
Molekulare Humangenetik^{*}

Jörg T. Epplen

Wahrscheinlich haben Sie sich selbst schon einige Gedanken gemacht, was Gentechnik ist. Um endlich einmal etwas Klarheit zu schaffen, möchte ich zunächst auf einige definitorische Zusammenhänge eingehen.

- Was ist Gentechnik, und was beinhaltet dieser Begriff andererseits nicht?
- Der Ausdruck »Klonen« kommt heute in praktisch jeder Boulevardzeitung vor; aber was ist das eigentlich genau?
- Im Augenblick stehen Fragen im Rahmen der Stammzell-Diskussion im Vordergrund des öffentlichen Interesses, und Stammzell-Forschung wird auch unter Gentechnik subsummiert. Welcher Zusammenhang besteht daher zwischen Stammzellen und Gentechnik?
- In diesem Jahr haben wir den Bauplan des menschlichen Erbguts in großen Auszügen oder – optimistisch ausgedrückt – zu mindestens mehr als 95 % kennen gelernt. Jedermann kann sich die Informationen hierüber aus dem Internet herunterladen. Was lernen wir daraus?
- Ein weiterer thematischer Zusammenhang besteht in den Möglichkeiten, die der genetische Fingerabdruck bietet. Was steckt wirklich dahinter? Wie gläsern ist eigentlich der Mensch auf der Basis seines genetischen Fingerabdrucks?
- Schließlich gelangen wir dann zu unserem eigentlichen Thema – der Humangenetik. Da spielt natürlich die genetische Diagnostik eine wesentliche Rolle, die Erbgut- oder DNA-Diagnostik (Desoxyribonukleinsäure). Wenn Sie als Patient zu uns in die Sprechstunde kommen, sind wir natürlich als Ärzte dazu aufgerufen, etwas zu den Behandlungsmöglichkeiten – z. B. bei Erbkrankheiten oder anderen Erkrankungen – zu sagen. Was vermag die Humangenetik heute auszurichten?

Ich bin Mediziner, aber eigentlich wäre ich auch gerne Biologe geworden. Biologen und Mediziner sollten immer im Hinterkopf behalten, dass wir auch mit den heute noch existierenden Organismen, insbesondere den Tieren, gemeinsame Vorfahren hatten. Wie kann diese Entwicklungsgeschichte von den gemeinsamen Vorfahren der heutigen Menschenaffen und des Menschen weitergehen? Über den Jäger und Sammler kommen wir in unsere Zeit. Wie ist sie geprägt durch die Menschen, die vor ihren Computern im Internet »surfen«? Ich glaube nicht allein, dass jegliche

^{*} Überarbeiteter Vortrag, der anlässlich der Theologischen Sozietät am 5. Oktober 2001 in der Evangelisch-Freikirchlichen Gemeinde Sindelfingen gehalten wurde.

organisch-biologische Evolution des Menschen längst abgeschlossen ist, weil die *kulturelle Evolution* eine derartig hohe Entwicklungsgeschwindigkeit vorgibt (z.B. durch effektive Planung der Nachkommenschaft/Empfängnisverhütung, Geschlechtswahl; Ausschaltung der sog. natürlichen Selektion z.B. bei Infektionskrankheiten und auch bei genetischen Leiden), so dass die *biologische Evolution* heute und zukünftig auch definitiv nicht mehr konkurrieren kann.

1. Klonen

Jedermann kann irgendeine Vorstellung vom Begriff »Klonen« haben. Der Versuch einer wirklich exakten Definition ist gar nicht so einfach: Allgemein gesprochen ist Klonen das Herstellen von identischen Vielfachen normalerweise in biologischen Systemen. Was aber hat das mit Gentechnik zu tun? Genau betrachtet absolut gar nichts. Denn Gentechnik greift – wie im Namen festgelegt – an den Genen an, an der DNA, am Erbgut allgemein. Klonen andererseits heißt einfach nur: Herstellen von identischen Vielfachen. Beim Klonen des Menschen beispielsweise kann man mit Gentechnik zunächst gar nicht viel ausrichten, wenn z.B. identische Zwillinge produziert werden sollen. Klonen von Menschen kann auch im überschaubaren Zeitraum der nächsten Jahrzehnte ausschließlich nur mit zellbiologischen Methoden geschehen.

Wir haben als Menschen alle einmal als eine befruchtete Eizelle und – in der Folge – als ein kleines Häufchen von praktisch identischen Zellen angefangen. Ein frühes Zwischenstadium vor der Einnistung in der Gebärmutter ist der Achtzeller des Menschen, der normalerweise über den Eileiter zum Uterus transportiert wird. In den letzten 20-30 Jahren haben überall in den westlichen Industrieländern Fruchtbarkeitsbehandlungen (im Sinne der künstlichen Befruchtung von Eizellen durch Spermien außerhalb des Mutterleibs) bei kinderlosen Paaren Einzug gehalten. Sie können heute in vielen spezialisierten Frauenarztpraxen derartige menschliche Embryonen im Mikroskop betrachten. Und wenn z.B. eine technische Mitarbeiterin, die derartige frühe menschliche Embryonen zur Einpflanzung in die Gebärmutter aufbereitet, mit einer Pipette den menschlichen Zellhaufen teilen würde, dann würden zwei identische Vierzeller aus dem ehemaligen Achtzeller entstehen und sich zumeist separat und ungestört weiter entwickeln. Die Mitarbeiterin hätte dann die menschliche Frucht *kloniert*. *Der liebe Gott* bzw. *die Natur* führten und führen dieses zellbiologische Experiment immer wieder wie selbstverständlich durch. Nach mindestens jeder 300sten Schwangerschaft werden bekanntlich eineiige, identische Zwillinge geboren. Dieser Vorgang der initialen Fruchtteilung passiert aber natürlicherweise noch viel häufiger beim Menschen als 1:300 mal, wie uns heutzutage u.a. die besonders frühe Ultraschalldiagnostik lehrt. Manchmal stirbt ein zweiter Zwilling

ab, er wächst z. B. bei gesundheitlichen Störungen in der Frühschwangerschaft in der Gebärmutter nicht weiter. Die schwangere Frau spürt und weiß andererseits zumeist gar nicht, dass ursprünglich zwei (oder noch mehr) Fruchtanlagen bestanden haben.

2. Stammzelltechniken



Möglichkeiten und Risiken von verschiedenen Stammzelltechniken stellen in der ethischen Betrachtung und Bewertung ein aktuelles, ganz schwieriges Gebiet dar. Hier sollen nur Ausschnitte betrachtet werden. Es ergibt sich aber auch zunächst wieder die Frage, was Stammzellen mit Gentechnik zu tun haben? Natürlicherweise befruchtet ein Spermium eine Eizelle. Die beiden Erbguthälften der Eltern werden vereinigt zum Erbgut der befruchteten Eizelle und des zukünftigen eigenständigen Organismus. Hierbei hat man in den letzten 20 Jahren verstanden, das jeweilige Erbgut der Eizellen von Tieren zu entfernen und andere Erbgüter in eine derartig entkernte Eizelle einzubringen. Dann muss man der Eizelle nur noch das Signal geben, dass sie befruchtet ist. So kann sich die genetisch veränderte Zelle auch wie befruchtete Eizelle weiterentwickeln. Aus dieser Frucht kann man also auch (nebenbei) nach mehreren Zellteilungen omnipotente oder totipotente Zellen isolieren, die für sich allein einen vollständigen Organismus ausbilden können (siehe Dolly, das erste Klonschaf). Oder man verwendet später in der Entwicklung der Frucht

