

VERÖFFENTLICHUNG
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

GENETIK
IN
DER GEGENWART

AKADEMISCHE FESTREDE
DES REKTORS DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN
PROF. DR. PHIL. HERBERT LÜERS
IM AUDITORIUM MAXIMUM
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN
AM MITTWOCH DEM 4. DEZEMBER 1963

COLLOQUIUM VERLAG BERLIN

9498, 15

Gedruckt mit Unterstützung der
Ernst-Reuter-Gesellschaft
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e. V.

Der neue Rektor hat es bei seinem Amtsantritt leicht, er darf, unbeschwert von den Mühen der Vergangenheit und noch voller unge-trübter Hoffnungen für die Zukunft, der Festversammlung Einblick geben in seine eigene Wissenschaft, in seine eigene Forschungsarbeit.

Wäre ich Jurist, Mediziner oder Physiker, Vertreter also einer der altherwürdigen und breit vertretenen Wissenschaften, so könnte ich wohl sogleich *medias in res* gehen.

Ich bin aber Vertreter einer Wissenschaft, die *per definitionem* erst seit 1900 existiert und deren Namensgebung ein halbes Jahrzehnt später erfolgte: es ist *die Genetik*, die Wissenschaft von den Gesetzen und den materiellen Grundlagen des Vererbungsgeschehens und der Variabilität im Organismenreich. Sie ist damit ein Teilgebiet der Allgemeinen Biologie und zugleich ihr Mittelpunkt.

Dieses geringe Alter ist mit ein Grund, daß sich der Fernerstehende, ja sogar oftmals auch der Kollege einer Nachbarfakultät nur ein ungenaues Bild der Zielsetzungen wie der Ergebnisse machen kann. Das trifft aus einem weiteren Grunde insbesondere auf Deutschland zu. Obwohl deutsche Namen mit der Entstehungsgeschichte dieser Wissenschaft aufs engste verknüpft sind, obwohl wir bis zum Beginn der 30er Jahre eine führende Stellung innehatten, haben wir durch die Tragik der politischen Umstände mehrmals in unterschiedlichem Ausmaß bedeutende oder vielversprechende Namen verloren. Es begann nach 1933, als ganze Forschergruppen in die Emigration getrieben wurden und insbesondere in den USA neue Wirkungsstätten suchten und fanden. Nach 1945 wurde offenbar, daß von den Verbliebenen ein größerer Teil als in anderen Wissenschaften den Anfechtungen und Verlockungen des Systems erlegen war, eines Systems, das da vorgab, speziell die Genetik unter allen Wissenschaften besonders fördern zu wollen, und man wollte doch nur mißbräuchlich die eigene Irrlehre des Rassismus wissenschaftlich verbrämen. Gerade eine junge Wissenschaft mit einer im Vergleich geringen Zahl von Repräsentanten muß durch derartige Erschütterungen an die Grenze der Ausrottung gedrängt werden. Reziprok jedoch, im Ausland, besonders in den USA, konnte sich die Genetik nicht nur ungestört weiterentwickeln, sondern sie gelangte, über den Zeitraum eines Menschenalters, unterstützt von den deutschen Emigranten und ihren dortigen Schülern, zu kaum erhofften Höhepunkten. Die Zahl der Nobelpreisträger unseres Fachgebietes nach 1945 in den USA, nämlich sieben, ist ein eindeutiges Zeichen.

Daß wir im Nachkriegsdeutschland überhaupt noch oder wieder Genetik betreiben, geht auf die Initiative einiger weniger Männer und

kleinster Gruppen zurück. In unserer Stadt, an dieser Stelle hier im Auditorium maximum der Freien Universität und vor diesem Gremium muß ich des Mannes gedenken, der, die Gefahr und das Gebot erkennend, mit seiner rastlosen Initiative das erste Institut für Genetik nach dem Kriege an einer deutschen Universität begründete, des Mannes, dessen Nachfolger zu sein ich die Ehre habe, und der heute, von Heidelberg gekommen, unter uns ist: *Hans Nachtsheim*.

Damit wurde auch an anderen deutschen Universitäten eine Anzahl von Neugründungen eingeleitet, deren Reihe glücklicherweise noch nicht abgeschlossen ist.

Aber nun kommt das Überraschende: ein neuerlicher Sog zieht, seit den 50er Jahren, aus der jungen Generation abermals weitere Kräfte nach den USA. Nachdem junge Doktoren dort ein oder zwei Jahre mittels eines Stipendiums arbeiten konnten, bleiben sie entweder oder kehren doch später wieder dorthin zurück, an Institute, die vielfach größer und unvergleichlich besser ausgestattet sind, an Institute, deren Struktur das Wirken von Arbeitsteams ermöglicht, mit Angehörigen auch aus den Nachbardisziplinen und -fakultäten, denn die Genetik ist ja eine „Brückenwissenschaft“, wie *Nachtsheim* in einer Schrift ausführlich dargelegt hat. Sie verbindet durch ihre Aufgaben und Fragestellungen spezielle Bereiche der biologischen Wissenschaften, der Chemie, Biochemie, Physik und Medizin miteinander. Bei dem Abzug dieser jungen Leute muß noch bedacht werden, daß auch jetzt die Zahl der Nachwuchskräfte bei uns gering ist, nicht nur wegen der räumlichen Enge der meisten Institute, sondern auch wegen der Studien- und Prüfungsordnungen, in die das Fach nur sehr bescheiden Eingang gefunden hat und daher nur einem kleinen — wenn auch besonders interessierten — Teil der Studenten bekannt wird.

Die ungenügenden Ausbildungsmöglichkeiten für Studenten in Genetik werden speziell im Hinblick auf das Medizinstudium auch außerhalb Deutschlands durch eine Denkschrift der WHO mit ihren Nachteilen gekennzeichnet. Zugleich werden darin ausführliche Reformvorschläge unterbreitet. Es handelt sich um den 1962 erschienenen 1. Bericht eines Experten-Komitees, dessen Mitglieder aus sieben verschiedenen Ländern kommen.

Somit ergibt sich für mich die Notwendigkeit, zunächst diese Wissenschaft vorzustellen. Auf die kürzeste und prägnanteste Weise läßt sich diese Vorstellung vollziehen, so glaube ich, wenn ich eine Auslese der wichtigsten Ergebnisse der jüngeren Zeit vorlege unter Zurückstellung der Beweismittel und des methodischen Weges. Auf sie soll erst bei den eigenen Forschungsarbeiten Bezug genommen werden.

Der Präsident der Amerikanischen Gesellschaft für Humangenetik, *Fraser*, sprach im vorigen Jahre bei einer Kongreßöffnung von dem „present heyday of genetics“, dem Höhepunkt, von der „aura of glamour“, die diese Wissenschaft umgibt, von Ergebnissen, „die ans Magische grenzen“. Gemeint sind damit die jüngsten Fortschritte in der Bearbeitung der drei Grundprobleme der Genetik:

1. die Wirkungsweise der Erbfaktoren im zellulären und interzellulären Bereich,
2. die chemische Natur und Struktur der Erbfaktoren und ihre Fähigkeit der Selbstvermehrung,
3. die Veränderlichkeit, d.h. die Mutabilität des Erbsubstrats.

Mit dieser Aufzählung ist zugleich die Disposition meiner Ausführungen gegeben, bei denen ich mich im 3. Teil auf Arbeiten in meinem Institut konzentrieren muß. Dabei wird es sich um tierexperimentelle Untersuchungen handeln und um Chromosomenuntersuchungen am Menschen auf dem Gebiet der medizinischen Genetik.

Nach dem endgültigen Durchbruch der *Chromosomentheorie der Vererbung* in ihrer allgemeinen Fassung, daß nämlich die Erbfaktoren oder Gene materiell und in linearer Anordnung an die Chromosomen im Zellkern gebunden sind, erlebte ich die letzte Phase des speziellen Ausbaus dieser Theorie als Student selbst mit in der ersten Hälfte der 30er Jahre. In alle Lehrbücher ist der klassische Versuch von *C. Stern* (1931) eingegangen, den er im KWI für Biologie hier in der Boltzmannstraße durchgeführt hatte. In ihm wies er endgültig nach, daß der aus Kreuzungsexperimenten bekannte Faktorenaustausch seine Ursache hat in einem materiellen Austausch von Chromosomenstücken zwischen homologen väterlichen und mütterlichen Chromosomen. *Stern* gehört zu jenen Forschern, die nach 1933 in die USA emigrierten.

