



Bremen, im Juli 2019

Gene Drives – Potenziale, Risiken, Besorgnisgründe

Ergebnisbericht des Pilot-Projekts 'GeneTip -
Genetische Innovationen als Auslöser für Phasenübergänge
in Populationsdynamiken von Tieren und Pflanzen'

gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung
Förderkennzeichen 01LC1724A

**Bernd Giese¹, Johannes L. Frieß¹, Merle Preu², Christoph Then³,
Carina R. Lalyer¹, Broder Breckling², Winfried Schröder² und Arnim
von Gleich (Projektleitung)⁴**

¹ Institut für Sicherheits- und Risikowissenschaften,
Universität für Bodenkultur (BOKU), Wien

² Universität Vechta, Fakultät 2 Natur- und Sozialwissenschaften,
Schwerpunkt Landschaftsökologie

³ Testbiotech e.V., Institut für unabhängige Folgenabschätzung
in der Biotechnologie, München

⁴ Fachgebiet Technikgestaltung und Technologieentwicklung,
Fachbereich Produktionstechnik, Universität Bremen

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Universität Bremen
Fachbereich 4 – Produktionstechnik
Fachgebiet 10 – Technik Gestaltung &
Technologie Entwicklung
Badgasteiner Str. 1
28359 Bremen



Universität Vechta
Fakultät 2 Natur- und Sozialwissenschaften
Schwerpunkt Landschaftsökologie
Driverstraße 22 Postfach 15 53
D - 49377 Vechta D - 49364 Vechta



Testbiotech e.V.
Institut für unabhängige Folgenabschätzung in
der Biotechnologie
Frohschammerstraße 14
D - 80807 München



Universität für Bodenkultur Wien

Universität für Bodenkultur (BOKU)
Institut für Sicherheits- und
Risikowissenschaften
Dänenstraße 4
A - 1190 Wien

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	9
Projektergebnisse.....	9
Aussagen zum konkreten Nutzen der Projektergebnisse	11
2. Technikcharakterisierung von SPAGE.....	12
Gene Drives	12
Theorie der Technikcharakterisierung	13
Vergleichende Technikcharakterisierung von SPAGE-Techniken.....	14
RIDL.....	14
X-Shredder.....	15
Killer Rescue	16
Medea.....	16
Underdominance.....	17
CRISPR/Cas Gene Drive.....	18
Schlussfolgerungen.....	19
Literatur	21
3. Gene Drives als Trigger für Kippunkt-Dynamiken	23
Die Relevanz von Kippunkten für das Verständnis der Auswirkungen der absichtlichen Freisetzung von selbstvermehrenden künstlichen genetischen Elementen (SPAGE)	23
Beispiele aus verschiedenen wissenschaftlichen Bereichen	27
Biosphärenökologie: Globaler Klimawandel	27
Feuerökologie.....	28
Populationsökologie: Ausbrüche und Epidemien	29
Gewässerökologie: Alternative stabile Zustände in flachen Seen und anderen Ökosystemen	29
Konzepte und Anwendungen in der dynamischen Theorie: Wichtige Formen von Phasenübergängen, bei denen Kippunkte Domänengrenzen markieren.	30
Waage und Wippe	30
Domino-Effekte: Iteration	31
Anregbare Medien.....	32
Perkolation	33
Schwellwert-Effekte und Phasenübergänge, Verzweigungen und Hopf-Bifurkation	34
Hysterese.....	36
Potentielle Kippunkte mit SPAGE-Beteiligung	37
Eine Hierarchie von Betrachtungsebenen: Wo SPAGE-bezogene Kippunkte auftreten können	37

Kippunkte auf molekularer und physiologischer Ebene	38
Kippunkte auf der Populationsebene.....	39
Kippunkte auf der Ebene der Ökosysteme.....	39
Kippunkte auf der Landschafts- und überregionalen Ebene.....	40
Kippunkte in einem evolutionären Kontext	40
Kippunktüberlegungen im Hinblick auf eine sozial-ökologische Dimension von SPAGE - das Zusammenwirken von natürlichen und sozialen Prozessen	41
Kippunkte bei der Technologie-Anwendung und bei Machbarkeitsüberlegungen	41
Kippunkte in der Risikobewertung und im Risikomanagement.....	41
Kippunkte bei der Regulierung und im Vollzug von Rechtsvorschriften.....	42
Kippunkte in der sozialen Akzeptanz	43
Diskursausblick	44
Literatur	45
4. Vulnerabilitätsanalyse potenziell betroffener Systeme	50
Die Vulnerabilitätsanalyse von Ökosystemen	50
Die Exposition	52
Die Sensitivität.....	55
Die Anpassungsfähigkeit	57
Die Ereignisbezogene Vulnerabilitätsanalyse (EVA).....	57
Potenzielle Gene Drive-induzierte Kippunkte	58
Die Strukturelle Vulnerabilitätsanalyse (SVA)	60
Resilienz von Ökosystemen	61
Regimewechsel und Resilienz.....	63
Zusammenfassung.....	64
Literatur	65
5. Fallstudie 1: Olivenfruchtfliege	70
Phänologie.....	70
Populationsdynamik.....	70
Paarungsverhalten.....	71
Umwelttoleranzen.....	71
Ausbreitungsdynamik.....	71
Genetische Variabilität und Genfluss	72
Interspezifische Beziehungen.....	72
Olivenanbau	73
Schadenspotenzial für den Olivenanbau.....	73
Möglichkeiten der Populationskontrolle.....	74

Potentielle Risiken in Hinblick auf Gene Drives.....	74
Fazit	75
Literatur	76
6. Fallstudie 2: Raps.....	81
Zielsetzung der Fallstudie Raps (<i>Brassica napus</i>).....	81
Raps – biologische und ökologische Charakteristiken	82
Potentielle Hybridisierungspartner	84
Nachweis unerwünschter Ausbreitung von transgenem Raps in verschiedenen Ländern.....	84
Kanada.....	85
USA.....	85
Japan.....	85
Australien	86
Europäische Union	86
Schweiz.....	86
Modellansätze für die Modellierung von Gene Drives.....	86
Modelleignung zur Darstellung von Gene Drive-Populationsdynamiken	87
Eignung und Voraussetzungen von Gene Drives bei Raps	88
Mögliche Einsatzzwecke von Gene Drives bei Raps.....	89
Gene Drives zur Ausschaltung von Herbizidresistenzen	90
CRISPR/Cas-basierte Ansätze	90
Blockierung von (Herbizid-)Resistenzen.....	90
Überschreiben mehrerer Herbizid-Resistenzen durch eine einzelne Resistenz	91
Selbstbegrenzende auch CRISPR/Cas basierende Ansätze	91
Gene Drives als Mittel in Anbau und Züchtung.....	92
Weibliche Unfruchtbarkeit.....	92
Andere Gene Drive Techniken neben CRISPR/Cas	93
Schlussfolgerung.....	94
Literatur	96
7. Modellkonzepte.....	101
Die Olivenfliege (<i>Bactrocera oleae</i>) als Modellorganismus	101
Gene Drives	102
Modellkonzepte	102
Stock-Flow Modell einer Olivenfliegen-Population.....	102
Stock-Flow-Modell eines Single-Locus Underdominance Gene Drives.....	105
Stock-Flow-Modell eines Medea Gene Drives	110