multipotente Zellen, die sich zwar noch in verschiedene Richtungen weiterentwickeln können, z. B. Nierengewebe, Leber, Haut, jedoch kann man aus diesen Stammzellen definitionsgemäß keinen kompletten Organismus herstellen. Klonierte Individuen können aus frühen Stammzellen entstehen, also aus dem Vier- bis Achtzeller. Wenn bei einem Achtzeller ein oder zwei Zellen weggenommen werden, stört es andererseits die Weiterentwicklung meist nicht. Die omnipotente, abgetrennte Zelle ist selbst in der Lage, einen weiteren gesamten Organismus auszubilden. Die Frage, ob beim erwachsenen Menschen noch omnipotente Zellen isoliert werden können, bleibt zunächst unbeantwortet. Omnipotenz ist definitionsgemäß mehr als Multipotenz: Jede einzelne Zelle des Vier- oder Achtzellers kann einen weiteren unabhängigen identischen Organismus bilden – durch Klonieren sozusagen. Multipotente bzw. in der Folge immer weniger potente Stammzellen (je nach dem, in welcher Entwicklungsphase des menschlichen Embryos man diese Stammzellen entfernt) kann man natürlich auch »in Kultur nehmen« und kann dann in der Kulturschale bewirken, dass sich diese Zellen in Richtung einer Leberzelle, einer Herzmuskelzelle, einer Gehirnzelle entwickeln bzw. differenzieren. Dies bedeutet Stammzellenforschung. Sie bietet potentiell völlig neue Möglichkeiten in der Behandlung bisher unheilbarer Erkrankungen. Die Diskussion über Möglichkeiten und Risiken beschäftigt derzeit in Deutschland die Öffentlichkeit und einige herausgehobene Gremien. Eine kritische Frage in diesem Zusammenhang ist: Dürfen die so genannten überzähligen Embryonen, die im Reagenzglas erzeugt, jedoch noch nicht in die Gebärmutter eingepflanzt sind und im flüssigen Stickstoff lebend lagern – sofern kein Einpflanzungsbedarf mehr besteht – zur Behandlung unheilbarer Krankheiten verwandt werden oder eben nicht?

Die Ausgangsfrage war, was Stammzellarbeiten mit Gentechnik, mit DNA zu tun haben. Im Prinzip nichts. Man kann natürlich die DNA, die in eine solche Keimzelle experimentell eingebracht ist, manipulieren, abändern; das wäre mit gentechnischen Methoden möglich. Aber Stammzelltechnologie hat im strengen Sinn mit Gentechnik nichts zu tun.

3. DNA

Die Erbsubstanz, die DNA, ist ein wunderschönes Molekül – aber bei genauerer Betrachtung der chemischen Zusammensetzung eher ein bisschen langweilig. In jeder menschlichen Körperzelle befindet sich ein ungefähr zwei Meter langer DNA-Faden bestehend aus beinahe sieben Milliarden Bausteinen. Der Faden ist ein doppelsträngiges Molekül mit jeweils einem invariablen Rückgrat aus Zucker-Phosphat-Polymeren. Die informationstragenden Basen stehen sich komplementär gegenüber und werden durch chemische (Wasserstoff-)Brücken im Doppelstrang stabilisiert. Die Einzelbausteine jedes Strangs könnte man dann symbolisch

etwa wie die Stufen in einer langen, unvorstellbar dünnen Wendeltreppe ansehen. Diese DNA ist im lebenden Organismus ganz eng zusammen gepackt bzw. verknäuelte, damit sie in jeder einzelnen kleinen Zelle Platz hat. Nach der ersten strukturbiochemischen Analyse war seit 1953 klar, dass die DNA das lange gesuchte Erbmolekül ist und dass darin die ganze genetische Information beinhaltet sein kann. Die Frage bleibt, wie man die Information dechiffriert, decodiert und entziffert.

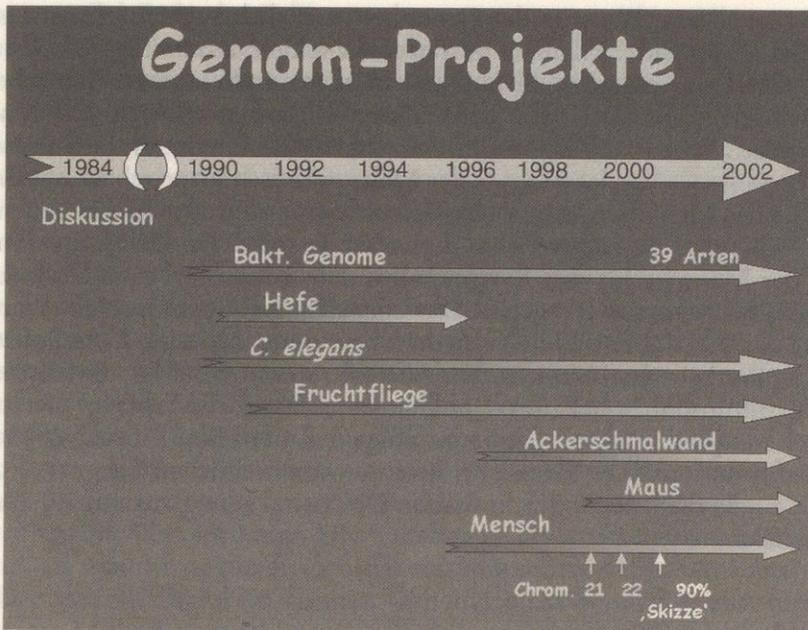
Alle Menschen, außer eineiigen Zwillingen, sind auch genetisch verschieden – quasi als Reflektion auf der Ebene des Erbguts. Bis zu jedem 500sten der sechs Milliarden Bausteine unserer DNA kann unterschiedlich sein zwischen Unverwandten. Wir unterscheiden uns als Menschen von unserem nächsten tierischen Verwandten, dem Zwergschimpanse, erbgutmäßig in weniger als einem Prozent der Bausteine; in den sinntragenden Abschnitten, den Genen, sind die Unterschiede quantitativ noch unbedeutender (s. u.). Das heißt, die Grenzen auf Erbgutebene können zwischen verwandten Tier- und Pflanzenarten eher fließend sein. Ganz andere Mechanismen, wie z. B. Fehlverteilungen der Erbträger, der Chromosomen, verhindern, dass aus einer rein theoretischen Verpaarung zwischen einem Menschenaffen und einem Menschen ein zeugungsfähiges Wesen entsteht.

Erbgutunterschiede spiegeln sich nicht nur in unserem Äußeren wider, sondern natürlich auch in unserem Befinden, in unserem Verhalten, Gesundheit und in der Empfänglichkeit für bestimmte Krankheiten. Neben den Erbkrankheiten im engeren Sinn zählen hierzu die viel häufigeren Volkskrankheiten (englisch: *common diseases*). Aus dem Internet sind hier die häufigsten Volkskrankheiten zitiert. Für all diese Volkskrankheiten gibt es auch eine erbliche Grundlage. Das heißt nicht, dass dies Erbkrankheiten im engeren Sinne sind, sondern Krankheiten, bei denen das Erbgut einen gewissen Beitrag liefert. Für die Manifestation der Volkskrankheiten sind die meist unbekanntesten Umwelteinflüsse sicherlich auch wesentlich mitentscheidend.

4. Genomprojekte

Bei genauerer Betrachtung gibt es derzeit nicht nur ein, sondern zwei Human-Genomprojekte, also Projekte zur Definition des gesamten Erbmaterials des Menschen. Eines davon wird hauptsächlich vom amerikanischen Staat bzw. Steuerzahler finanziert (also ein öffentlich-rechtliches Genomprojekt), das andere wird von privatwirtschaftlich organisierten Genomforschern betrieben. Die Verantwortlichen jenes Projekts waren in der Öffentlichkeitsarbeit bzw. der zwangsläufigen Vermarktung etwas innovativer und nannten ihr Projekt *The book of life*.