Ebenso sensationell und auch aus der Boltzmannstraße mit hervorgegangen, wirkte zwei Jahre darauf (1933) die Entdeckung der strukturell hochdifferenzierten *Riesenchromosomen* bei den Angehörigen einer Insektenordnung, zu der auch das genetische Experimentalobjekt *Drosophila* gehört. Man erkannte und nutzte die Möglichkeit, mit dem Mikroskop noch tiefer in die Vererbungssubstanz einzudringen, bis nahezu in den Bereich des einzelnen Gens. Wenn auch für das Ziel seiner Strukturanalyse hier eine Grenze gesetzt blieb, bisher selbst bei der Anwendung des Elektronenmikroskops, so hat doch das Material der Riesenchromosomen auf überraschend neue Weise, und zwar erst im letzten Jahrzehnt, Wege eröffnet für die Analyse der physiologischen Genaktivitäten. Damit kann jetzt dieser Chromosomentyp in die erste Fragestellung einbezogen werden, die den Genetiker be-

schäftigt, seit man von Genen spricht: *die Frage nach der Wirkungsweise der Erbfaktoren.*

Das Auftreten und das Verschwinden spezifischer Strukturauflockerungen und Aufblähungen an einzelnen, morphologisch definierten Stellen dieser Riesenchromosomen während der Individualentwicklung und unterschiedlich in verschiedenen Geweben sind als sichtbare Zeichen wechselnder Aktivitäten einzelner Gene erkannt worden. Die Injektionsversuche mit dem von *Butenandt* und *Karlson* isolierten Metamorphose-Hormon „Ecdyson“ brachten eine elegante experimentelle Bestätigung. Es erfüllte sich die Erwartung, daß mit einer hormonal induzierten Beschleunigung des Entwicklungsablaufs der spezifische Ablauf der chromosomalen Strukturveränderungen synchron beschleunigt wird. Mittels des Verfahrens der radioaktiven Markierung konnte zudem erkannt werden, daß die strukturell so veränderten Genbereiche Stellen einer erhöhten RNS-Synthese sind. Auf die Bedeutung dieser Nukleinsäure, wie auch der DNS wird später noch eingegangen. Hier sollte gezeigt werden, daß uns das letzte Jahrzehnt die Aufdeckung von Funktionsstrukturen der Chromosomen und ihre Zuordnung zu bestimmten morphogenetischen Prozessen gebracht hat. Wir stehen mit diesen cytogenetisch-physiologischen Untersuchungen an einem vielversprechenden Anfang.

Unabhängig von der Betrachtung des morphologischen Substrats der Chromosomen ist über die Physiologie der Genwirkungen von zwei Seiten ein entscheidender Fortschritt erzielt worden. Zuerst denke ich an jene Untersuchungen, die zur Aufklärung der wichtigsten gesteuerten biochemischen Prozesse bei der Pigmentbildung des Insektenauges führten, also von interzellulären Genwirkungen. Die Namen *Kühn* und *Butenandt* nenne ich stellvertretend für viele weitere, die seit Mitte der 30er Jahre über einen Zeitraum von etwa fünfzehn Jahren verknüpft sind mit der Analyse und Aufklärung der hier zugrundeliegenden Biosyntheseketten. Das entscheidende Ergebnis war die Gewinnung eines Modells der Genwirkung von allgemeiner Gültigkeit für die Entstehung von körperlichen Merkmalen und Eigenschaften. Danach werden unter dem Einfluß der Gene Enzyme gebildet, die in gestaffelter und vernetzter Wirkung die Umformung vorhandener Grundstoffe besorgen. Ich selbst war in vergleichend-genphysiologischen Arbeiten an einem Zweig dieser Forschungsrichtung bis zu meiner Einberufung beteiligt, in dem es galt, Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der genabhängigen Physiologie der Augenausfärbung bei nahe verwandten Arten zu erfassen.

Von einer anderen Gruppe von Forschern, zu der die Namen der



Funktionsstrukturen („puffs“) in einem Riesenchromosom von *Drosophila m.*

Nobelpreisträger des Jahres 1958 gehören, nämlich *Beadle*, *Tatum* und *Lederberg*, konnten die hier skizzierten Ergebnisse und Prozesse durch Untersuchungen an Mikroorganismen — an einem Schimmelpilz und an Bakterien — auch für die intrazellulären Genwirkungen als gültig und nach dem gleichen Schema verlaufend nachgewiesen werden. Insbesondere konnte die Annahme, daß jedes Gen die Produktion eines bestimmten Enzyms steuert, in den letzten zehn Jahren so weit erhärtet werden, daß die von *Beadle* aufgestellte *Ein-Gen-ein-Enzym-Hypothese* heute zu einem zuverlässigen Bestandteil unserer Kenntnis über die Wirkungsweise der Gene geworden ist.

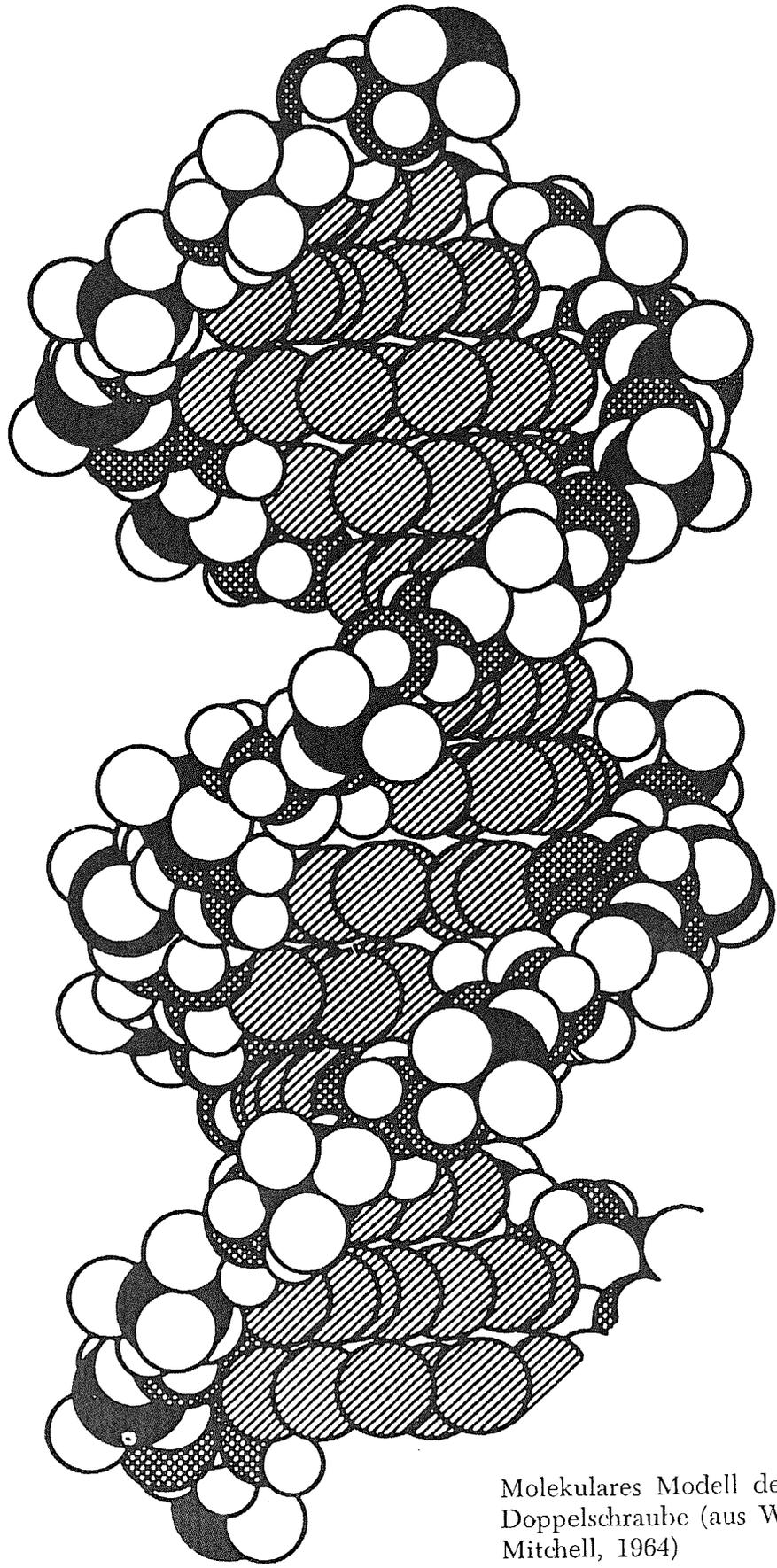
Die Mikroorganismen sind es auch, die uns in der 2. Hauptfrage, nämlich nach der *chemischen Natur und Struktur der Erbfaktoren*, einen gewaltigen Sprung nach vorn tun ließen. Jahrzehntlang hatte man gehofft, diese Frage einmal durch strahlengenetische Untersuchungen an Vielzellern klären zu können. Nachdem aber seit etwa fünfzehn Jahren immer deutlicher wurde, daß energiereiche Strahlen, wie etwa Röntgenstrahlen, nicht nur unmittelbar im Bereich des Gens angreifen, sondern auch über chemische Veränderungen in seiner Nachbarschaft sekundär seine Veränderung bedingen können, daß es also

direkte und indirekte Treffer gibt, mußte diese Hoffnung zurückgestellt werden. Neben vielen anderen Hinweisen auf solche indirekte Wirkungen, gibt es auch die aus unseren eigenen noch laufenden strahlengenetischen Untersuchungen an *Drosophila*. Wir konnten zeigen, daß Rassen, die sich in bestimmten physiologischen Eigenschaften voneinander unterscheiden, in einem bestimmten Stadium der Keimzellentwicklung unterschiedliche genetische Strahlenreaktionen zeigen bei Verabfolgung gleicher Dosen. Damit aber ist in diese Seite der Zielsetzung in der Strahlengenetik ein Unsicherheitsfaktor hineingekommen.