Deterministische differenzgleichungs-basierte Berechnung der Gene Drive Invasivität	113
Stochastisches Modell einer Olivenfliegenpopulation mit Gene Drive und Bottlenecks	114
Differentialgleichungsbasierte Modellierung einer Olivenfliegen-population mit einem Gene Drive	115
Individuen-basiertes Modell einer Olivenfliegenpopulation mit Gene Drive	117
Schlussfolgerung.....	119
Literatur	120
8. Sicherheitsstrategien und alternative Ansätze der Populationskontrolle	122
Die intrinsische Isolation	123
Molekulare Modifikationen von Gene Drives als Sicherheitsstrategie	124
Der „Split-Drive“	124
Der “Daisy Chain-Drive”	125
Begrenzung durch nachträgliche Freisetzungen	126
Begrenzung durch Abhängigkeit	126
Begrenzung durch genetische Instabilität.....	127
Alternative Ansätze zu synthetischen Gene Drives.....	127
Die Freisetzung von Insekten mit einem dominant-letalen Allel (Release of insects carrying a dominant lethal allele, RIDL)	127
Resistenz durch Transgene.....	128
Populationskontrolle durch Mutagenese: Die Sterile Insekten Technologie (SIT).....	128
Die Nutzung natürlicher Phänomene zur Populationskontrolle	128
Schlussfolgerung.....	129
Literatur	131
9. Risikobewertung von Gene Drive-Organismen und Ausschlusskriterien in Bezug auf mögliche Freisetzungen	134
Besondere Anforderungen an die Risikobewertung von Gene Drives.....	135
Bisherige Erfahrungen mit gentechnisch veränderten Organismen.....	136
Relevante Aspekte räumlich-zeitlicher Komplexität	138
‘Räumlich-zeitliche Komplexität’ als Ausschlusskriterium	140
Ausschlusskriterien bei der Regulierung von Chemikalien	140
Ausschlusskriterien bei der Zulassung von gentechnisch veränderten Organismen.....	141
Schlussfolgerungen.....	143
Literatur	144
10. Schritte zur Vorsorgeorientierten Risikogovernance von SPAGE-Technologien inklusive Gene Drives	146
Der Umgang mit Nicht-Wissen – Vorsorgeorientierte, prospektive Technikbewertung vs. Environmental Risk Assessment.....	149

Eingriffstiefe	155
Identifizierung von besonders besorgniserregenden Stoffen in REACH.....	156
Fazit	160
Literatur.....	163
11. Zusammenfassung.....	167
Literatur.....	170



Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Formales Systemstabilitätskonzept nach Schwegler 1981 und 1985.....	24
Abb. 2: Kippunkte im Klimasystem.	28
Abb. 3: Kippunkt-Dynamik am Beispiel der Wippe oder Waage.	31
Abb. 4: Kippunkt-Dynamik am Beispiel fallender Dominosteine.....	31
Abb. 5: Muster anregbarer Medien.	33
Abb. 6: Perkulationsmodelle in Dispersionsprozessen in heterogenen Medien.	34
Abb. 7: Bifurkationen treten in dynamischen Systemen als Folge einer Nichtlinearität auf.....	35
Abb. 8: Schema einer Hopf-Bifurkation	35
Abb. 9: Dreidimensionale Darstellung eines Hysterese-Effekts.....	36
Abb. 10: Hierarchieebenen in der Ökologie.....	38
Abb. 11: Kategorien und Kriterien einer ereignisbasierten Vulnerabilitätsanalyse (EVA) nach dem von Gößling-Reisemann et al. (2013) entwickelten Schema. Angepasst nach De Lange et al. (2010), Moro et al. (2018), Weißhuhn et al. (2018) und Mumby et al. (2014).	58
Abb. 12: Mögliche Kippunkte, die durch eine Populationsunterdrückung indiziert werden.	59
Abb. 13: Blühende Rapspflanzen (<i>Brassica napus</i>).....	81
Abb. 14: Stock-Flow-Modell einer Olivenfliegenpopulation.....	103
Abb. 15: Geschätzte Sterblichkeitsraten der verschiedenen Lebensstadien der Olivenfliegen auf der Insel Kreta.....	104
Abb. 16: Populationsdynamik des Wildtyps über eine simulierte Zeit von 60 Monaten.	104
Abb. 17: Modellstruktur des Stock-Flow-Modells zur Populationsdynamik eines Single-Locus Underdominance-Gene Drives.....	106
Abb. 18: Test-Szenario mit $W/W = 10$; Wachstum = 2; Mortalität = 1, Kapazitätslimit 10 Millionen. 107	
Abb. 19: Test-Szenario mit $W/W = 1.000$; Wachstum = 100 ; Mortalität = 1, Kapazitätslimit 10 Millionen.	107
Abb. 20: Test-Szenario mit $W/W = 1.000$; U/U = 1.000 ; Growth = 100; Mortality = 1, Kapazitätslimit 10 Millionen.....	108
Abb. 21: Test-Szenario mit $W/W = 1.000$; U/U = 1.300 ; Wachstum = 100; Mortalität = 1, Kapazitätslimit 10 Millionen.....	109

Abb. 22: Test-Szenario mit $W/W = 1,000$; $U/U = 1,400$; Wachstum = 100; Mortalität = 1, Kapazitätslimit 10 Millionen.....	109
Abb. 23: Modellstruktur des Stock-Flow-Modells zur Populationsdynamik eines Medea Gene Drives.	110
Abb. 24: Kontrolllauf: WT Weibchen = 500; WT Männchen = 500; Wachstum = 10; Mortalität = 1, Kapazitätslimit 10 Millionen.....	111
Abb. 25: Kontrolllauf: WT Weibchen = 500; WT Männchen = 500; Wachstum = 100 ; Mortalität = 1, Kapazitätslimit 10 Millionen.....	112
Abb. 26: WT Weibchen = 500; WT Männchen = 500; M/M Weibchen = 500 ; Wachstum = 100; Mortalität = 1, Kapazitätslimit 10 Millionen.....	112
Abb. 27: WT Weibchen = 500; WT Männchen = 500; M/M Weibchen = 5.000.000 ; M/M Männchen = 5.000.000 ; Wachstum = 100; Mortalität = 1, Kapazitätslimit 10 Millionen.	113
Abb. 28: Richtungsfelder mit Auftragung der Gene Drive Träger (Mg) über der Wildpopulation (W). Bei $FF < 0,5$ nähert sich die Zahl der Gene Drive Träger mit der Zeit Null, bei $FF > 0,5$ nähert sich die Wildpopulation und die Gene Drive Träger Null. Bei $FF = 0,5$ ergibt sich eine marginale Stabilität...	116
Abb. 29: Drei verschiedene Testläufe des individuenbasierten Modells mit jeweils identischer Parametrisierung.....	118

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der Modelle GeneSys und GeneTraMP	88
Tabelle 2: Vererbungs-Schema eines Medea Gene Drives	111
Tabelle 3: Einige neue Herausforderungen bei der Risikobewertung von Gene-Drive-Organismen im Vergleich zu gentechnisch veränderten Nutzpflanzen.....	136
Tabelle 4: Bestehende Erfahrungen mit gentechnisch veränderten Organismen mit besonderer Relevanz für die Risikobewertung von Gene-Drive-Organismen.....	137
Tabelle 5: Überblick über Fragestellungen, die für die Risikobewertung gentechnisch veränderter Gene-Drive-Organismen zur Beurteilung der räumlich-zeitlichen Komplexität besonders wichtig sind	139
Tabelle 6: Überblick über einige Kategorien zur Bewertung „räumlich-zeitlicher Kontrollierbarkeit“ (vertikale Leseweise)	142



1. Einleitung

Arnim von Gleich

„Self-propagating artificial genetic elements“ (SPAGE), darunter insbesondere Gene-Drives, markieren in mehrfacher Hinsicht eine neue Qualität der geplanten Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen. Es geht um gezielte Freisetzungen, weit über den Bereich konventioneller GV-Nutzpflanzen hinaus (z. B. zur Bekämpfung von Insekten als Krankheitsvektoren oder invasiver Arten). Die räumliche und zeitliche Ausbreitung von mit SPAGE ausgerüsteten Organismen wird enorm verstärkt durch die Überwindung der Restriktionen der Mendelschen Vererbung. Sie ist nicht ausschließlich gerichtet auf die Veränderung von Nutztieren und Pflanzen, sondern bezieht insbesondere Freilandpopulationen mit ein. Das Spektrum möglicher Einsatzziele beinhaltet unter anderem die Unterdrückung, wenn nicht gar (regionale) Ausrottung, von Wildpopulationen. Wenn nach der Freisetzung unvorhergesehene Probleme auftreten, kann kaum noch korrigierend eingegriffen werden (Nicht-Rückholbarkeit).