Das Human-Genomprojekt wurde von der Konzeption her bereits vor ca. 17 Jahren angefangen. Damals haben sich einige der damals führenden



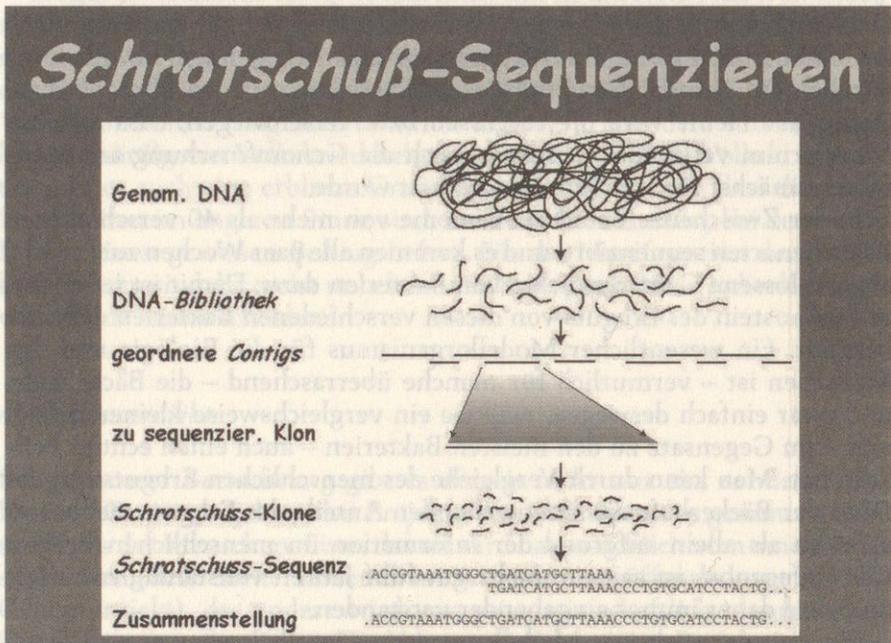
Genforscher zunächst einmal zum Nachdenken und zur Beratung nach Asilomar in Kalifornien zurückgezogen und sich gefragt: »Wollen wir wirklich ein Human-Genomprojekt? Können wir das wirklich bewerkstelligen?« Heute wird oft vergessen bzw. verschwiegen, dass dort ein Moratorium verkündet wurde, wonach die Genomforschung am Menschen zunächst für fünf Jahre ausgesetzt wurde.

In der Zwischenzeit sind die Genome von mehr als 40 verschiedenen Bakterienarten sequenziert, und es kommen alle paar Wochen zusätzliche abgeschlossene Genomprojekte von Bakterien dazu. Damit ist jeder einzelne Baustein des Erbguts von diesen verschiedenen Bakterien definitiv bekannt. Ein wesentlicher Modellorganismus für die Biologie und den Menschen ist – vermutlich für manche überraschend – die Bäckerhefe, und zwar einfach deswegen, weil sie ein vergleichsweise kleines Erbgut und – im Gegensatz zu den meisten Bakterien – auch einen echten Zellkern hat. Man kann durch Vergleiche des menschlichen Erbguts mit der DNA der Bäckerhefe die sinnmachenden Anteile des Erbguts viel besser erfassen als allein aufgrund der Information im menschlichen Erbgut. Das Hefegenom ist seit nunmehr gut fünf Jahren vollständig entziffert und wird daher immer eingehender verstanden.

Ein weiterer wichtiger Modellorganismus ist ein interessanter Wurm, *Cenorhabditis elegans*. So einfach er aussieht, er besteht aus nur wenig mehr als 1200 Zellen, also ein vielzelliger Organismus, dessen Genomuntersuchung systematisch vor mehr als 10 Jahren begonnen worden, aber immer noch nicht abgeschlossen ist. Die Fruchtfliege *Drosophila melano-*

gaster ist als ein »Haustier der Genetiker« natürlich auch auf dieser Liste der Genomprojekte. Pflanzen dürfen nicht fehlen: *Arabidopsis thaliana*, im Deutschen Ackerschmalwand, ist ein eher unscheinbares Pflänzchen, das wir vielleicht als Unkraut im Gärten entfernen würden. Die Maus kam relativ spät in die Reihe der Genomprojekte hinein, einfach deswegen, weil die Größe des Erbguts der Maus praktisch identisch ist mit derjenigen des Menschen, d. h., es handelt sich um ein großes Erbgut mit sieben Milliarden Basenpaaren im diploiden Zustand. Die Erbgutinformatio n der Maus ist für den Vergleich mit dem Menschen ganz besonders wichtig als weiteres Säugetier. Das menschliche Genomprojekt wurde Mitte der 90er-Jahre wirklich ernsthaft begonnen, und eine Zwischenstation ist hierbei schon erreicht. Vor zwei Jahren war zunächst die Sequenz von Chromosom 21 bekannt. Der kleinste menschliche Erbträger war als Erster komplett in seiner Sequenzabfolge definiert. Seit Februar 2001 ist die Information einer Skizze des gesamten menschlichen Erbguts allgemein zugänglich, 95 % der humanen DNA sind nun Baustein für Baustein bekannt.

5. Schrotschuss-Sequenzieren



Wie geht man technisch im Genomprojekt vor? Mit einem Knäuel von ausgezogen ca. zwei Metern DNA kann man nicht ohne weiteres arbeiten; das menschliche Genom kann man nicht insgesamt als solches ana-

lysieren. Die DNA des Zellkerns muss zunächst gezielt in kleinere Einheiten unterteilt werden. Dann wird vielfach kloniert, identische Kopien werden hergestellt, damit man von jedem DNA-»Schnipsel« Milliarden Kopien zur Verfügung hat. Immer kleinere DNA-Stücke kann man dann mittels hochgerüsteten Sequenzierautomaten bearbeiten. Letztendlich hat man die zusammensetzbare Information eines größeren Abschnitts der DNA. Es gibt im Prinzip nur vier Buchstaben A, C, G und T, aber besonders viele davon mit wenigen festen Orientierungspunkten im »Buchstabensalat« der DNA – und das ist das eigentliche Problem. Und schließlich gilt es, die Information eines jeden einzelnen Gens zu entschlüsseln. Hierbei sind offensichtlich nur weniger als 5 % des menschlichen Erbguts absolut unentbehrlich, um in die Funktionsmoleküle der Eiweiße überschrieben zu werden. Im Zusammenhang mit der Evolution des Menschen stellt sich daher seit langer Zeit die Frage, woher der Rest, der so genannte »evolutionäre Müll« stammt? Warum sind diese redundanten DNA-Sequenzen bis heute im menschlichen Erbgut verblieben? Hat die vermeintlich überschüssige DNA vielleicht doch tiefergehende Bedeutung, die man heute nur noch nicht einordnen bzw. verstehen kann?

Der aktuelle Stand im Human-Genomprojekt beinhaltet zunehmend weniger Lücken, weit mehr als 95 % des menschlichen Genoms sind jedoch schon frei und für jedermann öffentlich zugänglich. Die Genauigkeit der bisherigen Sequenzanalyse beträgt über 99,96 %. Diese Präzision reicht aber bei weitem noch nicht aus, wenn im »Meer« der Millionen Bausteine nur ein Fehler ist, dann kann man den Sinn eventuell nicht korrekt erfassen. Gibt es beispielsweise eine Verschiebung um nur einen Baustein oder ein einzelner Austausch an einer kritischen Stelle, so entsteht Fehlsinn oder ein Stopzeichen für die Übertragung der genetischen Information in die Funktionsmoleküle, die Eiweiße. Daher muss die Genauigkeit im Genomprojekt weiterhin noch ganz erheblich gesteigert werden.