Seit langem wissen wir, daß der Teil der belebten Substanz, in dem sich die Erbfaktoren befinden, bei allen Organismen aus Nukleoproteiden besteht, Strukturen, die sich aus einer Eiweißkomponente und aus Nukleinsäuren zusammensetzen, und die im mikroskopischen Bereich durch die Chromosomen im Zellkern oder ihre Äquivalente repräsentiert werden. Bis vor 20 Jahren neigte man noch der Vermutung zu, daß die eigentliche Erbsubstanz in der Eiweißkomponente der Chromosomen zu suchen sei. Seit dieser Zeit aber haben sich die Beweise dafür, daß es die Nukleinsäuren sind, zur Gewißheit verdichtet. Von dieser insbesondere an Bakterien und Viren gewonnenen Erkenntnis ausgehend, konnte mit den gleichen Organismen der Einbruch in den molekularen Bereich vollzogen werden. Mit den Nobelpreisen 1959 und 1962 ist die *molekulare Genetik* als eigenständiger Bereich innerhalb der gesamten Genetik ausgewiesen.

Ihre Hauptergebnisse betreffen zum einen die chemische Struktur der Erbsubstanz, d. h. der Nukleinsäuren, sowie den Mechanismus ihrer Selbstvermehrung und zum anderen die spezifische Prägung der Zellproteine durch die Nukleinsäuren.

In aller gebotenen Kürze sei hier zusammengefaßt, daß es die schon erwähnte DNS, die Desoxyribonukleinsäure ist, die im gesamten Organismenreich, bis auf einige Viren, als Erbsubstanz erkannt wurde. Die Aufklärung ihrer Struktur in den letzten zehn Jahren gehört zu jenen Höhepunkten, die vorhin gemeint waren. Sie enthüllte sich als riesiges Kettenmolekül mit Längen bis zu $1/10$ mm und mit Molekulargewichten bis zu vielen Millionen, zusammengesetzt aus 2 korrespondierenden Strängen, die wendeltreppenartig oder schraubenförmig umeinander gewunden sind. Der Aufbau jedes Stranges ist periodisch und unperiodisch zugleich: in ständiger Wiederholung finden wir ein Gerüst aus Phosphorsäure und einer Zuckerkomponente, eben der Desoxyribose, 60 mal bis mehr als 100 000 mal gleichförmig aneinandergereiht. Unperiodisch eingebaut und jeweils an dem Zuckeranteil hängend, sind vier verschiedene organische Basen, nämlich die komplementären

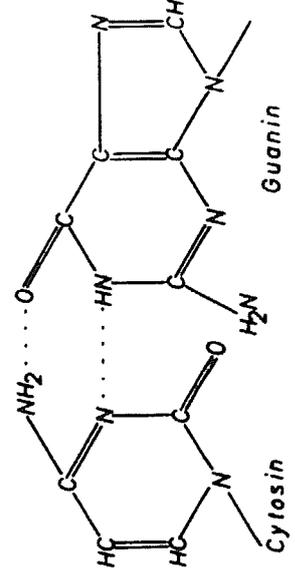
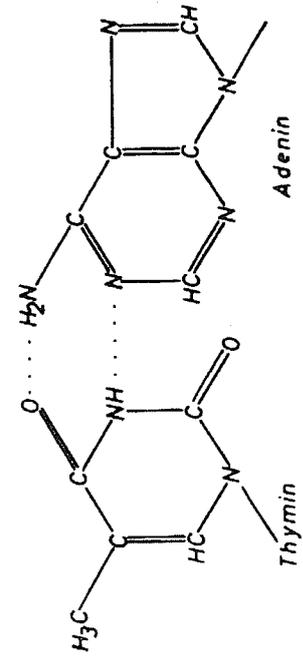
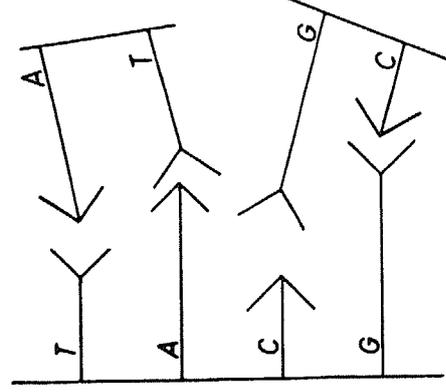
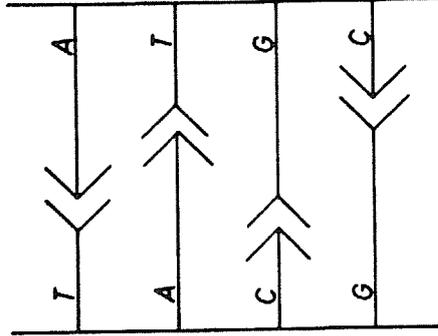
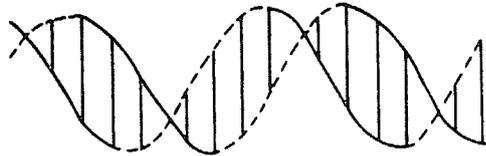


Molekulares Modell der DNS als Doppelschraube (aus Wagner und Mitchell, 1964)

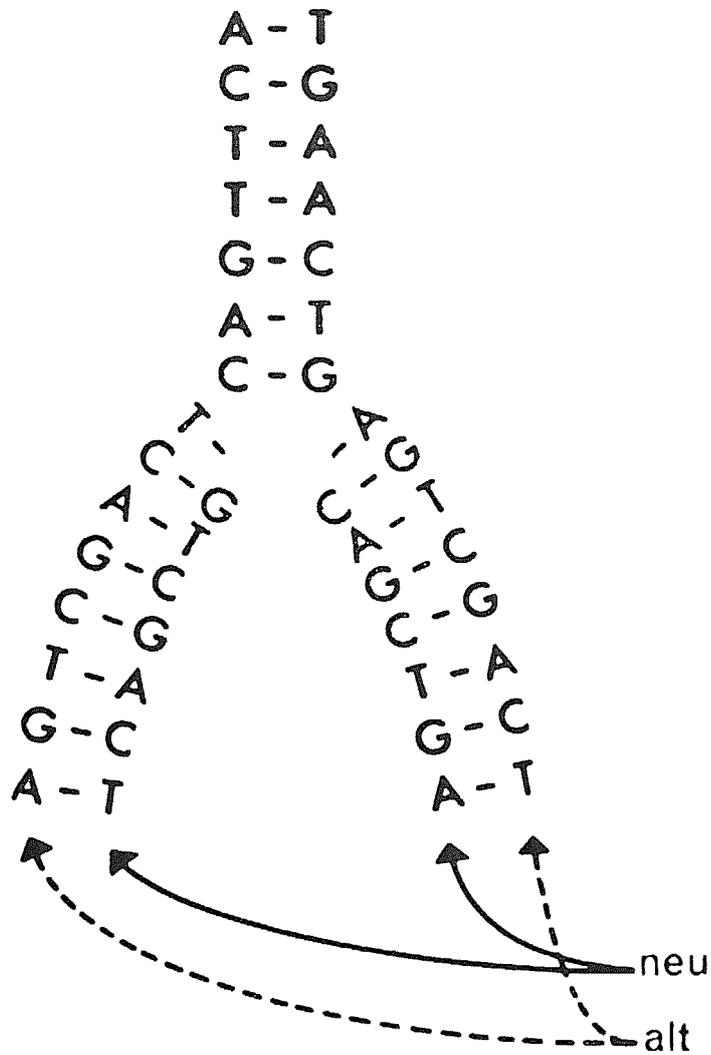
Paare Thymin und Adenin sowie Cytosin und Guanin. In dieser Paarung liegen sie sich, durch Wasserstoffbrücken miteinander verbunden, wie die Stufen einer Wendeltreppe in den beiden Strängen gegenüber, die dadurch zu komplementären Strängen werden. In der Aufeinanderfolge dieser Basen gibt es über die Länge des Moleküls keine Regelmäßigkeiten. Es besteht vielmehr eine im ganzen unübersehbare unperiodische Variabilität der Basenfolge sowohl innerhalb jedes einzelnen DNS-Moleküls wie auch zwischen verschiedenen Molekülen. Diese Aperiodizität in der Anordnung dieser vier Basen in der Erbsubstanz ist es, in der das Geheimnis und die Ursache der Mannigfaltigkeit aller genetisch bedingten Eigenschaften eines Organismus beschlossen liegt. Sie ist der Code, in dem — wie in einer Geheimschrift verschlüsselt — die astronomische Zahl aller verschiedenen Erbmerkmale aller Organismen dieser Erde, vom Bakterium über die Pflanzen und Tiere bis zum Menschen verborgen liegt. Mehr noch, jene weit größere Zahl andersartiger und ausgestorbener Organismen, die in den vorausgegangenen zwei bis drei Milliarden Jahren die Erde bevölkerte, wurde geprägt durch diesen Code in immer wieder anderen Basensequenzen. Und in ihm ist potentiell schon alles das vorhanden, was in neuer Mannigfaltigkeit einmal diese Erde bevölkern wird, bis ans Ende aller Tage. Das ist jener Bereich, in dem diese Wissenschaft „ans Magische grenzt“.