Mit Hilfe einer prospektiven und vorsorgeorientierten Technikbewertung wurden die Gefährdungs- und Expositionspotenziale, die von SPAGEs ausgehen, sowohl generell im Technologievergleich, als auch bezogen auf zwei Fallbeispiele untersucht. Neben der Technikbewertung von SPAGEs wurden Optionen zur Kontrolle von Gene Drives und mögliche Alternativen erarbeitet, in deren Rahmen auch deren Zuverlässigkeit und Leistungsfähigkeit eingeschätzt wurde. In zwei Fallstudien zu jeweils einer Tier- und Pflanzenart wurden verschiedene Ansätze zur Modellierung der Populationsdynamik von Gene Drives auf ihre spezifische Eignung und Aussagefähigkeit hin untersucht. Die Möglichkeit von Phasenübergängen und Kipp-Punkten wurde sowohl im qualitativen als auch im quantitativen Teil der Fallstudien erörtert. Die Bearbeitung des Fallbeispiels Olivenfliege (*Bactrocera oleae*) erfolgte in enger Kooperation mit wissenschaftlichen und praktischen Akteuren des Olivenanbaus in Griechenland und Spanien. Für das Fallbeispiel Raps (*Brassica napus*) konnte auf umfangreiches Material aus Vorarbeiten des Projektkonsortiums zurückgegriffen werden. Über die beiden speziellen Anwendungsfälle hinaus wurde ein Ansatz zur Vulnerabilitätsanalyse betroffener Ökosysteme erarbeitet.

Schließlich wurden die Möglichkeiten und Grenzen einer angemessenen Integration des Vorsorgeprinzips in die Risikoabschätzung, das Risikomanagement und die Risikoregulation von SPAGES auf nationaler und europäischer Ebene ausgelotet.

Projektergebnisse

SPAGEs stehen noch ganz am Anfang ihres Entwicklungsprozesses. Es geht derzeit eher um den Nachweis ihrer Realisierbarkeit („proof of concept“). Deshalb ist eine prospektive Technikbewertung angebracht, die in der Lage ist, mit dem enormen Ausmaß des Nicht-Wissens in dieser Phase angemessen umzugehen. Die vergleichende Bewertung verschiedener SPAGE-Technologien erfolgte mit Hilfe der Methode der Technikcharakterisierung und der Kriterien Eingriffstiefe, Eingriffsintensität, Verlässlichkeit und Korrigierbarkeit. Die Gefährdungspotenziale sind deutlich abhängig von den Einsatzzielen, bzw. von dem auf diese Ziele ausgerichteten „genetischen load“ der Gene-Drives. Für diese Bewertungen sind Einzelfallbetrachtungen nötig, wie sie in den beiden Fallbeispielen durchgeführt wurden. Mit Blick auf die Expositionspotenziale sieht dies anders aus. Hier sind – aufgrund der technologischen Verwandtschaft der SPAGEs – sowohl Verallgemeinerungen als auch vergleichsweise präzise Aussagen möglich (nicht zuletzt unterstützt durch getestete Modellverläufe).

Es lassen sich deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen SPAGE-Techniken herausarbeiten, insbesondere mit Blick auf die Exposition aber auch die Korrigier- bzw. Rückholbarkeit. Diese Differenzierungen wurden als Ausgangsbasis genommen für die Entwicklung von Maßnahmenoptionen in den Bereichen Technikwahl und Technikgestaltung. Wenn deutlich absehbar ist, dass überhaupt nicht mehr korrigierend eingegriffen werden kann, für den Fall, dass etwas schiefgeht, sollten restriktive Maßnahmen im Sinne des Vorsorgeprinzips schon vorab handlungsleitend herangezogen werden. Zum anderen wurden die Ergebnisse der Technikcharakterisierung aber auch zum Ausgangspunkt genommen für die Identifikation risikoärmerer Techniken, mit denen ggf. vergleichbare technische Ziele erreicht werden können.

In zwei Fallstudien wurden sowohl potenzieller Nutzen als auch potenzielle Risiken von Gene-Drive-Anwendungen bei Olivenfliegen und Raps untersucht. Daten zur Charakterisierung der Modellorganismen bildeten die Basis für Modellierungskonzepte. Es wurden deterministische, stochastische, populationsgenetische und Individuen-basierte Modelle bzw. Modellkonzepte erarbeitet, um verschiedene Aspekte abzubilden, die im Hinblick auf Gene Drive-Anwendungen wichtig werden können.

Die Unterdrückung der Populationsentwicklung steht bei den im Olivenanbau als Hauptschädling wesentlichen Olivenfliegen im Vordergrund. Unwägbarkeiten ergeben sich hinsichtlich der Ausbreitungsfähigkeit, der hohen Genfluss-Raten zwischen verschiedenen Populationen sowie insbesondere hinsichtlich regelmäßig im Winter auftretender Flaschenhalseffekte, die die genetische Variabilität zwischen Teilpopulationen erhöhen können. Dies wurde durch Simulationen bestätigt und mit Stakeholdern erörtert. Als Fazit kann festgehalten werden, dass die natürlicherweise auftretende Variabilität im Unterschied zu vergleichsweise homogeneren Laborbedingungen in erheblichem und leicht zu unterschätzendem Umfang zu Unsicherheiten insbesondere hinsichtlich der Folgenabschätzung von Freisetzungen führt.

Bei dem durch Allotetraploidisierung aus Kohl und Rüben entstandenen Raps ist die Risikolage besonders komplex. Es hat sich im Fall von Raps gezeigt, dass auch Nutzpflanzen kultivierungsunabhängige Wildbestände bilden können und Transgene dort persistieren. Außerdem ist zu mehreren verwandten Arten horizontaler Genfluss durch Hybridisierung möglich. Es ist erwiesen, dass im biologischen Umfeld ein weiteres Hybridisierungsnetzwerk besteht, das sowohl seltene und geschützte, als auch weit verbreitete (Unkraut)Arten einschließt.

Nutzenoptionen eines Gene-Drive-Einsatzes im Raps wären die Reduktion von Transgen-Introgressionen in wildlebenden Populationen oder, ökonomisch interessanter, das Verlangsamen der Pesticide-Treadmill. Allerdings wäre die Anwendung eines Raps-Gene Drives sehr kostspielig, kompliziert zu konstruieren, sehr schwierig zu beschränken und nahezu unmöglich zu überwachen. Von einer entsprechenden Anwendung sollte Abstand genommen werden. Darüber hinaus konnte eine Reihe von Problemen herausgearbeitet werden, die auch auftreten können, wenn andere Pflanzenarten als mögliche Zielorganismen für Gene Drives in Betracht gezogen werden.

Mit Blick auf die Möglichkeiten und Grenzen einer stärkeren Integration des Vorsorgeprinzips in die Governance von SPAGE konnte gezeigt werden, dass die derzeit insbesondere von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) praktizierte Umweltrisikobewertung (Environmental Risk Assessment, ERA) die Problematik eines Umgangs mit komplexen Systemen (Nichtlinearitäten) nach unserer Ansicht nicht angemessen berücksichtigt, aber durchaus wichtige Aspekte einer Gefährdungs- und Expositionsbeurteilung thematisiert. Was fehlt sind Vorgaben zur Gewichtung und integrierten Bewertung der Ergebnisse und eine klare Konsequenz für das vorsorgeorientierte Risikomanagement. Zur Lösung lohnt sich ein Blick auf die Chemikaliengesetzgebung nach REACH. Dort hat die Klassifizierung eines Stoffes als ‚besonders besorgniserregend‘ in der Risikobewertung unmittelbare

Konsequenzen für das Risikomanagement, nämlich ein Verwendungsverbot mit Ausnahmemöglichkeiten. Zudem wird schon eine extreme Exposition ausgehend von persistenten und bioakkumulativen Chemikalien als besonders besorgniserregend anerkannt. In Anlehnung an dieses Vorgehen könnte das Vorsorgeprinzip auch in die Governance der neuen Gentechniken integriert werden.