Eine große Überraschung war, dass das menschliche Erbgut nur das Äquivalent von zwei Fruchtfliegen-Genomen darstellt. Bei der Fruchtfliege wurden 16000 bis 20000 Gene (Erbeinheiten) identifiziert. Eine vermeintlich große Erkenntnis aus dem Humangenom-Projekt waren die anfänglich jeweils ca. 32000 erkennbaren Gene. Wenn man aber die Ergebnisse des öffentlich-rechtlichen Genomprojekts mit denen des privat finanzierten vergleicht, dann werden viele zusätzliche Gene offenbar, die nur in jeweils einem der beiden Projekte definiert wurden. Daher kann man weiterhin Genzahlen in der Größenordnung von ca. 50000 Erbeinheiten für den Menschen erwarten. Andererseits wird die Definition eines Gens mit zunehmender Erkenntnis immer problematischer.

Der Begriff *Gen* 1909 von Johannsen, eingeführt als eine *Art Rechenungseinheit*, ist weder als Einheit der genetischen Struktur noch als Einheit der Funktion bestimmbar. Das Gen ist weder diskret noch kontinuierlich (Exon/Intron-Struktur), seine Grenzen sind variabel (»differentielles Spleißen«) und seine Position kann unterschiedlich sein (»springende

Gene). Ein Gen lässt sich auch nicht durch sein Produkt bestimmen, etwa als RNA (direktes Genprodukt) oder als Eiweiß (indirektes Genprodukt), da diese Produkte Sequenzabweichungen vom direkten Abbildungsverhältnis zur DNA-Sequenz (primäre Bausteinabfolge im Erbträger) zeigen können. Daher geht die dem Gen unterlegte Bedeutung jeweils erst aus dem Zusammenhang hervor und richtet sich auch nach dem Bedarf des Untersuchers. Der Genbegriff hat aber alle Wandlungen der Konzeptionen und alle Ebenen der Analyse überdauert, weil er sich als nicht reduzierbar und daher als unersetzlich erwiesen hat. Er bezeichnet weiterhin eine Erbinheit, wenn auch auf einer höheren Stufe der Komplexität. Zentral im Genomprojekt ist also letztlich das Interpretieren der Buchstabenvielfalt, die potentiellen Gene sowie weitere Sequenzfunktionen (Genomarchitektur etc.) zu erkennen. Das gesamte Erbgut ist zwar entziffert, aber es ist noch nicht dechiffriert. Was wird in Eiweiße, die Funktionsmoleküle unserer Zellen, überschrieben? Das Erbgut ist ein Plan, die Blaupause, die sozusagen die Matrize darstellt.

6. Humangenomprojekt

Humangenom-Projekt

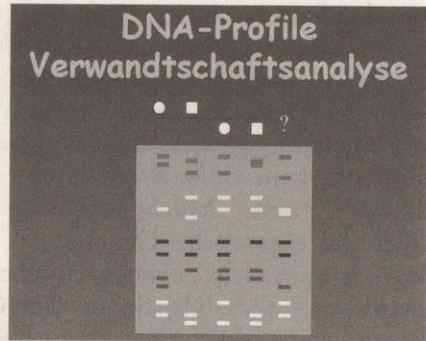
- ‚Ein großartiges Geschenk an die Menschheit‘
- ‚Das Genom wurde identifiziert,
nicht der Mensch‘
- ‚...entziffert aber nicht entschlüsselt...‘
- ‚...immer mehr Nochnichtwissen...‘

Ist bei all den immensen Kosten das Human-Genomprojekt doch ein großartiges Geschenk an die Menschheit? Das Genom wurde zwar sequenziert und die einzelnen Buchstaben identifiziert, so dass ein Bauplan für den Menschen vorhanden ist. Allerdings ist dadurch noch nichts über den

Menschen an sich ausgesagt. Wahrscheinlich trifft die Behauptung am besten, dass mit den Genomprojekten besonders viel ›noch-Nicht-Wissen‹ produziert worden ist. Insbesondere rücken damit die Wechselbeziehungen von Erbe und Umwelt auch wieder ins Zentrum des Interesses. Hier einen Gegensatz zwischen Erbe und Umwelt zu suchen bzw. zu konstruieren, entspricht sicherlich eher einer verzweifelt reduktionistisch angelegten akademischen Pflichtübung als dem heutigen Verständnis dieses komplexen Interaktionsgefüges. Der vermeintlich klassische Dualismus *nature versus nurture* ist vielmehr durch wechselseitige Bedingtheit geprägt. Die konstruktivistische Interaktion von Erbe und Umwelt schafft kontinuierlich neue Bedingungen in der Entwicklung des menschlichen Organismus bzw. bei Lebewesen allgemein. Diese Bedingungen sind nicht informativ, sondern formativ. Der Mensch und alle lebenden Systeme mit ihrer inneren und äußeren Umwelt stellen damit jeweils nicht nur eine *forma formata*, sondern eine *forma formans* dar.

7. Genetische Vielfalt

Genetische Unterschiede spielen auch aktuell im Zusammenhang mit Alltagsproblemen, z.B. Kriminalfällen oder katastrophalen Unglücken, eine erhebliche Rolle. Man kann von jedem Menschen, ohne dessen Aufmerksamkeit zu erregen, ein so genanntes DNA-Profil herstellen. In der Presse wird das Vorgehen auch noch verkürzt »genetischer Fingerabdruck« genannt. Diese beiden Begriffe, *DNA-Profil* und *genetischer Fingerabdruck* bzw. insbesondere noch allgemeiner, *en-Test*, sollten aber sprachlich differenziert angewandt werden.

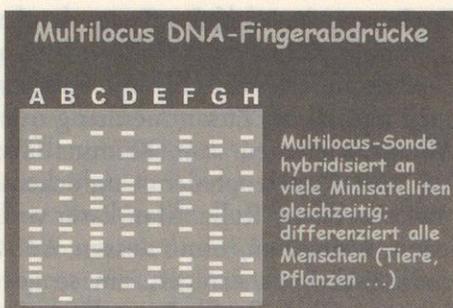


Da es so viele variable Stellen im Erbgut gibt, kann man aus DNA von Haaren, aus dem Speichel unter einer aufgeklebten Briefmarke oder aus der Samenflüssigkeit Erbgut-Profile erstellen. Damit kann ein entsprechender kriminologischer Gutachter sehr viele Individuen eindeutig unterscheiden, ohne dass es Verwechslungsmöglichkeiten gibt. Das ist ein Prinzip, wie es heute z.B. in der Vaterschaftsdiagnostik oder auch bei fälschlicherweise *Massen-Gentests* genannten, eher ungezielten Fahnungen mit DNA-Profilen angewandt wird. Mit dieser vom Bundeskriminalamt und von den Landeskriminalämtern angewandten Technik könnte theoretisch Missbrauch betrieben und mehr Informationen als genetische Individualität aus diesen DNA-Profilen herausgelesen werden. Das DNA-Profil-Verfahren ist auch wichtig im Zusammenhang mit dem Terroranschlag, der uns seit dem 11. September 2001 bewegt. Es müssen mehrere tausend Leichen unzweifelhaft identifiziert werden, und es werden immer noch täglich zahllose Leichenteile gefunden, die nicht ohne weiteres einer Person zugeordnet werden können. Mittels DNA-Technologie ist es möglich, z.B. einen abgetrennten Fuß oder isoliert gefundene Finger einem Individuum eindeutig zuzuordnen. Deswegen wurden die Angehörigen der potentiellen Katastrophenopfer aufgefordert, alte Zahnbürsten und Käme usw. zu überstellen, damit DNA-Profile zum Vergleich mit denen der Opfer erstellt werden können.