Die Teilungs- und Vermehrungsfähigkeit der lebenden Substanz von Zelle zu Zelle, von Generation zu Generation, auf der ja die Erhaltung des Lebens und seine Fortpflanzung beruhen, ist ebenfalls in dieser als *Watson-Crick-Modell* bezeichneten Doppelstrangnatur der DNS primär enthalten. Ihre Moleküle haben also nicht nur die Fähigkeit, die Eigenschaften der Organismen zu bestimmen, sondern auch die der *autoreduktiven Vermehrung*. Drei Replikationsmodelle wurden experimentell auch an in-vitro-Systemen geprüft und diskutiert. Heute kann es als nahezu gesichert gelten, daß sich der Doppelstrang aufspaltet in seine beiden Einzelstränge, von denen jeder für sich aus den Stoffen des umgebenden Mediums wiederum einen eigenen Tochterstrang mit komplementärer Basenfolge bildet. Dieser lagert sich ihm aus sterischen Gründen ebenso schraubenförmig an, wie es beim Eltern-doppelstrang war. So sind aus einem Molekül DNS deren zwei geworden, und beide haben untereinander einen identischen Aufbau, der zugleich dem ursprünglichen Elternmolekül entspricht, aus dem sie hervorgegangen sind.

Die erste Funktion dieses Code ist es, intrazellulär die Eiweiße, die Proteine, zu synthetisieren. Diese haben dann ihrerseits die weiteren



Schematische Darstellungen der DNS mit ihren Basenpaaren (aus Friedrich-Freksa, 1954)



Reduplikationsmechanismus des DNS-Doppelstranges (aus Cairns, 1963)

vitalen Funktionen zu übernehmen. Wir hörten schon, daß hierbei die Synthese von Enzymen im Vordergrund steht.

Die aperiodischen Sequenzen der vier verschiedenen Basen müssen die Eiweißmoleküle aufbauen, die ebenfalls aus langen aperiodischen Sequenzen verschiedener Aminosäuren bestehen. In diesen Polypeptidketten der Proteine sind aber in wechselnder Reihenfolge und Zahl etwa 20 verschiedene Aminosäuren miteinander verbunden. Hierbei erhebt sich die Frage nach dem formalen Modus der Übertragbarkeit genetischer Information von einem System mit nur vier verschiedenen Zeichen, den vier Basen, auf ein anderes System, das 20 verschiedene Zeichen hat, nämlich die 20 verschiedenen Aminosäuren. Ein Vergleich, der von *Crick* selbst stammt, erhellt das zugrundeliegende Prinzip schlagartig, nämlich der Vergleich mit dem Morsesystem, das sogar aus

nur drei Zeichen besteht: Punkt, Strich und Zwischenraum, gegenüber unserer Normalschrift, die etwa 24 verschiedene Elemente hat, nämlich die 24 verschiedenen Buchstaben. Bei sinnvoller Aneinanderreihung dieser 'Morsezeichen lassen sich durch dieses ebenfalls aperiodische und eindimensionale System alle Schriftsätze der Welt, von der Lyrik bis zur Prozeßakte aus allen Sprachen wiedergeben, einschließlich alles dessen, was in der Menschheitsgeschichte je geschrieben wurde. In diesem System ist zudem potentiell all das enthalten, was in Zukunft je geschrieben werden wird. Crick hat gesagt: „Wenn wir uns vorstellen, daß die Basenpaare den Zeichen des Morsesystems entsprechen, dann enthält eine einzelne Zelle des menschlichen Körpers genügend DNS, um 1000 Lehrbücher zu verschlüsseln.“

Der Bote für die *Übertragung der genetischen Information* von den Chromosomen, von den Genen in das Plasma der Zelle ist die Ribonukleinsäure, die RNS. Wir erwähnten sie bereits bei den Funktionsstrukturen der Riesenchromosomen. Ihr chemischer Aufbau entspricht in den Grundzügen dem der DNS mit geringfügigen Abwandlungen, zu denen auch gehört, daß sie nur als Einzelstrang existiert und nicht in Form einer Doppelhelix wie die DNS. Diese sogenannte „Boten“- oder „Messenger-RNS“ bildet an ihren Strängen ein Negativ, einen chemisch komplementären Abdruck der DNS-Moleküle des Kerns, wandert zu den Ribosomen, kleinsten Partikelchen im Plasma, lagert sich ihrer Oberfläche an und wirkt dort ihrerseits als Matrize für die Synthese der Eiweißmoleküle. Die erforderlichen Aminosäuren-Bestandteile werden aus dem Plasma durch eine andere RNS, die „Transfer-RNS“, zu diesen Ribosomen transportiert und dort entsprechend dem Code der Matrize in ihre linearen Positionen gebracht und verknüpft nach einem noch kaum bekannten Mechanismus. Es sei weiter nur erwähnt, daß nach den jüngsten Ergebnissen wahrscheinlich Sequenzen von jeweils drei aufeinanderfolgenden Basen als Kodierungseinheit wirken, die den Einbau einer spezifischen Aminosäure bestimmt. Die Entschlüsselung dieses Code ist zur Zeit Gegenstand lebhafter Tätigkeit in der molekularen Genetik.

Wir haben hier mehrfach gehört von der unübersehbaren Mannigfaltigkeit der Erbfaktoren, die durch ihren molekularen Aufbau den Charakter aller Lebewesen dieser Erde bestimmen. Diese Erbmannigfaltigkeit ist aber nicht von Anbeginn auf unserem Planeten, sie ist vielmehr geworden, in einem historischen Prozeß von zwei bis drei Milliarden Jahren. Wie sie geworden ist, das ist die Problemstellung eines ebenfalls jungen Zweiges der Genetik, den man Evolutionsgenetik nennt. Hier soll nicht auf den Gesamtkomplex dieses Forschungsgebietes ein-

gegangen werden, das auch zu unserem eigenen Arbeitsgebiet gehört. Vielmehr möchte ich entsprechend der Disposition dieses Vortrages ein Teilgebiet herausgreifen. Es ist die 3. Frage nach der Veränderlichkeit, d. h. der *Mutabilität des Erbsubstrats*.

Seit langem ist bekannt, daß es spontan auftretende, sprunghafte Veränderungen des Erbguts gibt. Das wußten schon die praktischen Tier- und Pflanzenzüchter, lange bevor es eine wissenschaftliche Genetik gab. Diese Mutabilität ist ja die Grundlage ihrer erfolgreichen Züchtungsarbeit seit prähistorischen Zeiten bei der Gewinnung neuer Sorten mit besseren Eigenschaften und höheren Erträgen. Diese Mutabilität ist auch die Grundlage des erdgeschichtlichen Evolutionsprozesses der Organismen.

Heute wissen wir durch die Mutationsforschung, daß es drei verschiedene Möglichkeiten gibt, nach denen sich das Erbgut verändern kann. Es sind

1. *die Genmutationen*. Sie treten auf als chemische Veränderungen der Erbsubstanz im molekularen Bereich, also in der DNS. Die Resultate der molekularen Genetik haben uns die Erkenntnis gebracht, daß der Ausfall einer einzigen Base bzw. eines einzigen Basenpaares oder seine Ersetzung durch ein anderes Basenpaar in dem DNS-Kettenmolekül genügt, den genetischen Code zu verändern. Falls eine solche Veränderung nicht letal wirkt, ist damit eine vitale Mutation entstanden. Sie verändert den Organismus, der sie trägt, in dem Merkmals- oder Eigenschaftsbereich, der zuvor unter dem Einfluß des unmutierten Gens stand. Diese Mutation wird nun nach dem so veränderten neuen Code weiter reproduziert. Ein solcher auch Punktmutation genannter Mutationstyp liegt, da er molekularer Natur ist, im submikroskopischen Bereich, d. h. wir können im Mikroskop an den Chromosomen keine Veränderung feststellen.