Aussagen zum konkreten Nutzen der Projektergebnisse

Die öffentliche Debatte über SPAGEs bzw. Gene Drives nimmt weiter an Intensität zu, ebenso wie die Debatte über planetare Grenzen und Kipp-Punkte¹. Dabei werden mittlerweile auch ‚novel entities‘ als zu berücksichtigende Belastungsform gelistet². Vorschläge zur Integration des Vorsorgeprinzips in die Governance der für die ‚novel entities‘ ursächlichen neuen Technologien sollten in dieser Situation auf fruchtbaren Boden fallen.

Die Methodenentwicklung im Bereich prospektiver Technikbewertung, insbesondere die weitere Operationalisierung der Technikcharakterisierung und ihrer Kriterien sowie im Bereich der Vulnerabilitätsanalyse die Weiterentwicklungen der Modellierung von Populationsdynamiken und raumzeitlichen Ausbreitungen stellen wichtige Beiträge dar für zukünftige Forschung und Politikberatung. Soweit die Datenlage es erlaubt, können die für die Vulnerabilität relevanten Faktoren in Modellierungen zur prospektiven Untersuchung potenziell betroffener Ökosysteme Anwendung finden, die auf den Ergebnissen der vorliegenden Pilotstudie aufbauen. Zudem wurden Vorschläge unterbreitet zur Erweiterung des verfügbaren Maßnahmenspektrums zur Umsetzung des Vorsorgeprinzips. Wobei neben den meist im Fokus stehenden restriktiven Maßnahmenoptionen insbesondere den nicht-restriktiven Ansätzen, dem vorsorgeorientierten Design und der Erarbeitung risikoarmer Entwicklungspfade, mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden sollte. Vorsorge und Innovation stünden dann nicht im Widerspruch zueinander.

¹ Vgl. Rockström et al. (2009) A safe operating space for humanity. Nature, Volume 461(24), S. 472-475

² Vgl. Steffen, W. et al. (2015) Planetary boundaries: Guiding human development on a changing planet. Science, Volume 347(6223)

2. Technikcharakterisierung von SPAGE

Johannes L. Frieß, Bernd Giese und Arnim von Gleich

Innovationen in der Gentechnik haben in den letzten Jahren eine Reihe von Technologien hervorgebracht, mit denen das Schicksal ganzer Wildtyp-Populationen beeinflusst werden kann. Diese Technologien beruhen auf der Verbreitung von synthetischen genetischen Elementen innerhalb einer Population von sexuell reproduzierenden Arten und stellen eine Art selbstpropagierende künstliche genetische Elemente (SPAGE) dar. Wenn ein SPAGE das Mendelsche Vererbungsmuster überwindet, und dadurch in der Lage ist, ein neues Merkmal in der gesamten Population zu verbreiten - auch wenn sie der natürlichen Selektion entgegen läuft -, wird von einem Gene Drive (GD) gesprochen. Wenn Organismen eine relativ kurze Generationszeit aufweisen, wie z.B. Insekten, dann könnte bereits nach wenigen Monaten ein großer Teil der Population die neue Eigenschaft exprimieren, die vom GD übertragen wurde. Insbesondere sehr invasive Gene Drives können ganzen Populationen Eigenschaften verleihen, die sich sonst nicht durchsetzen könnten.

Im Vergleich zu bisherigen Freisetzungen von genetisch veränderten Organismen (GVOs) kollidieren SPAGEs und vor allem Gene Drives mit dem Vorsorgeprinzip (Commission of the European Communities, 2000; European Environment Agency, 2002; *The Rio declaration on environment and development*, 1992; United Nations, 2000), da sie gezielt in wilden Populationen entlassen werden und im Falle hoch problematischer Wirkungen nicht mehr zurück geholt werden können. Anwendungen dieser neuen Qualität stellen einen Paradigmenwechsel im Umgang mit GMOs dar (vgl. Simon, Otto & Engelhard (2018)). Zumindest für die EU geht die derzeitige Regulierung der Freisetzung von GMOs davon aus, dass für bestimmte Zeiträume eine bestimmte Menge an GMOs in einer bestimmten Region freigesetzt wird. Nun entsteht jedoch eine Art Gentechnologie, deren grundlegendes Prinzip darin besteht, diese Grenzen zu überschreiten bis hin zur Transformation oder sogar Ausrottung von Wildpopulationen.

Gene Drives

Ein theoretisches Konzept für Gene Drives als Methode, um ein gewünschtes Gen oder einen Satz von Genen in eine Population zu treiben und deren Prävalenz zu erhöhen, wurde bereits 1960 von Craig et al. vorgeschlagen: "Die Massenfreesetzung von Männchen produzierenden Männchen könnte zur Populationskontrolle genutzt werden." (Craig et al., 1960). In diesen Jahren wurde die Ausbreitung chromosomaler Translokationen bereits als Möglichkeit der Populationskontrolle vorgeschlagen (Curtis, 1968; Serebrovskii, 1940). Hastings schlug vor, sogenannte "egoistische Gene" zu verwenden (Hastings, 1994), und eine praktische Implementierung wurde unter Verwendung des P-Elements für die Keimbahntransformation von *Drosophila melanogaster* untersucht (Carareto et al., 1997). Austin Burt schlug 2003 vor, Homing-Endonukleasen für die Konstruktion selbstreplizierender Gene Drives zu verwenden (Burt, 2003). Zitiert (und übersetzt) nach Noble et al.: „Mathematisch werden Gene Drives anfangs durch die Selektion [...] bevorzugt, wenn die Erbschaftsverzerrung des Drives ihre Fitnessseinbuße übersteigt.“ (Noble et al., 2018, p. 201). Einige Drives sichern ihre Verbreitung passiv ab, so dass nur Nachkommen, die die genetischen Informationen des Gene Drives tragen, überleben können oder fruchtbar sind. Akbari et al. bezeichnete diesen Mechanismus als "selektive embryonale Letalität" (Akbari et al., 2015a). Andere überwinden aktiv die Einschränkungen des Mendelschen Vererbungsmusters durch eine Verzerrung der Allelseggregation, d. h. durch eine Fragmentierung von Chromosomen, die beispielsweise zu einem veränderten Geschlechterverhältnis führt. Aktive Drives können auch ihre genetische Information zwischen homologen Chromosomen kopieren, was zu

homozygoten Nachkommen führt. Solche Ansätze wurden von Gantz und Bier (2015) als „aktive Genetik“ bezeichnet. Eine Anzahl schon natürlich vorkommender Vererbungsmechanismen besitzt diese bemerkenswerte Eigenschaft. 2006 bezeichneten (Sinkins and Gould, 2006) transponierbare Elemente, meiotische Gene Drives, Homing-Endonukleasen und Wolbachia als natürlich vorkommende Gene Drives.

Ein einmal freigesetztes GD kann aufgrund seines inhärent „invasiven“ Charakters als ein bedeutender Eingriff in Ökosysteme bezeichnet werden. Allerdings benötigt auch ein GD im Prinzip mehrere Generationen, um sich in einer Population zu etablieren.

Theorie der Technikcharakterisierung

Die Technikcharakterisierung ist eine der zentralen Methoden einer prospektiven Technikbewertung. Sie kann schon extrem früh im Innovationsprozess setzen, sobald die Ergebnisse von Forschung und Entwicklung, bzw. die Grundprinzipien der Technologie schon gut bekannt, mögliche Anwendungen und betroffene Systeme jedoch noch unklar sind. Da dies bei SPAGE-Technologien derzeit der Fall ist, ist dies ein vielversprechender Ansatz für eine frühzeitige Bewertung. Aufbauend auf seinen Ergebnissen können bei schwerwiegenden Bedenken Korrekturen bis hin zum Entwurf alternativer Entwicklungspfade einfacher und wesentlich kosteneffizienter realisiert werden, bevor umfangreiche Investitionen in Produkte und Produktionsanlagen getätigt werden. Die Technikcharakterisierung eröffnet somit Möglichkeiten zur Operationalisierung der Anforderungen des Vorsorgeprinzips. Ziel ist die frühzeitige Erkennung und Bewertung von Gefährdungs- und Expositionspotenzialen als ‚Gründe für große Besorgnis‘ sowie die Auslotung und Bewertung verschiedener Dimensionen und Formen fehlenden Wissens, die von Ungewissheiten bis zur absoluten Ahnungslosigkeit reichen können. Mit Hilfe der Technikcharakterisierung kann auch der Beitrag der in Frage stehenden Technologie zur Ausweitung des technischen Möglichkeitsraums vermittelt über extreme Wirkmächtigkeit und Reichweite erfasst werden und darüber auch die Ermöglichung unüberschaubaren Interaktionen in Raum und Zeit. Dies dürfte der einzige Ansatz sein, mit dem auch die Möglichkeit vollständiger Überraschungen in die Auslotung des Nicht-Wissens einbezogen werden kann, also auch Ereignisse, für die derzeit kein wissenschaftlich anerkanntes Wirkungsmodell existiert.