8. Multilocus DNA-Fingerabdrücke

Der klassische genetische Fingerabdruck ist im Gegensatz zum DNA-Profil zusätzlich noch mit einem immanenten, sozusagen methodisch bereits eingebauten Datenschutz versehen. Man kann im genetischen Fingerabdruck nicht zurückverfolgen, woher die Information aus dem Erbgut stammt. Alle menschlichen Individuen, die jemals auf unserem Planeten

gelebt haben, lassen sich in ihren genetischen Fingerabdrücken unterscheiden (mit der einzigen Ausnahme von genetisch identischen, eineiigen Zwillingen). Aufgrund von methodologischen Unterschieden des genetischen Fingerabdrucks zum DNA-Profil ist sozusagen eine Milchglasscheibe über die eigentliche Genetik gelegt, da man nicht zurückverfolgen kann, woher die Information des genetischen Fingerabdrucks aus dem Genom herkommt. Mit DNA-Profilen könnte statistisch (in Missbrauchabsicht) ermittelt werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Spurenleger bei einem Verbrechen weiße, gelbe oder schwarze Hautfarbe besitzt, ob er gegebenenfalls eine Veranlagung z. B. für Schizophrenie – und zukünftig wahrscheinlich spruchreif – allgemein für kriminelles Verhalten hat. Mit dem klassischen genetischen Fingerabdruck sind derartige Aussagen niemals möglich, da keinerlei weitere Information als die genetische Individualität oder Verwandtschaft geschaffen wird.



9. Humangenetik

Pränatal-Diagnostik

- Ultraschall
- Fruchtwasseruntersuchung

Zukünftig

- Bluttest der Mutter (kindl. Zellen = mütterl. Blutbahn)
- Präimplantationsdiagnostik (Ausland, aufwendiges Verfahren)

Diese Definition erscheint vielleicht zunächst etwas gewagt: *Humangenetik beschäftigt sich nicht nur mit menschlichen Krankheitsbildern und deren Vererbung, sondern ganz allgemein mit der genetischen Variabilität des Menschen und mit den Konsequenzen daraus.* Humangenetik kommt ins Bewusstsein größerer Anteile der Allgemeinbevölkerung, insbesondere – und dafür werden Humangenetiker angegriffen – in der vorgeburtlichen Diagnostik.

Was ist vorgeburtliche Diagnostik oder Pränataldiagnostik? Es gibt die zunehmend wichtigen nicht eingreifenden Verfahren, also den Ultraschall, der jeder Frau sehr früh zu einer Sicht-Beziehung auch zu ihrem Kind verhilft – gegebenenfalls auch dem werdenden Vater. Grobe anatomische Fehlbildungen (z. B. offener Rücken, Herzfehler etc.) können hiermit effizient ausgeschlossen werden. Ferner kommt den eingreifenden Untersuchungstechniken immer größere Bedeutung zu. Dazu gehört die inzwischen sehr verbreitet angewandte Fruchtwasseruntersuchung, die Amniocentese. In der Zukunft hofft man – aber das versucht man schon seit gut 30 Jahren zu entwickeln – mittels eines Bluttests bei der Schwan-

geren auch kindliche Zellen reinigen zu können, denn über den Mutterkuchen treten ganz wenige Zellen des Kindes in die mütterliche Blutbahn über. Diese kindlichen Zellen sind ausgesprochen selten im Blut der Schwangeren (1 : 1 Million bis 1 : 1 Milliarde) und können nur mit besonders aufwendigen Verfahren isoliert werden. Daher bestehen bislang keine ausgereiften Routinemethoden für ein derartiges Vorgehen. Die interessanten Verfahren sind experimentell auch nur in wenigen Einzelfällen erfolgreich angewandt worden.

10. Präimplantationsdiagnostik

Zielgruppe PID

Kinderlose Paare mit hohem genetischen Risiko

- Duchenne Muskeldystrophie
- Huntington Krankheit
- Cystische Fibrose / Mukoviszidose

Die Präimplantationsdiagnostik (PID) ist ein derzeit besonders viel-diskutiertes Verfahren, welches prinzipiell in allen westlichen Industrieländern durchgeführt wird, außer in den deutschsprachigen Staaten in Europa sowie in Portugal. Warum darf es in Deutschland keine PID (genetische Diagnostik am *in vitro*-erzeugten menschlichen Embryo) geben, in der »ge-

sunde« (genetisch unauffällige) Embryonen selektiert werden können, während andererseits – bei entsprechender medizinischer Indikation – eine Schwangerschaft theoretisch noch im 10. Monat beendet werden darf? Das ist eine eigentlich schizophrene Situation, in die Mütter, Eltern und auch mittelbar die betreuenden Ärzte versetzt sind: PID grundsätzlich nein, Schwangerschaftsabbruch grundsätzlich ja.

Wie geschieht bei Fruchtwasseruntersuchungen, Amniocentesen? Durch die Bauchdecke der Mutter geht der Frauenarzt mit einer dünnen Kanüle in die Fruchthöhle ein. Da das Kind auch Fruchtwasser schluckt und bei intakter Nierenfunktion urinert, gibt es selbst aus dem ableitenden Nieren-/Harnwegsystem Zellen ins Fruchtwasser ab, die man dann nach Kultur untersuchen kann. Seit wenigen Jahren geschieht dies auch auf direktem Wege und damit erheblich schneller, da die Kulturzeit eingespart wird: Durch den so genannten FiSH-(Fluoreszenz-*in situ*-Hybridisierung) Schnelltest kann man innerhalb von 24 Stunden sagen, ob das Kind drei Kopien z. B. von Chromosom 21 hat. Dann wird das Kind ein Down-Syndrom bzw. eine Trisomie 21 entwickeln. Früher hat man diesen Zustand auch als Mongolismus oder Mongoloidismus bezeichnet, Namen, die ganz einfach falsch sind, weil die genetische Veränderung, die überzählige genetische Information, nichts mit wissenschaftlich schwer objektivierbaren, morphologischen Besonderheiten des Gesichts in der mongolischen Population zu tun hat. Im Anschluss an den Schnelltest

wird dann aber noch die komplette Chromosomenanalyse nach Kultur erfolgen müssen, da der Schnelltest systembedingt nur ca. 90 % aller möglichen Chromosomenauffälligkeiten diagnostizieren lässt.

Eine jede derartige vorgeburtliche Diagnostik sollte immer in eine fachhumangenetische Beratung eingeschlossen sein. Und was ist eine fachhumangenetische Beratung? Es ist ein Angebot an alle diejenigen, die befürchten, von einer Erbkrankheit betroffen zu sein oder die einfach nur Informationen zu genetischen Erkrankungen haben wollen – also jeder, der eine entsprechende Frage bzw. Probleme hat. Es ist allerdings im Augenblick in unserem Gesundheitssystem manchmal etwas schwierig, einen Überweisungsschein von einem Hausarzt für eine derartige Beratung zu bekommen. Hausärzte fürchten fatalerweise zunehmend um ihr Budget bei den kassenärztlichen Anrechnungen, obwohl genetische Beratungen andere Verrechnungssparten betreffen.