Die beiden anderen Mutationstypen aber sind mikroskopisch erfaßbar. Es sind

2. *die Chromosomenmutationen*, die auf Brüche innerhalb einzelner oder mehrerer Chromosomen zurückgehen. In ihrem Gefolge können Abschnitte des Erbmaterials völlig verloren werden oder in einer anderen als der ursprünglichen Reihenfolge wieder miteinander verheilen. Solche Ereignisse sind ebenfalls Ursache von erblichen Veränderungen im Erscheinungsbild der Organismen.

Schließlich besteht die Möglichkeit, daß sich die Zahl der Chromosomen verändert, ohne Beeinträchtigung ihrer Struktur. Es sind dies

3. *die Genommutationen*. Bei üblicherweise konstanter Anzahl der Chromosomen in allen Zellen aller Angehörigen einer Art kann während

der Zellteilung als seltene Ausnahme ein technischer Fehler unterlaufen, durch den eine Tochterzelle ein oder mehrere Chromosomen zu viel oder zu wenig erhält. Seit 1959 wissen wir, daß dieser aus der Experimentalgenetik bekannte Störmechanismus in der menschlichen Erbpäthologie die Ursache mehrerer Krankheitsbilder ist. Im Zusammenhang mit unseren eigenen Untersuchungen über den Menschen komme ich auf diesen Mutationstyp später zurück.

Zuvor möchte ich auf ein Gebiet aus der *experimentellen Mutationsforschung* zu sprechen kommen, das in unserem Institut bearbeitet wird. Wir wissen seit langem, daß es Agenzien gibt, durch die man künstlich das Erbgut verändern kann. Während spontan, d. h. natürlicherweise, das Mutieren ein äußerst seltenes Ereignis ist, kann durch mutagene Agenzien die natürliche Rate bis auf das Tausendfache gesteigert werden. Zu diesen Agenzien gehören die energiereichen Strahlen und eine große Zahl sehr heterogener chemischer Stoffe. Bei einer Anzahl von Verbindungen können wir heute auf Grund ihrer chemischen Konstitution ihre mutagene Wirksamkeit erkennen und vorausagen. Die wirksamsten unter ihnen sind insbesondere Stoffe mit Alkylierungseigenschaften, d. h. Verbindungen, die auf andere Moleküle eine Alkylgruppe übertragen können. Zu ihnen gehören die *Äthylenimine*, von denen viele in der modernen Krebstherapie, insbesondere bei Behandlung der Leukosen, eine hervorragende Rolle spielen. Wir haben eine größere Zahl von Verbindungen dieses Typs auf ihre Mutagenität geprüft in quantitativen Vergleichen ihrer Wirksamkeit bei Variation der chemischen Grundkörper und der Anzahl der an ihnen hängenden Äthyleniminogruppen. Wir prüften trifunktionelle, bifunktionelle und monofunktionelle Verbindungen sowie die Grundkörper selbst.

Methodisch verwendeten wir dafür das klassische Objekt der Genetik, die Taufliege *Drosophila*. Nach Applikation der Substanzen in verschiedenen Konzentrationen an männliche Testtiere durch Injektion oder per os wurden mittels eines Spezialstammes die Raten der im Geschlechts- oder X-Chromosom der männlichen Keimzellen induzierten Mutationen erfaßt, als repräsentativer Ausschnitt der Gesamtmutabilität. Die Untersuchung erstreckte sich dabei nicht nur auf das Mutationsgeschehen in den reifen Spermien, sondern auch auf zwei voraufgehende unreife Vorstadien; denn wir wissen, daß die verschiedenen Spermatogenesestadien unterschiedliche Sensibilitäten gegenüber mutagenen Agenzien haben können. Bei diesem Verfahren spricht man von der Aufstellung eines Brutmusters.

Die *Ergebnisse* sollen und können hier nicht in allen Perspektiven

wiedergegeben und diskutiert werden. Im folgenden will ich lediglich die Strukturformeln einer Anzahl dieser Verbindungen zeigen, ohne auf die Zahlenwerte der Testergebnisse im einzelnen einzugehen. Wir sehen zuerst zwei *trifunktionelle* Verbindungen, die unter den Handelsnamen Trenimon und TESPА (Thio-Tepa) bekannt sind. Bei der ersten ist ein Chinon der Grundkörper, bei der anderen eine Phosphorverbindung. Jede besitzt drei Äthyleniminogruppen ($\text{N}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2$). Darunter stehen als *bifunktionelle* Verbindungen zwei Chinone mit nur zwei Äthyleniminogruppen, mit und ohne weitere Seitenketten, das E 39 und das *Chinon I* (BAYER).

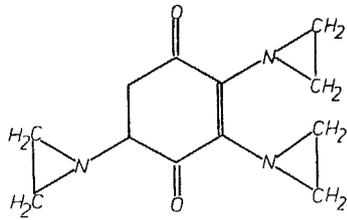
Als ein Kennzeichen der Ergebnisse soll hervorgehoben werden, daß jede dieser vier Verbindungen schon bei geringster Dosierung eine hohe mutagene Wirksamkeit hat. Sie entspricht bei dem Trenimon einer genetischen Röntgenstrahlenwirkung von etwa 6000 R. Weiter sei festgestellt, daß die trifunktionellen Verbindungen eine stärkere Wirksamkeit haben als die bifunktionellen.

Die folgenden Strukturformeln stellen *monofunktionelle* Verbindungen mit verschiedenen Grundkörpern nebeneinander. Auch sie wirken mutagen, jedoch sind sie wesentlich schwächer wirksam als die bifunktionellen. Am Ende steht der Grundkörper *para-Chinon*. Allein für sich ist er genetisch unwirksam, es ergibt sich für ihn die gleiche Mutationsrate, die man auch spontan, also natürlicherweise erhält.

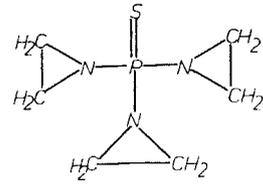
Die mutagene Unwirksamkeit weiterer Grundkörper ist in der nächsten Darstellung gezeigt. Wir sehen zuerst die Strukturformel des von uns ebenfalls geprüften TEM, einer Triazinverbindung mit drei Äthyleniminogruppen. Nach seiner Wirkungsstärke entspricht das TEM den anderen trifunktionellen Verbindungen. Zwei seiner Grundkörper aber, das Melamin und das Triazin, erweisen sich als völlig wirkungslos.

Es läßt sich daher kurz folgendes sagen: für die von uns untersuchten Äthylenimine gilt generell, daß sie starke mutagene Agenzien sind. Ihre mutagene Wirkung beruht auf dem Besitz von Äthyleniminogruppen. Unabhängig von der Art des Grundkörpers besteht ein klarer, statistisch gesicherter Wirkungsabfall von den tri- zu den monofunktionellen Verbindungen. Das gilt nicht nur für die Mutationsraten der reifen Spermien, sondern auch der beiden vorausgehenden Spermatogenesestadien, wie die Untersuchung der Brutmuster gezeigt hat. Die Grundkörper sind für sich allein wirkungslos. In den Äthylenimininen bleiben sie aber nicht völlig ohne Einfluß auf die Höhe der Mutationsraten. So hat z. B. unter den drei trifunktionellen Verbindungen das Trenimon mit dem Chinongrundkörper signifi-

trifunktionell

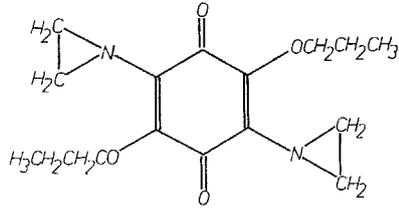


Tris-athylenimino-
benzochinon
(Trenimon)

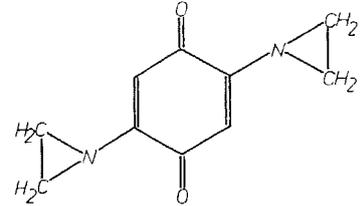


Tris-athylenimino
thiophosphoramid
(Thio-Tepa)

bifunktionell

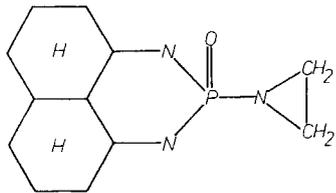


Di-n-propoxy-bis-athylenimino-
benzochinon
(E 39)

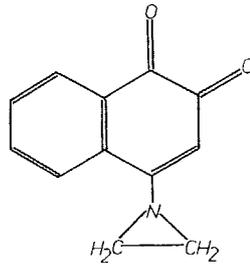


Bis-athylenimino-
benzochinon
(Chinon I)