Bislang ist fraglich, ob SPAGEs nach der Freisetzung überhaupt rückholbar oder kontrollierbar sind. Aufgrund ihrer gezielten Ausbreitungsfähigkeit ist ein Kontrollverlust auch im Vergleich zu bisher erzeugten GVOs sehr wahrscheinlich. SPAGEs können als eine Technologie charakterisiert werden, die eine hohe Eingriffstiefe in die genetische Konfiguration von Organismen aufweist, was zu einer hohen technologischen Wirkmächtigkeit führt und einer hohen Reichweite mit Blick auf die Exposition. Aufgrund der erhöhten Fähigkeit zur Vermehrung und Ausbreitung in wilden Populationen muss mit einer besonders hohen Exposition dieser veränderten Organismen gegenüber Ökosystemen gerechnet werden. Diese enorme Dispersion und Exposition muss wiederum als hohe Eingriffstiefe in die Zielökosysteme bewertet werden. Was eventuell auch als Kontamination dieser Systeme betrachtet werden kann. Die zunehmende technologische Wirkmächtigkeit und Exposition führt zu einem proportional anwachsenden Ausmaß des Nicht-Wissens über mögliche Konsequenzen bis hin zur völligen Ahnungslosigkeit. Eine entsprechend erweiterte Risikobewertung (Gefährdungs- und Expositionsabschätzung) ist erforderlich, um das Ausmaß und die Tiefe dieses Nichtwissens auf die verschiedenen organisatorischen Ebenen von Biosystemen zu beziehen, die von SPAGEs betroffen sind. Auf diesem Wege wird die Technikcharakterisierung durch eine Vulnerabilitätsanalyse möglicherweise betroffener (Öko)Systeme ergänzt. Es stellt sich die Frage, inwiefern bereits Methoden und Modelle zur Verfügung stehen, um Gefährdungs- und Expositionspotenziale, die durch eine solche Verbreitung neuer Eigenschaften in ganzen Populationen und möglicherweise in verwandten Arten entstehen, angemessen zu untersuchen. Vor allem die Auswirkungen einer starken Populations-

Suppression bis zu ihrer Ausrottung sind wichtige und komplexe evolutionäre Veränderungen, die berücksichtigt werden müssen. Wichtige Fragen zu technologischen, ökologischen und ethischen Fragen werden in diesem Zusammenhang aufgeworfen

Vergleichende Technikcharakterisierung von SPAGE-Techniken

Die nachfolgende komparative Technikcharakterisierung teilt die verschiedenen SPAGE-Techniken nach Kriterien in verschiedene Qualitäten ein. Dabei ist wichtig zu verdeutlichen, dass eine Zuordnung zu einer niedrigeren Reichweite oder niedrigeren Intensität des Eingriffs immer nur im Vergleich zu anderen SPAGE-Techniken zu verstehen ist. Ein Vergleich mit anderen, insbesondere nicht-gentechnischen, Vererbungstechniken würde zu einem ganz anderen Ergebnis führen. Es handelt sich also um eine Binnendifferenzierung von Techniken, die allesamt durch eine hohe Eingriffstiefe geprägt sind.

RIDL

Reichweite von RIDL-Eingriffen:

Die „Release of Insects carrying a Dominant Lethal Gene-Technik basiert auf der Vererbung eines dominanten Gens, das die Nachkommen von Trägerorganismen in frühen Stadien abtötet. Dieses selbstlimitierende SPAGE stellt keinen Gene Drive dar. Die Reichweite wird als vergleichsweise gering beurteilt. RIDL existiert in einer Bi-sex- und einer Weibchen-spezifischen Variante. Bei letzterer werden nur die weiblichen Nachkommen abgetötet.

Intensität von RIDL-Eingriffen:

Unabhängig von der verwendeten RIDL-Variante erfordert die Technologie Massenfreisetzungen von gentechnisch veränderten Organismen. Es kam bereits zu Freisetzungsverhältnissen von bis zu 54: 1, bevor eine Verringerung der Wildpopulationen beobachtet wurde (Gene Watch UK, 2013, p. 201). Masse und Frequenz für eine erfolgreiche Anwendung und damit die Intensität des Eingriffs müssen daher als hoch eingestuft werden.

Zuverlässigkeit der Bi-Sex-RIDL-Technologie

Die Fehleranfälligkeit der RIDL-Technik ist im Vergleich zu anderen SPAGE-Techniken insgesamt gering. Aus den bereits durchgeführten Feldtests lassen sich dennoch die folgenden Fehleranfälligkeiten ableiten:

- Verringerte Fitness von im Labor aufgezogenen GVOs aufgrund von Inzucht (Kolonieeffekt)
- Reduzierte Paarungsfähigkeit der GVOs (Harris et al., 2011a)
- Selektion gegen die Fitnessseinbuße, die das dominante, letale Gen eindeutig mit sich bringt
- Der genetische bistabile Schalter, der für die Aufzucht der Fliegen im Labor erforderlich ist, benötigt das Antibiotikum Tetracyclin. Ist Tetracyclin im Zielökosystem vorhanden, wird der unterdrückende Effekt verringert und verzögert. In Laborversuchen waren z. B. 15% der Weibchen dank der Aufzucht auf Tetracyclin enthaltendem Katzenfutter lebensfähig (Rodriguez-Beltran, 2012)
- Toxizität des dominanten letalen Genprodukts (tTA) gegenüber Raubtieren. So wurden neurotoxische Schäden bei Mäusen nachgewiesen (Han et al., 2012)
- Ausbreitung in andere Populationen (was besonders wahrscheinlich ist in einer Population, die hauptsächlich aus fsRIDL-Männchen mit einem schwindenden Anteil an Weibchen besteht),
- Fehler in der Freisetzung:
versehentlich freigesetzte Wildtypen würde den unterdrückenden Effekt verringern und ,phänotypische Wildtypen, die nicht-funktionierende dominante letale Gene tragen, würden

die supprimierende Wirkung reduzieren und dauerhaft synthetische DNA in das Ökosystem einführen.

Möglichkeiten zur Schadensbegrenzung durch RIDL-Technologie:

Unabhängig von der verwendeten RIDL-Variante, ist die Freisetzung von Wildtypen die einzig realisierbare Option die ursprüngliche Population nach schädlichen Auswirkungen der RIDL-Technologie annäherungsweise wiederherzustellen. Da Bi-Sex-RIDL jedoch selbstlimitierend ist und fsRIDL-Organismen aus einer Population innerhalb einer Reihe von Generationen ausselektiert werden, kann der Schaden einer fehlgeschlagenen Freisetzung vermutlich durch die Resilienz der meisten ökologischen Systeme abgefangen werden, vorausgesetzt die Anwendung führt nicht zu einer vollständigen Ausrottung der Zielart oder anderer Teile des Nahrungsnetzes.

X-Shredder

Bei diesem Suppressions-Drive wird während der Gametogenese das X-Chromosom mittels Endonuklease-Aktivität zerschnitten. Dadurch kommt es nur zu Y-tragenden Spermien und zu einer Verzerrung des Geschlechterverhältnisses innerhalb der Population.