Zurück zur PID, ein – angefangen beim deutschen Bundespräsidenten – derzeit wirklich heiß diskutiertes Thema. Bei der ethischen Betrachtung der PID sollte man immer im Auge haben, dass es eine Technik ist, die nur für ganz wenige Familien irgendwann einmal relevant werden kann. Im Augenblick liegen die Schätzungen in Deutschland zwischen 50 und maximal 150 bis 200 möglichen Fällen pro Jahr. Im Gegensatz dazu werden 150000 bis 160000 Schwangerschaftsabbrüche pro Jahr nach der so genannten Fristenregelung vorgenommen. 98 % dieser Schwangerschaftsabbrüche werden aufgrund der so genannten Beratungsregelung durchgeführt, d.h. andererseits werden nur 2 % aufgrund von medizinischer Indikation oder kriminologischer Indikation (z.B. nach Vergewaltigung) durchgeführt. Diese Verhältnisse müssen einfach auch in den quantitativen Verhältnissen klar angesprochen sein, wenn man über dieses Thema diskutiert.

11. Definition Gesundheit (WHO)

Health is a state of complete physical, mental, and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity.



Wichtig im Rahmen der vorgeburtlichen Diagnostik ist andererseits die Reflexion der Frage, was überhaupt Gesundheit und was Krankheit ist. Gesundheit wird von den Medizinern gerne als ein mehr oder weniger labiles Gleichgewicht des Organismus definiert. Man kann sich eigentlich wenig

Konkretes darunter vorstellen. Also ist es wahrscheinlich viel einfacher, Krankheit zu definieren. Aber das ist auch nicht ganz so simpel. In diesem Zusammenhang sagt die höchste Autorität, die Welt-Gesundheitsorganisation (WHO), dass Gesundheit ein Zustand kompletten physischen, geistigen und sozialen Wohlbefindens ist und nicht nur das Fehlen von

Krankheit oder Schwäche. Wer fühlt sich nach dieser Definition absolut gesund? Oder wer hat nicht zumindest minimale soziale Schwächen? Beim nachfolgend besprochenen Krankheitsbild wird es im Gesamtzusammenhang sicher keine definitorischen Unklarheiten geben.

12. Erbllicher Veitstanz (*Chorea Huntington*) als Modellerkrankung

Unter den Erbkrankheiten hat der erbliche Veitstanz Modellcharakter, einerseits ist es eine vergleichsweise spät manifestierende neuropsychiatrische Erkrankung, andererseits hat das verantwortliche Gen hierfür praktisch vollständige Penetranz (s. u.). *Chorea Huntington* (nach dem griechischen Wort für Tanz und dem Erstbeschreiber George Huntington benannt) wirkt sich zumeist im mittleren Lebensalter in unwillkürlichen Bewegungen des Gesichtes und besonders der Extremitäten, der Arme und Beine aus. Bewegungen schießen unwillkürlich ein und / oder können zunächst als Verlegenheitsgesten umgeformt, später aber überhaupt nicht mehr kontrolliert ausgeführt werden. Diese muskulären Phänomene sind nur ein erster Aspekt eines komplexen, zunehmend fortschreitenden Krankheitsbildes, welches neben den unkontrollierbaren Bewegungsstörungen vor allem auch psychische Störungen aufweist, von depressiven Verstimmungszuständen über schizophrene Zeichen wie wahnhaftes Verknüpfen und dementielle Entwicklungen in den Endstadien. Dabei repräsentiert der erbliche Veitstanz eine typische Erbkrankheit im engeren Sinn. Veitstanz wird autosomal dominant vererbt, d. h. wenn einer der beiden direkten Vorfahren dieses Krankheitsbild bzw. die Anlage dafür besitzt, haben alle leiblichen Nachkommen ein Risiko von 50%, das Krankheitsbild auch zu entwickeln. Wenn die Anlage ererbt wurde, ist auch ganz sicher, dass das Individuum erkrankt – vorausgesetzt allerdings, es erreicht das Manifestationsalter (100%ige Penetranz; daher »schwarz/weiß« Verhältnisse, praktisch keinerelei Grauzone). Was sind die pathophysiologischen und genetischen Grundlagen hierfür?

In der autopsischen Gehirnuntersuchung zeigen *Huntington*-Patienten nach langem Krankheitsverlauf und Tod deutlich vergrößerte Hohlräume im Gehirn, die vom sog. Hirn- oder Nervenwasser ausgefüllt sind. Neben allgemeiner Hirnatrophie sind zentrale Anteile des Gehirnes praktisch komplett untergegangen (z. B. *Nucleus caudatus*, *Putamen*). Die anatomischen Grundlagen für dieses Krankheitsbild sind weitestgehend klar; sie erklären auch sehr gut die neurologische wie die psychiatrische Symptomatik. Der Patient verstirbt nicht an *Chorea Huntington* im eigentlichen Sinn, sondern in der Folge der langen Bettlägerigkeit an Infektionen, an Schluckbeschwerden etc. Die Krankheitsdauer beträgt im Durchschnitt 20 Jahre, im Regelfall also zwischen 15 bis 25 Jahre. *Chorea Huntington* ist zunächst eine vergleichsweise seltene Erkrankung, wurde aber früher als noch weit seltener eingeschätzt. Sie betrifft mindestens

1 : 10000 Einwohner in Deutschland. Auch sehr bedeutende Persönlichkeiten des öffentlichen Lebens haben an diesem Krankheitsbild gelitten, wie z.B. Woody Guthry, die Legende der amerikanischen Volkssänger in der Mitte des letzten Jahrhunderts. Es ist gut bekannt, dass er nicht nur ein künstlerisch sehr erfülltes Leben geführt, sondern auch eine ganze Reihe von Kindern gezeugt hat, und all die Nachkommen haben mit einer Wahrscheinlichkeit *a priori* von 50 % dieses Krankheitsbild dann auch entwickelt.

Was können Humangenetiker zur Bewältigung von Problemen mit Erbkrankheiten beitragen? Die genetische Beratung z.B. beschäftigt sich natürlich mit den einzelnen Risikopersonen bzw. betroffenen Familien, die mit einer derartigen Fragestellung in die humangenetische Sprechstunde kommen. Es gibt internationale Richtlinien, nach denen die Beratungen bzw. deren Ablauf vorgenommen wird. Die Berater nehmen nach der allgemeinen Information zum Krankheitsbild und der Frage nach den Bedürfnissen, Anforderungen und Erwartungen der Ratsuchenden an das Gespräch gegebenenfalls die eigene Krankheitsgeschichte sowie den Familienstammbaum des/der Ratsuchenden auf. Der ausführlichen Eingangsberatung für eine Risikoperson kann frühestens nach einem Monat (sofern zwischenzeitlich auch die psychologische Konfliktberatung erfolgt ist) die Blutabnahme für den Gen-Test in bezug auf die *Huntingtin*-Genmutation (s.u.) folgen. Ein Termin für die Ergebnismitteilung wird allenfalls nach einem weiteren Monat durch den Ratsuchenden vereinbart. Die Risikoperson muss auch eine Vertrauensperson ihrer Wahl (Partner, Freund, Betreuer, Pfarrer, Hausarzt) in den gesamten Beratungsprozess einschließen. Alle Kontaktaufnahmen wie Terminvereinbarungen etc. gehen vom Ratsuchenden selbst aus.

13. DNA-Tests

Direkter DNA-Test

PCR

Gen, Exon

Wie wird der entsprechende Gentest durchgeführt? Das verantwortliche Erbmerkmal für den erblichen Veitstanz heißt *Huntingtin*. Es beherbergt etwa 14000 einzelne Bausteine. Bei Chorea Huntington findet sich immer eine Mutation in einem

definierten Abschnitt des *Huntingtin*-Gens. Diese Mutation kann technisch sehr einfach innerhalb von einigen Stunden nachgewiesen werden, wenn ein wenig Blut des Patienten oder der Risikoperson zur Verfügung steht. Vor jeder DNA-Diagnostik wird ganz klar differenziert zwischen Anlageträger und Patient. Der Patientenstatus wird nur vom Neurologen oder vom Nervenarzt bestimmt, der die Krankheitszeichen objektiviert.