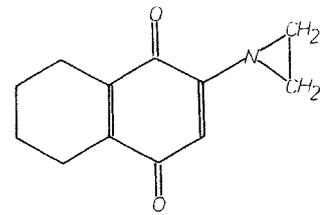
monofunktionell



Dipiperino-phosphorsäure-
athylenimin
(A 140)



Athylenimino-naphtochinon
(A 163)



Athylenimino-tetrahydro-
naphtochinon
(A 137)

Grundkörper

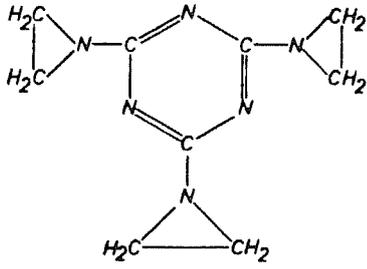
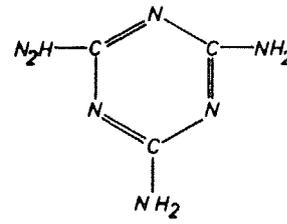
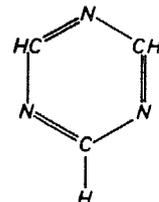


p-Chinon

Mutagene Äthylenimine

kant die stärkste Wirkung. Auch die Brutmuster unterscheiden sich in Abhängigkeit vom Grundkörper. Sie verlaufen innerhalb des gleichen Verbindungstyps nicht immer gleichsinnig, sondern auch unterschiedlich.

Weitere Kreuzungsanalysen und cytogenetische Untersuchungen der Riesenchromosomen an größeren Stichproben des mutierten Materials

| Verbindung | Strukturformel | Mutagenität |
|-------------------------------|---|-------------|
| Triäthylen- melamin TEM |  | +++++ |
| Melamin |  | — |
| Triazin |  | — |

Triäthylenmelamin (TEM) und seine Grundkörper

ergaben, daß diese Verbindungen sowohl Punktmutationen wie Chromosomenmutationen auslösen. Der erfassbare Anteil der letzteren war aber nur gering. Daraus kann die Annahme abgeleitet werden, daß diese Klasse von Verbindungen sowohl an der Nukleinsäurekomponente wie auch an der Eiweißkomponente des Erbmaterials angreift. Durch diese Untersuchungen ist nun auch illustriert, was ich vorhin meinte, als ich sagte, daß wir heute bei einigen chemischen Verbindungen aus ihrer chemischen Konstitution auf ihre mutagene Wirksamkeit schließen können.

Während es sich im bisherigen um tierexperimentelle Untersuchungen handelte, bei denen die Mutationsereignisse im Kreuzungsexperiment erfaßt wurden, wird im folgenden die cytologische Seite des Mutationsgeschehens im Vordergrund stehen. Es handelt sich um die *Chromosomenuntersuchungen am Menschen* auf dem Gebiet der medizinischen Genetik. Die Mutabilität des Erbgutes umfaßt ja — nach der eingangs gegebenen Einteilung — nicht nur die mikroskopisch nicht

mehr faßbaren Gen- und Punktmutationen, sondern auch die mikroskopisch erkennbaren Veränderungen der Chromosomen als Träger des Erbgutes. Diese Veränderungen können sich, wie wir hörten, auf die Struktur der Chromosomen oder auf ihre Zahl erstrecken. Hier werden wir es in der Hauptsache mit den Zahlenveränderungen zu tun haben, mit den sogenannten *Genommutationen*. Normalerweise haben alle Angehörigen einer Art in allen ihren Zellen die gleiche Chromosomen-Zahl. Der Mensch z. B. hat 46 Chromosomen, nämlich je 23 vom Vater und von der Mutter, zwei davon sind die beiden Geschlechtschromosomen: ein X- und ein Y-Chromosom beim Mann, zwei X-Chromosomen bei der Frau. Durch diese beiden alternativen Chromosomenkonstellationen wird über die Ausprägung des Geschlechts bei einem Keimling entschieden: männlich oder weiblich. Die übrigen 44 Chromosomen sind die sogenannten Autosomen, sie steuern Strukturen und Funktionen, die nicht die Sexualsphäre betreffen.

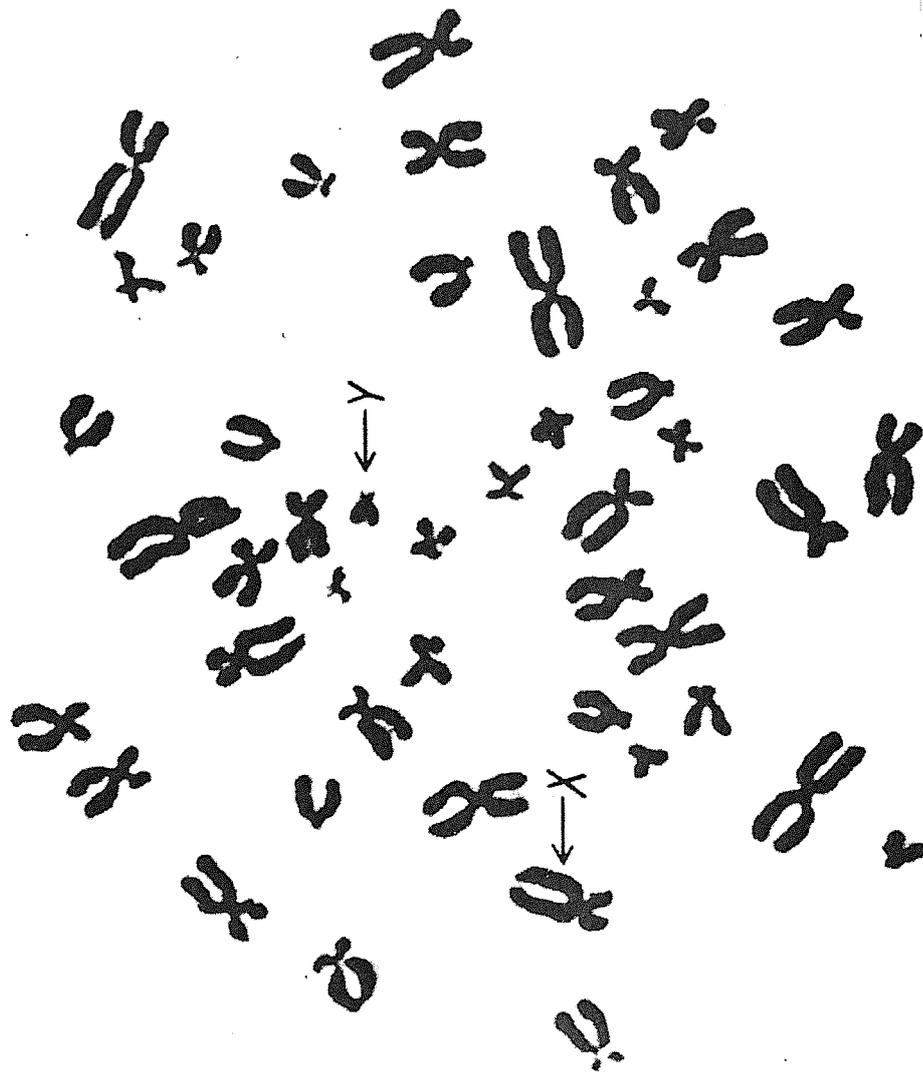
Die Arbeiten unseres Instituts beschäftigen sich mit den spontan auftretenden Zahlenveränderungen sowohl der Geschlechtschromosomen als auch der Autosomen. Unser Hauptarbeitsbereich heißt *Intersexualität*, d. h. unsere Patienten sind jene Menschen, die auf so eigentümliche Weise zwischen den Geschlechtern stehen, sei es nur in psychischer Hinsicht, sei es in grobmorphologischer Hinsicht. Ich möchte zunächst auf die psychologische Gruppe eingehen. Sie alle wissen von jenen Menschen, die das Liebesverlangen schicksalsmäßig nur zu den Angehörigen des eigenen Geschlechtes hinzieht. Ich meine die *Homosexuellen* beider Geschlechter. Bis vor wenigen Jahren haben einige Forscher aus theoretischen und statistischen Erwägungen angenommen, daß es sich bei den passiven, weiblich empfindenden männlichen Homosexuellen und entsprechend bei den aktiven, männlich empfindenden Lesbierinnen um sogenannte „Umwandlungsmännchen“ bzw. „Umwandlungsweibchen“ handeln könnte, wie sie bei gewissen einfachen Lebewesen gut bekannt sind. Es müßten, wenn das zutrifft, die Geschlechtschromosomen dieser Patienten im Gegensatz zu ihrem Körpergeschlecht stehen, d. h. die genannten Gruppen der männlichen Homosexuellen müßten weibliche Chromosomengarnituren und der Lesbierinnen männliche Chromosomengarnituren haben. Zu der Zeit, als diese Hypothese aufgestellt wurde, konnte man aber die Chromosomen des Menschen noch nicht mit Sicherheit beurteilen. Erst 1956 haben *Tjio* und *Levan* am Institut für Genetik in Lund die menschlichen Chromosomen zählbar und analysierbar gemacht mit Hilfe einer verfeinerten und komplizierten Technik, die sich auf Gewebekulturmethoden stützt.