Reichweite von Y-linked X-Shredder-Eingriffen:

Der X-Shredder-Ansatz stellt potentiell einen sich selbst erhaltenden GD dar. Die Verzerrung des Geschlechterverhältnisses auf bis zu 95% Männchen (Galizi et al., 2014), würde zu einer starken Unterdrückung der Population führen. Darüber hinaus ist auf der Suche nach Weibchen die Migration zu anderen Populationen viel wahrscheinlicher in einer Population, die hauptsächlich aus Männchen besteht. Die technologische Reichweite der X-Shredder-Technik kann somit als hoch angesehen werden.

Intensität von Y-linked X-Shredder-Eingriffen:

Um eine schnelle Wirkung zu erzielen, erfordert der X-Shredder-Ansatz eine Massenfreisetzung von Männchen. Die notwendige Intensität des technologischen Inputs kann somit als hoch angesehen werden. Über mehrere Generationen hinweg könnte, abhängig von der Fitness des Gene Drive Organismus (GDO), bereits eine geringe Freisetzungsmenge ausreichen, um eine Population auszutauschen.

Zuverlässigkeit der Y-linked X-Shredder-Technik

In einer vorläufigen vergleichenden Bewertung von Gene Drives sind die wichtigsten Fehleranfälligkeiten:

- Verringerte Fitness von im Labor aufgezogenen GVOs aufgrund von Inzucht (Kolonieeffekt)
- Selektion gegen die Fitnessseinbuße
- Fehler bei der Freisetzung:
Wildtypen und phänotypische männliche Wildtypen, die das nicht funktionierende Konstrukt tragen (würden den unterdrückenden Effekt verringern)

Möglichkeiten zur Schadensbegrenzung der X-Shredder-Technologie:

Es besteht keine Möglichkeit eventuelle, durch eine Freisetzung von X-Shredder erzeugte, Schäden direkt zu beheben. Damit ist diese Technik unter Vorsorgegesichtspunkten sehr problematisch. Sie wurde entwickelt, um in die Ziel-Population einzudringen und sie tendenziell zu ersetzen, gefolgt von einer ihrer Unterdrückung aufgrund des Mangels an Weibchen. Sein niedriger Schwellenwert erschwert den Umgang mit Y-linked X-Shredder-Gene Drives zusätzlich.

Killer Rescue

Toxin- und Antidot-Gen liegen auf unterschiedlichen Chromosomen und werden entsprechend unabhängig vererbt. Das Toxin wird entsprechend ausselektiert werden, solange das Toxin in der Population prävalent ist birgt das an ein Cargo-Gen fusionierte Antidot einen Selektionsvorteil. Dieser Vorteil verschwindet aber sobald das Toxin in der Population nicht mehr vorkommt.

Reichweite von Killer-Rescue-Eingriffen:

Das Killer-Rescue-System ist von seiner Grundanlage her kein Suppressions-Gene Drive Mit Blick auf die technologische Reichweite ist Killer-Rescue aufgrund seiner nicht persistenten Qualität, seiner begrenzten Wahrscheinlichkeit der Kontamination anderer Populationen und der relativ hohen invasiven Schwellenwerte als niedrig einzustufen.

Intensität von Killer-Rescue-Eingriffen:

Das Killer-Rescue-System reduziert möglicherweise nur in Abhängigkeit von der Anzahl der freigesetzten GDOs die Populationsgröße. Nach Modellszenarien von (Gould et al., 2008) ist diese Technik auf eine hohe Anzahl freigesetzter Träger angewiesen, bis zu einem Verhältnis von GDOs zu Wildtypen von 2: 1. Obwohl dieses Verhältnis viel niedriger ist als bei anderen von Massenfreesetzung abhängigen Techniken, muss die Wildtyp-Population höchstwahrscheinlich zahlenmäßig unterlegen sein, damit die Technik erfolgreich sein kann. Daher werden Masse und Häufigkeit der Killer-Rescue-Technik als hoch eingestuft.

Zuverlässigkeit der Killer-Rescue-Technologie:

Bei Killer-Rescue-basierten Gene Drives kann die Zuverlässigkeit beeinträchtigt werden durch:

- Verringerte Fitness von im Labor aufgezogenen GVOs aufgrund von Inzucht (Kolonieeffekt)
- Selektion gegen die Fitnessseinbuße (Resistenzbildung oder Toxin-Inaktivierung).
- Linkage-Loss zwischen Rescue- und Cargo-Gen
- Natürliche Entwicklung eines Gegenmittels oder Inaktivierung des Killer-Allels

Möglichkeiten zur Schadensbegrenzung der Killer-Rescue-Technologie:

Da erwartet wird, dass das Killer-Rescue-System einen hohen Invasionsschwellenwert hat, ist die am besten geeignete Option zur Begrenzung der Ausbreitung dieses Gene Drives eine Freisetzung von Wildtypen (Gould et al., 2008). Zusätzlich wäre es empfehlenswert, miRNA als Killer-Allel zu verwenden, um den Trägerorganismen keine toxischen Eigenschaften zu verleihen.

Dieses System ist als selbstlimitierender Modifikations-GD konzipiert, bei dem, wenn das Cargo-Gen eine Fitnessseinbuße mit sich bringt, seine Prävalenz in der Population nach einer Reihe von Generationen abnehmen würde. Es gibt eine Variante, bei der mehrere Kopien des Killer-Allels in das Genom der GDOs eingebaut würden, wodurch der selektive Nutzen des Rettungs-Allels erhöht würde. Ein Vorteil der Technik ist, dass sie leicht zu entwerfen und zu konstruieren wäre (Gould et al., 2008).

Medea

Durch eine Kombination von maternal in der Oozyte abgelagertes miRNA-Toxin und während der Embryogenese exprimiertes Genprodukt eines rekodierten Zielgens, sterben alle Embryonen einer Medea-tragenden Mutter ab, wenn sie nicht selbst Träger des Gene Drive-Konstrukts sind.

Reichweite von Medea-Eingriffen:

Abhängig vom Cargo-Gen und der Fitnessseinbuße werden Medea-Gene Drives entweder in der Population fixiert oder nach mehreren Generationen aus der Population selektioniert und hätten daher nur einen vorübergehenden Einfluss auf die Populationsgröße. Aufgrund ihrer potenziell hohen

Invasivität und der Fähigkeit, sich in Nicht-Zielpopulationen zu verbreiten, muss ihre Reichweite und damit auch das Expositionspotenzial als hoch eingestuft werden.

Intensität der Medea-Intervention:

Es würde nicht viele GDOs erfordern, um ein Merkmal zur Fixierung zu bringen, wenn die Fitnessseinbuße gering ist. Wie jedoch (Buchman et al., 2018) zeigten, ist es aufgrund der bereits nativ vorhandenen Resistenzen und hohen Fitnessseinbußen wahrscheinlicher, dass mehrere Massenfreisetzungen für einen erfolgreichen Drive erforderlich sind (Marshall et al., 2017). Daher wird eine hohe Eingriffsintensität für Medea-Gene Drives in Betracht gezogen.

Zuverlässigkeit der Medea-Technologie:

Medea betreffende Fehleranfälligkeiten umfassen:

- Verringerte Fitness von im Labor aufgezogenen GVOs aufgrund von Inzucht (Kolonieeffekt)
- Selektion gegen die Fitnessseinbuße (Resistenzbildung durch Toxin-Inaktivierung oder Selektion auf bereits vorhandene Resistenzen).

Möglichkeiten zur Schadensbegrenzung der Medea-Technologie:

Eine mögliche Maßnahme wäre die Freisetzung eines Medea Gene Drives der zweiten Generation. Dieser würde eine neue Toxin-Antidot-Kombination sowie das Antidot für das Toxin der ersten Generation tragen. Die unterdrückende Wirkung von Medea kann zwar durch diesen Ansatz gestoppt werden, führt jedoch zu noch mehr persistierenden GVOs im Ökosystem.