Bisher bestehen aber praktisch keinerlei Möglichkeiten, an der Wurzel des Übels zu therapieren. Und das ist eine schwierige Situation, die auch in der antiken Tragödie bei Ödipus von Sophokles schon vorhergesehen und angesprochen wurde: »Was nützt es denn, wenn man dieses Wissen hat, aber eben nichts gegen die Ursache des Übels tun kann?«

In Bochum wurde 1993 ein Zentrum für den erblichen Veitstanz mit einer neurologischen Station sowie psychologischer und sozialpädagogischer Betreuung und Begleitung eingerichtet, das Huntington-Zentrum Nordrhein-Westfalen (HZ NRW). Mehr als 500 Familien wurden hier in den letzten acht

Jahren im Zusammenhang mit dieser Erkrankung beraten. Viele ratsuchende Risikopersonen haben keinerlei Krankheitszeichen; sie könnten gesund bzw. in einem vorsymptomatischen Stadium sein. Sie beanspruchen die vorhersagende, so genannte prädiktive Diagnostik, bevor die Krankheit sie ereilt. Sie wollen einfach im Sinne ihrer Lebensplanung oder Berufsfeldentscheidungen entscheiden: »Baue ich jetzt ein Häuschen oder nicht? Mache ich eine zusätzliche Weiterbildung oder schule ich lieber auf etwas ganz anderes um? Hab' ich nun diese (verdammte) Genmutation oder nicht?« In einigen Familien beschäftigen sich die Mitglieder seit vielen Jahren bzw. Generationen mit möglichen Risiken und dem Krankheitsbild und haben vielleicht intensive Erfahrungen in der Pflege und Begleitung Anverwandter und direkter Vorfahren. Ein seltener Sonderfall ist die Beratung und Diagnostik in der Schwangerschaft. Sofern von der Schwangeren eine Beendigung der Schwangerschaft in Betracht gezogen wird, ist natürlich keine Zeit, gesetzte Wochenfristen wie in der regulären prädiktiven DNA-Diagnostik zwangsläufig abzuwarten.

Warum hat sich diese eventuell als allzu zögerlich anzusprechende Herangehensweise bei der Vorhersagediagnostik von Chorea Huntington international ausnahmslos und vollkommen bewährt? Weil ziemlich genau die Hälfte des Beratungsklientels, welche sich als Einzelpersonen vorher absolut sicher waren, dass sie die Diagnostik haben müssen, im Laufe des Beratungsprozesses wieder umentschieden haben. Bei genauerer Betrachtung und beim vertieften Nachdenken über die Problematik des Wissens vom Genträgerstatus meinen diese Risikopersonen dann doch nicht mit dieser Schwarz-Weiß-Situation der diagnostischen Aussage klarzukommen – oder zumindest nicht für diesen Augenblick. Es könnten ja gut und gerne noch 20, 30 ja 40 Jahre ohne Beeinträchtigung, ohne ein einziges Krankheitszeichen vor ihnen liegen. Und sie haben dann immer dieses Damoklesschwert des sicheren Wissens um ihre genetische Belastung für die schwere Erkrankung über sich ...

DNA-Tests

- 2001: >1500 monogene Erkrankungen
- 2001: Humangenom-Sequenz komplett
- 200X: Volkskrankheiten (multifaktoriell)

14. Genetische Medizin



Derartige DNA-Tests wie für Chorea Huntington haben in der Folge dann natürlich eventuell auch ganz andere Konfliktpotentiale. Die Diagnose sagt etwas über die Anlage aus; der Arzt kann aber absolut nicht weisagen, wann die Krankheitszeichen anfangen und wie das Krankheitsbild in welcher zeitlichen Abfolge verlaufen wird. Klinisch werden sehr unterschied-

liche Verlaufsformen beobachtet. Die Klinikärzte verstehen erst jetzt anhand der sicheren molekulargenetischen Diagnostik die Vielfalt der klinischen Erscheinungsbilder. Das Ergebnis ist dabei dauerhaft und kann nicht mehr wegdiskutiert, nicht verdrängt oder im Sinne psychischer Verarbeitungsmechanismen verschoben werden. Eine weitere wichtige Konfliktmöglichkeit berührt das Recht auf Nichtwissen bei Dritten: Wenn ein junge Risikoperson sich entschieden hat und feststellt: »Mein Großvater hat erblichen Veitstanz gehabt, und ich möchte über meine Anlage Bescheid wissen. Meine Mutter hat damit nichts zu tun. Sie möchte nichts davon hören«. Damit ist ein Konflikt innerhalb der Familie vorprogrammiert. Denn, wenn wir dem jungen Mann sagen müssen, dass er Genträger ist, dann weiß die Mutter in der Folge auch, dass zwangsläufig mit 100 %iger Sicherheit Genträgerschaft bei ihr selbst besteht. Das ist ein Konfliktfall, dessen psychische Verarbeitung und deren fachliche Betreuung eventuell weit über die Kompetenz der genetischen Beratung hinausgeht. Die Entscheidung über Durchführen oder Unterlassen der DNA-Diagnostik kann im Kontext der Familie strittig bleiben. Natürlich wird der obligatorische, besonders geschulte Psychologe im Beraterteam den Motiven für die individuelle Haltung nachgehen, da er sich ganz spezifisch mit dem Krankheitsbild und seinen Implikationen befasst hat. Auch ein Sozialpädagoge sowie die erfahrenen Klinikärzte tragen zur spezifischen Konfliktbearbeitung bei, aber dennoch kann einem weiter bestehenden bzw. eskalierenden Konflikt dann nicht ausgewichen werden. Zusätzlich können dann natürlich auch die Selbsthilfegruppen mit ihrem breiten Erfahrungsschatz hinzugezogen werden. Diese Interessenvertretungen sind international und auch in Deutschland sehr gut organisiert.

Wenn man sich in einer derartigen Situation interdisziplinär und familienzentriert berät, ist es im Allgemeinen so, dass entweder eine familienzufällige Lösung für den Konflikt gefunden wird oder aber – wenn sich die Meinungen weiterhin diametral entgegenstehen – war es bisher in der Regel so, dass man dem Recht auf Wissen gegenüber dem Recht auf Nichtwissen Vorrang eingeräumt hat – wohlwissend um den möglicher-

weise dauerhaften Konflikt. Insbesondere wird die unausweichliche Situation dadurch akzentuiert, dass keine ursächlichen Behandlungsmöglichkeiten für Chorea Huntington verfügbar sind bzw. nicht einmal die Hoffnung darauf zeitlich in der Zukunft konkretisiert werden kann.