Ich zeige dazu das Mikrofoto eines Präparates aus unserem Chromosomen-Laboratorium. Es gibt einen Blick in die chromosomale Intimstruktur eines normalen Mannes, es zeigt jene mikroskopisch kleinen Gebilde aus dem Zellkern, von denen unser körperliches und geistiges Wesen abhängt. (S. 23)

Wir haben nun solche Persönlichkeiten cytologisch untersucht. Es hat sich dabei herausgestellt, daß bei den Homosexuellen beider Geschlechter keine cytologischen Anomalien vorliegen, d. h. homosexuelle Männer haben die Chromosomen normaler Männer, lesbische Frauen haben die Chromosomen normaler Frauen. Diese Ergebnisse wurden in mehreren Ländern bestätigt. Hätten sie jene tiefgreifende körperliche Andersartigkeit aufgedeckt, die zunächst von einigen namhaften Wissenschaftlern vor der Chromosomenära angenommen wurde, so hätten vielleicht die entsprechenden Gesetzesparagrafen anders gefaßt werden müssen.

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei den *Transvestiten*. Es ist ja nicht so, wie es noch heute in manchen Lehrbüchern dargestellt wird, daß diese Menschen nur die unwiderstehliche Neigung haben, die Kleidung des anderen Geschlechtes zu tragen. Dahinter steht eine tiefgreifende Störung in der Persönlichkeitsstruktur. Sie empfinden sich auf tragische Weise als einen Irrtum der Natur, sie sind überzeugt, daß die männlichen Vertreter unter ihnen eine weibliche Seele im männlichen Körper haben und umgekehrt die weiblichen Vertreter eine männliche Seele im weiblichen Körper. Manchmal aber ist man doch selbst überrascht, wie diese Menschen in ihrem äußeren somatischen Habitus dem gewünschten Geschlecht gleichen können. Wir haben junge Männer in Frauenkleidern gesehen, die so weiblich in ihrer Haltung und ihrem Gehabe waren, daß sie nicht von schönen jungen Mädchen zu unterscheiden waren. Selbst ein so erfahrener Gynäkologe wie *v. Mikulicz-Radecki* meinte, daß hier Chromosomenanomalien zugrunde liegen müßten. Die Chromosomenuntersuchungen haben aber auch bei diesen Patienten gezeigt, daß keine Geschlechtsumkehr in dem erwähnten genetischen Sinne vorliegt. Wir müssen das Rätsel weiter als ungelöst betrachten.

Trotzdem aber gibt es eine echte Geschlechtsumkehr beim Menschen, und das Erstaunliche ist, daß es sich hierbei weder um Homosexuelle noch um Transvestiten handelt. Es gibt einige dem äußeren Phänotyp nach normale Männer mit männlichen Keimdrüsen, bei denen die Geschlechtschromosomenformel XX ist wie bei einer Frau. Die Regel bei diesem Syndrom, das ich hier im Auge habe, ist allerdings, daß neben den beiden weiblichen X-Chromosomen zusätzlich noch ein Y-Chromosom vorhanden ist, oder daß ein Gemisch von Zellen mit XX



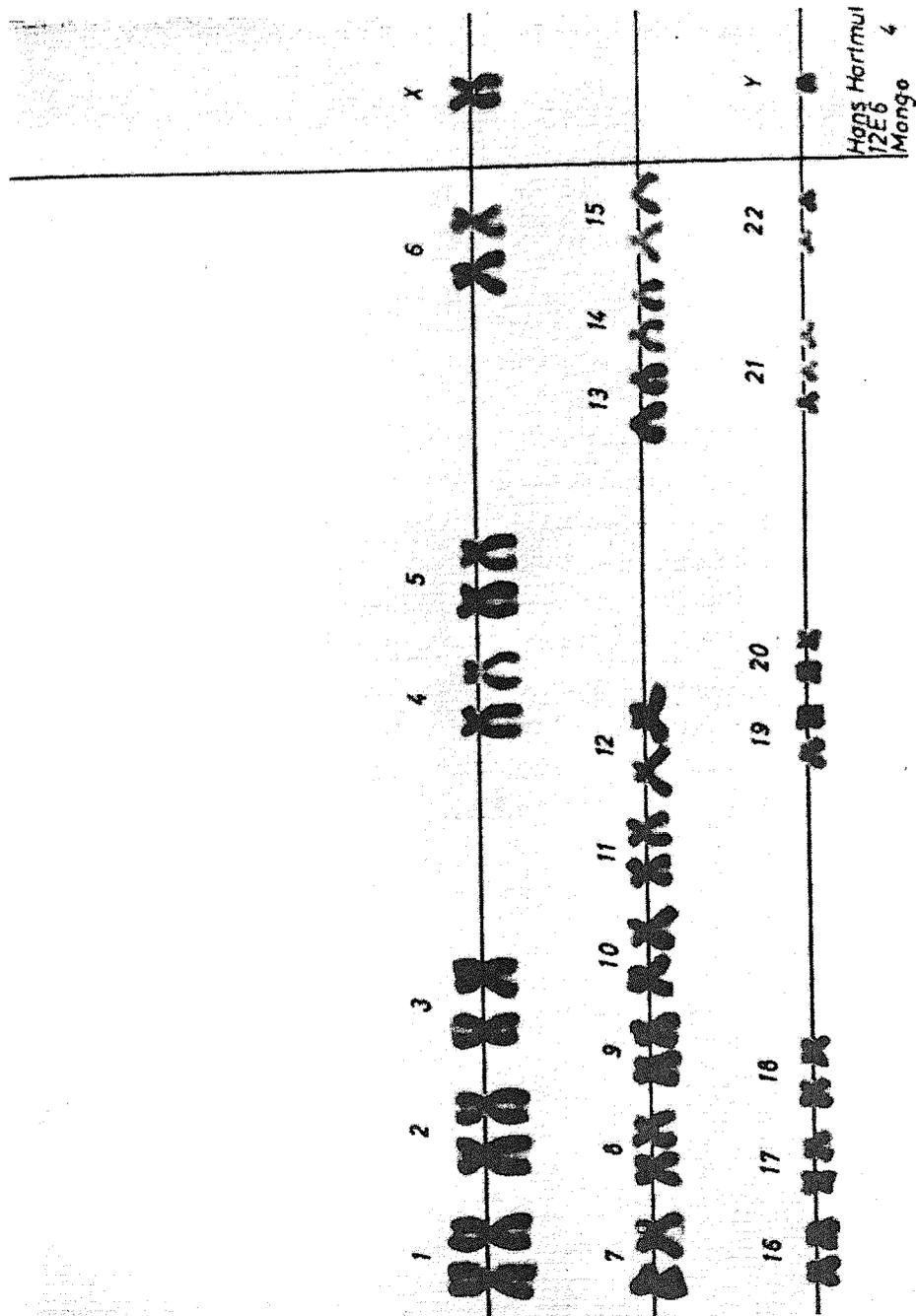
Chromosomenbestand (Karyotyp) eines normalen Mannes mit 22 Autosomenpaaren und dem Geschlechtschromosomenpaar XY (in natürlicher Ausbreitung im Präparat)

und XXY besteht, ein Mosaik, wie wir in der Fachsprache sagen. Es handelt sich aber nicht um Zwitter im medizinischen Sinne, vielmehr sind die Keimdrüsen und die anderen primären Geschlechtsmerkmale eindeutig männlich. Allerdings sind diese Patienten immer oder wenigstens in den meisten Fällen unfruchtbar. Manchmal fallen im allgemeinen Körperbau einige weibliche Merkmale auf, wie Frauenbrust und breite Hüften. Das Überraschende ist aber, daß das seelische Empfinden rein männlich ist, und auch in ihrem Triebleben sind sie

nicht ambivalent. Sie ahnen nichts von der Zwiespältigkeit ihrer Geschlechtschromosomen.