Underdominance

Von Unterdominanz ist die Rede, wenn Heterozygotie bezüglich eines Allels eine höhere Fitnessseinbuße mit sich bringt als Homozygotie. Zwar variieren Gene Drive-taugliche Ansätze der Methodiken in den jeweils verwendeten Zielgenen. Stets werden jedoch Toxin-Antidot-Kombination verwendet, die aufgrund von Unterdominanz die Mendelsche Vererbung übersteigen.

Reichweite von Underdominance-Eingriffen:

Im Vergleich zum Medea-Ansatz wird die Reichweite von Underdominance aufgrund des höheren Invasionsschwellenwerts als niedrig eingestuft (Alphey, 2014).

Intensität von Underdominance-Eingriffen:

Da eine Anwendung dieser Technologie noch frequenzabhängiger ist als ein Medea-Ansatz und noch größere Massenfreisetzungen erfordert, wird seine Intensität als hoch eingestuft.

Zuverlässigkeit der Underdominance-Technologie

Die intendierte Funktionalität von Underdominance-Drives kann durch folgende Faktoren beeinträchtigt werden:

- Verringerte Fitness von im Labor aufgezogenen GVOs aufgrund von Inzucht (Kolonieeffekt)
- Selektion gegen die Fitnessseinbuße

Möglichkeiten zur Schadensbegrenzung durch Underdominance-Technologie:

Sollte sich zeigen, dass die Freisetzung von Underdominance-Träger letztendlich zu einem unerwünschten Populationsaustausch (oder anderen unerwünschten Nebenwirkungen) führt, könnte eine Wildtyp-Freisetzung theoretisch den Populationsprozentsatz unter den erforderlichen Schwellenwert drücken und dadurch den GD abschwächen.

CRISPR/Cas Gene Drive

Ein aus Cargo-Gen, Cas9 und gRNA(s) bestehendes Konstrukt nutzt in heterozygoten Trägern seine Homing-Endonuklease-Aktivität um sich mittels homologer Rekombination in den analogen Locus auf dem homologen Chromosom zu kopieren. Dadurch werden mischerbige zu reinerbigen Gene Drive-Trägern.

Reichweite von CRISPR/Cas-Gene Drive-Eingriffen:

Im Vergleich zu anderen GD-Techniken sind CRISPR/Cas-basierte GD-Systeme aufgrund ihres Potenzials zur Erzeugung homozygoter Nachkommen mit Wildtypen einzigartig. Da diese Gene Drives trotz Fitnessseinbußen über mehrere Generationen hinweg selbsterhaltend wirken, wird ihre Reichweite als hoch eingestuft.

Intensität von CRISPR/Cas-Gene Drive-Eingriffen:

Aufgrund des Nicht-Mendelschen kopierbasierten Vererbungsmusters sind CRISPR/Cas-Gene Drives nahezu frequenzunabhängig. Daher ist die notwendige Frequenz dieser Technologie im Vergleich zu anderen Techniken als niedrig einzustufen.

Zuverlässigkeit der CRISPR/Cas-Gene Drive-Technik

Ein Versagen von CRISPR/Cas-Gene Drives kann folgende Ursachen haben:

- Verringerte Fitness von im Labor aufgezogenen GVOs aufgrund von Inzucht (Kolonieeffekt)
- Selektion gegen die Fitnessseinbuße
- Nicht-Homologes End-Joining (NHEJ) und Microhomology-Mediated End-Joining (MMEJ) anstelle von Homology-Directed Repair (HDR)
- Unvollständiges oder fehlerhaftes Kopieren während der HDR (wenn durch die Deletion der Leserahmen erhalten bleibt, führt dies zu einem Homing-resistenten Allel (Marshall et al., 2017))
- Off-Target-Effekte (unspezifische Bindung von gRNA verursacht unbeabsichtigte Insertionen an verschiedenen Stellen)
- Miss-Insertionen am Ziel (unerwünschte Gene oder Genfragmente werden anstelle der oder zusätzlich zu den gewünschten Genen in den Ziel-Locus eingefügt, manchmal werden gRNA-Sequenzen inseriert (Li et al., 2016)).
- Entstehung von Homing-resistenten Allelen durch zufällige Mutagenese im Ziel-Locus
- Sequenzpolymorphismen (Resistenz aufgrund genetischer Variationen innerhalb einer Spezies. Um dieses Problem zu überwinden, können mehrere gRNA-Varianten zur CRISPR/Cas-Kassette hinzugefügt werden (Esvelt et al., 2014a)).
- Intragenomische Wechselwirkungen (die Entfernung von gRNA-Zielstellen kann die Homing-Rate beeinflussen (Marshall et al., 2017)).
- Maternale Effekte (Während der Befruchtung liegt Cas9 bereits im Cytosol der Eizelle vor und schneidet im vom Spermium übertragenen männlichen Genom, während nukleare homologe Sequenzen unerreichbar sind (Ping, 2017)).
- Freisetzung phänotypischer Wildtypen, die das nicht funktionierende Konstrukt tragen (würde die unterdrückende Wirkung reduzieren und könnte eine persistente GD-resistente Subpopulation darstellen).

Möglichkeiten zur Schadensbegrenzung von CRISPR/Cas-Gene Drives:

Als potenzieller Ansatz zur Umkehrung problematischer Schäden, die durch CRISPR/Cas-Gene Drives verursacht werden, wurde die (Massen-)Freisetzung eines Sekundär-Drives vorgeschlagen (Esvelt et al., 2014a). Dies würde jedoch auch einen Populationsaustausch mit sich bringen, der dauerhaft zusätzliches artifizielles genetisches Material in die Ökosysteme einführt, da das CRISPR/Cas-System

im Genpool der Population verbleiben würde. Einige Vorschläge, um die Ausbreitung zu begrenzen, sind:

- Reversal- (oder Overwriting-) Drives: Sekundär-Drives, welche die Gene Drive-Konstrukte deletieren und einen resistenten Locus bilden (Esvelt et al., 2014a)
- Immunizing Drives (präventiv): Nicht-Zielpopulationen werden gegen Gene Drive durch Veränderung des Ziel-Locus resistent gemacht, um eine Begrenzung der räumlichen Ausbreitung zu realisieren (Esvelt et al., 2014a)
- Split Drives: Komponenten des Gene Drives werden getrennt in die Population freigesetzt, um eine lokale Begrenzung zu gewährleisten (J. E. DiCarlo et al., 2015)
- Daisy Chain Drives: Mehrere aufeinander aufbauende und voneinander abhängige Gene Drives, zur räumlichen und zeitlichen Begrenzung (Noble et al., 2016a).

Schlussfolgerungen

Gene Drives markieren einen Wendepunkt in der technologischen Entwicklung der Gentechnik. Diese GDOs unterscheiden sich wesentlich von anderen GVOs, die bisher in landwirtschaftlichen Ökosystemen freigesetzt wurden. Aufgrund der mit der Zeit zunehmenden räumlich-zeitlichen Ausbreitung freigesetzter Gene Drives nimmt die Exposition und damit auch das Ausmaß des Nichtwissens über mögliche Konsequenzen enorm zu, bis hin zu weitgehender Ahnungslosigkeit.