15. DNA-Diagnostik und Gentherapie bei Erbkrankheiten

Chorea Huntington ist eines der häufigeren erblichen Krankheitsbilder im engeren Sinn. Viele weitere erbliche Krankheitsbilder sind noch seltener bis sehr selten oder kommen gar nur in einer einzigen bekannten Familie vor. Von diesen bekannten eigentlichen Erbkrankheiten kann man heutzutage mehr als ein Viertel direkt mit DNA-Tests diagnostizieren. Man kann also den Finger sozusagen in die »genetische Wunde«, also die ursächliche Mutation, legen. In dieser an sich für viele Familien positiven Entwicklung hat natürlich das Human-Genomprojekt mit allen Erkenntnissen für die Diagnostik geholfen. Im Laufe der nächsten 5-10 Jahre wird die Grundlagenforschung zusätzliche Ergebnisse liefern, um auch in Bezug auf die viel häufigeren alltäglichen Volkskrankheiten suffiziente Gendiagnostik anbieten zu können. Derartige Gendiagnostik wird natürlich bei den multifaktoriell bedingten Volkskrankheiten keine besagten schwarz/weiß Ergebnisse liefern können. Aussagen sind zu erwarten wie: »Sie haben ein Risiko von 5,897 % im Laufe ihres Lebens an Rheumatoider Arthritis zu erkranken« oder »Sie haben ein 23-fach erhöhtes Risiko gegenüber der Normalbevölkerung, an Multipler Sklerose zu erkranken«. Im Augenblick erscheinen diese Entwicklungen als realistische zukünftige Möglichkeiten, über deren Relevanz für den Einzelnen jeweils weiter nachgedacht werden muss. Aber es gibt durchaus bereits heute Ratsuchende, die mit derartigen Anfragen in die genetische Beratungsstelle kommen, um auch zu Volkskrankheiten Auskünfte zu erhalten. Dabei üben normale Spielarten von mehreren oder vielen Erbmerkmalen (Genen) Einflüsse aus, und vor allem greifen sie in ungeheuer komplexer Art und Weise ineinander.

Die Entwicklungen in der Gentherapie hinken den Möglichkeiten der DNA-Tests weit hinterher, wohl mindestens 10 bis wahrscheinlich 20 Jahre. Gendiagnostik wird umfassend und zunehmend effizient verfügbar sein. Gentherapie wird dem Arzt andererseits Behandlungsmöglichkeiten eröffnen, die mit konventioneller (Medikamenten-)Behandlung unerreichbar sind. Insgesamt erscheint es möglich, das eben begonnene Zeitalter der genetischen Medizin zu erkennen. Aus industrieller Sicht hat die Anzahl der gentherapeutisch hergestellten Medikamente bereits erheblich zugenommen; Anfang 2001 sind es bereits bei 80 verschiedene Pharmaka. Es gibt Schätzungen, dass in 15 Jahren mindestens jedes 2. Medikament gentechnologisch hergestellt wird. Dann wird bei der Dimension der Umsätze der pharmazeutischen Industrie klar, welche wirtschaftliche

Bedeutung dieser Entwicklung beizumessen ist. Wo findet Gentherapie bisher statt? Hauptsächlich in Amerika und mit großem Abstand auch in Europa und Australien. Welche Erkrankungen werden behandelt? Erbkrankheiten im engeren Sinn sind bemerkenswerterweise nur ein ganz kleiner Sektor in diesem Komplex. Krebs und andere katastrophale Erkrankungen, für die sonst keine effizienten Therapieansätze zur Verfügung stehen, sind primäre Ansätze bzw. Zielvorgaben für Gentherapie.

16. Zur Genetik des Verhaltens

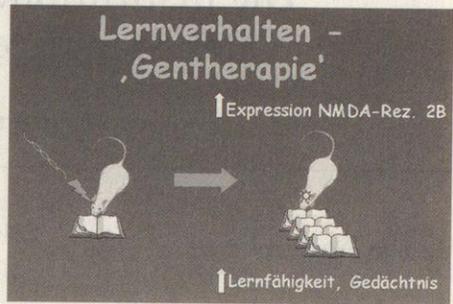


Bei dem oben erwähnten Wurm *C. elegans* treten in der Natur u. a. zwei verschiedene Ausprägungsformen oder Populationen hinsichtlich eines bestimmten Verhaltensmerkmals auf: Es gibt solche, die »dissozial fressen«, wie es die beteiligten Forscher verkürzt formuliert beschrieben haben. Da hat also jeder einzelne Wurm seinen eigenen Futterbrocken für sich allein. Und dann gibt es andere

Würmchen derselben Art, die gemeinsam am Futter bleiben. Gewiefte Genetiker haben dann die beiden Würmerpopulationen mit dem unterschiedlichen Verhaltensmuster miteinander gekreuzt. Erstaunlicherweise wird das Verhaltensmerkmal »dissoziales Fressen« gemäß den Regeln der Mendelgenetik weitergegeben. In der Folge konnte das verantwortliche Protein und ebenso das entsprechende Gen identifiziert werden, die den Unterschied zwischen den beiden Wurmpopulationen ausmacht. Betroffen ist ein anderweitig bereits bekanntes Molekül, ein bestimmter Rezeptor im Gehirn, eine »Andockstelle« für eine Art von Hormon. Der Unterschied zwischen den Wurmpopulationen betrifft einen einzigen genetischen Baustein der DNA. Diese Mutation führt dazu, dass in der Folge ein Eiweißbaustein unterschiedlich ist, und das ist auch der einzige Unterschied zwischen diesen sog. Verhaltensmutanten. Um wissenschaftlich korrekt zu beweisen, dass dieser einzige genetische Unterschied für das differentielle Sozialverhalten verantwortlich ist, transfert man das Gen der einen Wurmpopulation in die andere und stellt dann tatsächlich fest, dass auch solche als Verhalten definierbaren Merkmale eines Modellorganismus genetisch bedingt sein können. Hier herrscht eine sehr, sehr einfache Beziehung zwischen Erbe und einem Verhaltensmerkmal bei diesem Modellorganismus. Diese Beziehung ist eindimensional, und ein Austausch eines einzelnen Bausteins reicht zur Verhaltenskonversion aus. Bei Menschen dürfen wir davon ausgehen, dass diese Beziehungen etwas komplexer angelegt sein müssen.

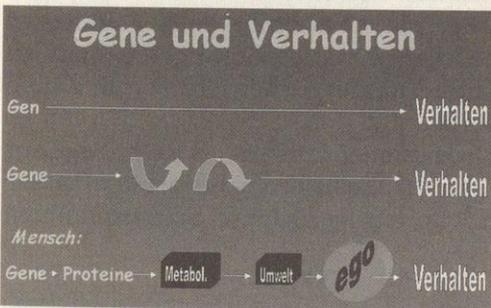
17. Lernverhalten – »Gentherapie«

Ein zweites Modellsystem erreicht eine höhere Stufe der Komplexität in den Verhaltensparametern: Es wird gefragt, wie man das Lernverhalten der Maus verbessern kann. Durch Genmanipulation kann man die zellständige Menge eines bestimmten Rezeptors im Gehirn der Maus vermehren. Das heißt, wenn normalerweise 2000 Kopien dieses



Proteins auf der Zelloberfläche sind, dann hat man bewirkt, dass nach dem Eingriff 5000 oder 10000 Kopien auf der Zelloberfläche zur Verfügung stehen. Die genetisch veränderten Mäuse sind tatsächlich zur Bewältigung größerer Lernleistungen befähigt, natürlich immer bezogen auf die typischen Leistungsmerkmalen dieser Nager.

18. Gene und Verhalten



Die Beziehungen zwischen bestimmten Genen und gegebenen Verhaltensmerkmalen des Menschen sind sicherlich insofern komplexer und komplizierter zu entschlüsseln. Darüber hinaus sind auch die entsprechenden Funktionsmoleküle noch völlig unbekannt. Das Zusammenspiel dieser Ei-

weiße im Stoffwechsel muss letztlich für alle funktionellen Analysen möglichst genau bekannt sein. Wenn z.B. eineiige Zwillinge in verschiedenen Umwelten aufwachsen, werden sie in spezifischen Situationen jeweils anders reagieren – verhaltensmäßig – als wenn sie in derselben Umwelt groß geworden sind. Letztlich gibt es beim Menschen immer noch eine Instanz, die man nun wirklich nicht reduktionistisch oder genetisch definieren kann, den freien Willen, der auf jeden Fall das menschliche Verhalten wesentlich mit beeinflusst.