Anomalien der Geschlechtschromosomen können aber auch als Ursache des sogenannten echten Zwittertums und des Scheinzwittertums in Erscheinung treten. Ich möchte hier kurz über die erstaunliche Geschlechtschromosomen-Konstitution einer kleinen, 3½jährigen Patientin berichten (aus der Universitäts-Kinderklinik, Professor *Loeschke*). Das Kind war standesamtlich als Mädchen eingetragen und so erzogen. Allerdings waren bei ihr die äußeren Geschlechtsorgane nicht eindeutig weiblich (Klitorishypertrophie). Mittels eines kleinen operativen Eingriffs, den vor allem die Eltern gewünscht hatten und der von Professor *Lax* durchgeführt wurde, konnte äußerlich eine volle Verweiblichung erzielt werden. Was sagte aber die Chromosomenuntersuchung aus über die wahre Ursache der kleinen Mißbildung? Wir fanden ein bisher im Schrifttum einzig dastehendes Gemisch verschiedener Geschlechtschromosomen-Konstitutionen, ein Mosaik aus Zellen mit einem X und zwei Y oder mit zwei Y oder mit nur einem X allein oder mit zwei X und einem Y. Dieses Kind ist also im echten genetischen Sinne weder weiblich noch männlich, sondern ein inter-sex im wahrsten Sinne des Wortes. Wir können noch nichts über die künftige körperliche oder gar seelische Entwicklung sagen. Zur Zeit der Untersuchung war es ein aufgewecktes, lebhaftes und kräftiges Kind.

Derartige tiefgreifende Chromosomenstörungen dürften sehr selten sein. Relativ häufig sehen wir dagegen eine andere Störung, die bei Frauen im Fehlen des zweiten X-Chromosoms besteht. Diese Frauen haben also nur ein X, d. h. nur die halbe Dosis Weiblichkeitsrealisator, und in der Tat sind es körperlich unterentwickelte, unfruchtbare, in crotischer Hinsicht neutrale, kleinwüchsige Wesen mit einem Kinderkörper. Sie gehen auf stille und unauffällige Weise durchs Leben. Einige von ihnen, aber durchaus nicht alle, sind geistig leicht eingeschränkt, wie übrigens häufig auch die vorhin genannten Männer mit der Geschlechtschromosomenformel XXY. Es ist überhaupt auffällig, daß bei verschiedenartigen Chromosomenanomalien neben somatischen Beeinträchtigungen auch geistige Abschwächungen beobachtet werden. Ich komme jetzt zu den *Autosomenstörungen* und möchte nur kurz einiges sagen über das eindrucksvollste und am besten untersuchte Beispiel solcher Störungen. Sie alle haben schon von dem Krankheitsbild des *Mongolismus* gehört, und viele von Ihnen kennen wohl auch das eine oder andere Kind mit diesem sehr variablen Syndrom. Zu den Achsensymptomen gehören die an die mongolische Rasse erinnernde



Chromosomenbestand eines mongoloïden Knaben mit Trisomie des Chromosoms Nr. 21 (angeordnet nach dem Denver-Abkommen)

Gesichtsbildung und die geistige Einschränkung. Im Jahre 1959 haben französische Forscher gefunden, daß dem Zustandsbild das Vorhandensein eines zusätzlichen Chromosoms Nr. 21 zugrunde liegt. Wie man heute annimmt, entsteht auch diese Chromosomenanomalie in den meisten Fällen spontan, d.h. durch eine zufällige fehlerhafte Chromosomenverteilung bei der Bildung einer mütterlichen oder, seltener, väterlichen Keimzelle. Die Abbildung zeigt den typischen

Chromosomenbestand eines mongoloiden Kindes aus unserem Krankengut mit den drei Chromosomen Nr. 21 statt der normalerweise vorhandenen zwei.

Aus jüngsten Untersuchungen in anderen Laboratorien an den familiären Fällen, also an Familien mit mehr als einem Mongoloiden in der Sippe, wurde erkannt, daß es gesunde Überträger für das Leiden geben kann. Bei diesen Patienten liegt das zusätzliche Chromosom aber nicht frei im Zellkern, sondern es hängt angeheftet an einem anderen Chromosom. Wir sprechen bei einer solchen chromosomalen Störung von einer Translokation. Beim Translokations-Mongolismus, bei dem man dann bei einem der Eltern ebenfalls eine Translokation finden kann, ist größte Aufmerksamkeit geboten hinsichtlich der Familienberatung. Dies sind die Familien, in denen mehrere mongoloide Kinder befürchtet werden müssen. Auf der Grundlage der modernen Chromosomenanalyse leisten auch wir praktische Beiträge bei der Beratung der Eltern.*

Mit diesem abschließenden Einblick in die Mutationsforschung im Bereich der klinischen Genetik soll meine kurze Darstellung der Genetik der Gegenwart abgeschlossen sein. Die Frage nach der zukünftigen Entwicklung dieses Forschungszweiges liegt nahe. Implizite wurden für die einzelnen Arbeitsrichtungen die weiteren Aufgaben angedeutet. Allgemein läßt sich sagen: nachdem wir wissen, daß das Rätsel des Lebens von den Genen her, in der Analyse ihrer Wirkungsweise, ihrer Struktur und ihrer Mutabilität angehbar ist, dürfen wir noch große, vielleicht explosive Fortschritte erwarten, zunächst auf dem Gebiet der Grundlagenforschung. Aber die praktische Anwendung neuer Erkenntnisse läßt meist nicht lange auf sich warten. Wir wollen hoffen, daß das Wissen und die Macht die der Menschheit aus diesem Zweig der Biologie zufließen werden, ihr ganz zum Segen gereichen mögen.

* Ich möchte an dieser Stelle den hier nicht genannten Berliner Klinikern und frei praktizierenden Ärzten, die unsere Arbeit in verständnisvoller Weise unterstützt haben, meinen Dank aussprechen.

- Belitz, H. J.* (1957): Vergleichende Untersuchungen der Verteilung spontaner und durch Chinon I (Bayer G 4073) induzierter Mutationen über die genetische Karte des X-Chromosoms von *Drosophila melanogaster*. *Z. Vererbungslehre* 88, 434—442.
- Belitz, H. J.* (1959): Chromosomenfragmente, Minutes und sichtbare Mutationen bei *Drosophila* nach Behandlung mit Chinon I. (Bayer G 4073). *Z. Vererbungslehre* 90, 223—230.
- Fraser, F. C.* (1963): On being a medical geneticist. *Amer. J. hum. Genet.* 15, 1—10.
- Friedrich-Freksa, H.* (1961): Genetik und biochemische Genetik in den Instituten der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft und der Max-Planck-Gesellschaft. *Naturwiss.* 48, 10—22.
- Lüers, H.* (1953): Untersuchung über die Mutagenität des Triäthylenmelamin (TEM) an *Drosophila melanogaster*. *Arch. Geschwulstforsch.* 6, 77—83.
- Lüers, H.* (1955): Zur Frage der Erbschädigung durch tumortherapeutische Cytostatica. *Z. Krebsforsch.* 60, 528—535.
- Lüers, H.* (1956): Genetische Spätschäden nach Behandlung mit cytostatischen Stoffen. *Verh. 9. Österr. Ärztagung, Salzburg 1955*, 120—125.
- Lüers, H.* (1956): Chinon I und Sanamycin im Mutationsversuch. *Naturwiss.* 43, 206.
- Lüers, H.* (1959): The mutagenicity of triethylene thiophosphoramide (Thio-TEPA). *DIS* 33, 145.
- Lüers, H.* und *G. Röhrborn* (1961): Genetische Schäden durch Chemotherapeutika. *Wissen und Praxis*, H. 22, 23 S.
- Lüers, H.* und *G. Röhrborn* (1963): The mutagenic activity of ethyleneimino derivatives with different numbers of reactive groups. *Genetics Today. Proc. XI. Int. Congr.* 1, 64—65.
- Lüers, Th.* (1961): Zur Problematik der Chromosomen-Pathologie beim Menschen. *Z. menschl.-Vererb.- u. Konstit.-Lehre* 36, 130—156.
- Lüers, Th.* und *J. H. Schultz* (1957): Chromosomales Geschlecht und Sexualpsyche. *Ärztl. Wschr.* 12, 249—254.
- Lüers, Th.* und *E. Struck* (1962): Chromosomenkrankheiten. *Fortschr. Med.* 80, 511—516.
- Nachtsheim, H.* (1951): Ein halbes Jahrhundert Genetik. *Veröff. d. Freien Universität Berlin*, 17 S.
- Nachtsheim, H.* (1955): Die Genetik als Brückenwissenschaft. *Jahrb. 1954 der M. P. G.*, 153—177.
- Röhrborn, G.* (1959): Mutation tests with melamine and trimethylolmelamine. *DIS* 33, 156.
- Röhrborn, G.* (1960): Chemische Konstitution und mutagene Wirkung. Klassifizierungsversuch chemischer Mutagene. *Experientia* 16, 523—529.
- Röhrborn, G.* (1962): Chemische Konstitution und mutagene Wirkung. II. Triazinderivate. *Z. Vererbungslehre* 93, 1—6.
- WHO*, Technical Report N° 238 (1962): The teaching of Genetics in the undergraduate medical curriculum and in postgraduate training. First Report of the Expert Committee on Human Genetics WHO. Genève.