bringen, so daß sie ihre mutierten Erbanlagen auf die nächste Generation übertragen können. Hier sollte das Gewissen, das in jedem charaktvollen Menschen schlägt, beunruhigen, diese mutierten Erbanlagen weiterzugeben. Eine Empfängnisregelung, die mit den ethischen Grundsätzen auch unseres katholischen Glaubens in Einklang steht, sollte hier Gebot sein. Es ist Humanität, die Eltern aufzuklären über das vermutliche Schicksal ihrer Nachkommen. Kluge und einsichtige Eltern akzeptieren die Ratschläge des Arztes und des genetischen Beraters. Das ist praktische Eugenik, zu der wir unter ärztlichen Aspekten täglich in der klinisch-genetischen Sprechstunde verpflichtet sind.