Gene Drives sind Technologien, die sich invasiv selbst reproduzieren können. Nicht nur die Gene Drives beeinflussen die Umwelt, die Umwelt beeinflusst auch die Gene Drive. So wird ein im Labor entwickelter GD nach seiner Freisetzung evolutionären Prozessen unterworfen. Es ist schwer vorherzusagen, wie die genetische Information der Gene Drives durch Mutations- und Selektionsprozesse nach der Freisetzung beeinflusst wird. Das unentwirrbare Geflecht biotischer und abiotischer Faktoren stellt einen hohen ökologischen und evolutiven Komplexitätsgrad dar. Die anfänglich geringen Eintrittswahrscheinlichkeiten hypothetischer Szenarien steigen enorm mit der Ausweitung des Möglichkeitsraumes, vermittelt durch die hohe technische Eingriffstiefe und Eingriffsintensität in diese Systeme. Eine entsprechend erweiterte Bewertung der Gefährdungs- und Expositionspotenziale ist erforderlich, um das Ausmaß und die Formen des Nichtwissens zu ergründen mit Blick auf die verschiedenen Organisationsebenen von Biosystemen, die potentiell von Gene Drives beeinflusst werden. Es muss gefragt werden, inwiefern die von uns erarbeiteten Kriterien, Methoden und Modelle für eine umfassende prospektive und vergleichende Beurteilung bereits ausreichen, um das Expositionspotenzial freigesetzter SPAGEs angemessen zu bewerten. Für die prospektive und vergleichende Bewertung der Gefährdungen fehlt es darüber hinaus an adäquaten Kriterien, Methoden und Modellen für fallspezifische Untersuchungen. Mit Blick auf das Risikomanagement existieren bisher keine praktikierbaren Strategien, um einen einmal freigesetzten Gene Drive bei Bedarf zu stoppen oder zurück zu holen. Und selbst, wenn wir die bisher diskutierten Maßnahmen zur (Selbst)Begrenzung von GD in Betracht ziehen, bräuchten auch diese auf derselben Technik basierenden Strategie mehrere Generationen um sich zu etablieren. Angesichts vorliegender konkreter Plänen für die Freisetzung von GDOs (Watts, 2018) bleiben wichtige Fragen zu technologischen, ökologischen und ethischen Bewertung bisher noch unbeantwortet. Es eröffnen sich hoch interessante Nutzenoptionen, aber es gibt auch starke Gründe für große Besorgnis.

In diesem Kapitel wurde auf der Basis der Methode der Technikcharakterisierung, eine vergleichende Bewertung verschiedener GD-Techniken vorgenommen, die zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten, invasiven Arten oder Schädlingsorganismen vorgesehen sind. Solange diese Charakterisierung jedoch auf theoretische Annahmen angewiesen ist, müssen die vorliegenden Ergebnisse als vorläufig bezeichnet werden. Sie dürfen somit nicht vorbehaltlos als Grundlage für die

Auswahl eines vergleichsweise „sicheren“ Gene Drives für die Freisetzung verwendet werden. Die vorliegenden Beschreibungen und Bewertungen verschiedener SPAGE-Spezifikationen können allerdings durchaus einen wichtigen Beitrag leisten zur Erarbeitung von Entwicklungspfaden mit geringerem Risiko. Darüber hinaus besteht ein dringender Bedarf an weiteren prospektiven Analysen der Auswirkungen, Nebenwirkungen, möglichen Gegenmaßnahmen und der Durchführbarkeit von Ansätzen mit geringem Risiko.

Die Technikcharakterisierung der Gene Drive-Techniken ist auch *Open Access* in PeerJ veröffentlicht worden und online erhältlich (Frieß et al., 2019).

Literatur

- Akbari, O.S., Bellen, H.J., Bier, E., Bullock, S.L., Burt, A., Church, G.M., Cook, K.R., Duchek, P., Edwards, O.R., Esvelt, K.M., Gantz, V.M., Golic, K.G., Gratz, S.J., Harrison, M.M., Hayes, K.R., James, A.A., Kaufman, T.C., Knoblich, J., Malik, H.S., Matthews, K.A., O'Connor-Giles, K.M., Parks, A.L., Perrimon, N., Port, F., Russell, S., Ueda, R., Wildonger, J., 2015. Safeguarding gene drive experiments in the laboratory. *Science* 349, 927–929. <https://doi.org/10.1126/science.aac7932>
- Buchman, A., Marshall, J.M., Ostrovski, D., Yang, T., Akbari, O.S., 2018. Synthetically engineered Medea gene drive system in the worldwide crop pest *Drosophila suzukii*. *PNAS* 115, 4725–4730.
- Burt, A., 2003. Site-specific selfish genes as tools for the control and genetic engineering of natural populations. *Proc R Soc B* 270, 921–928. <https://doi.org/10.1098/rspb.2002.2319>
- Carareto, C.M.A., Kim, W., Wojciechowski, M.F., O'Grady, P., Prokchorova, A.V., Silva, J.C., Kidwell, M.G., 1997. Testing transposable elements as genetic drive mechanisms using *Drosophila P* element constructs as a model system. *Genetica* 101, 13–33.
- Commission of the European Communities, 2000. Communication from the commission on the precautionary principle. Brussels, Belgium.
- Cox, N.J., Trock, S.C., Burke, S.A., 2014. Pandemic preparedness and the Influenza Risk Assessment Tool (IRAT). *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 385, 119–136. https://doi.org/10.1007/82_2014_419.
- Craig, G.B.J., Hickey, W.A., VandeHey, R.C., 1960. An inherited male-producing factor in *Aedes aegypti*. *Science* 132, 1887–1889. <https://doi.org/10.1126/science.132.3443.1887>
- Curtis, C.F., 1968. Possible use of translocations to fix desirable genes in insect pest populations. *Nature* 218, 368–369.
- DiCarlo, J.E., Chavez, A., Dietz, S.L., Esvelt, K.M., Church, G.M., 2015. Safeguarding CRISPR-Cas9 gene drives in yeast. *Nat Biotechnol* 33, 1250–1255. <https://doi.org/10.1038/nbt.3412>
- Esvelt, K.M., Smidler, A.L., Catteruccia, F., Church, G.M., 2014. Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. *Elife* 3. <https://doi.org/10.7554/eLife.03401>
- European Environment Agency, 2002. Late lessons from early warnings: the precautionary principle 1896–2000. *Environ. Issue Rep.* 22, 1–211.
- Frieß, J.L., von Gleich, A., Giese, B., 2019. Gene drives as a new quality in GMO releases—a comparative technology characterization. *PeerJ*, 7, e6793, <https://doi.org/10.7717/peerj.6793>
- Galizi, R., Doyle, L.A., Menichelli, M., Bernardini, F., Deredec, A., Burt, A., Windbichler, N., Crisanti, A., 2014. A synthetic sex ratio distortion system for the control of the human Malaria mosquito. *Nat. Commun.* 5, 3977. <https://doi.org/10.1038/ncomms4977>
- Gantz, V.M., Bier, E., 2015. Genome editing. The mutagenic chain reaction: a method for converting heterozygous to homozygous mutations. *Science* 348, 442–4. <https://doi.org/10.1126/science.aaa5945>
- Gene Watch UK, 2013. Genetically Modified (GM) Olive Flies: A Credible Pest Management Approach? Gene Watch UK Briefing. http://www.genewatch.org/uploads/f03c6d66a9b354535738483c1c3d49e4/GMolivefly_GWbriefing_fin2.pdf
- Gould, F., Huang, Y., Legros, M., Lloyd, A.L., 2008. A Killer–Rescue system for self-limiting gene drive of anti-pathogen constructs. *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.* 275, 2823–2829. <https://doi.org/10.1098/rspb.2008.0846>
- Han, H.J., Allen, C.C., Buchovecky, C.M., Yetman, M.J., Born, H.A., Marin, M.M., Rodgers, S.P., Song, B.J., Lu, H.-C., Justice, M.L., Probst, F.J., Jankowsky, J.L., 2012. Strain Background Influences Neurotoxicity and Behavioral Abnormalities in Mice Expressing the Tetracycline Transactivator. *J. Neurosci.* 32, 10574–10586. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0893-12.2012>

- Harris, A.F., Nimmo, D., McKemey, A.R., Kelly, N., Scaife, S., Donnelly, C.A., Beech, C., Petrie, W.D., Alphey, L., 2011. Field Performance of Engineered Male Mosquitoes. *Nat. Biotechnol.* 29, 1034–1039. <https://doi.org/10.1038/nbt.2019>
- Hastings, I.M., 1994. Selfish DNA as a method of pest control. *Philos. Trans. R. Soc. B* 344, 313–324.
- Li, Z., Liu, Z.-B., Xing, A., Moon, B.P., Koellhoffer, J.P., Huang, L., Ward, T.R., Clifton, E., Falco, S.C., Cigan, A.M., 2016. Cas9-guide RNA directed genome editing in soybean. *Plant Physiol.* 169, 960–970. <https://doi.org/10.1104/pp.15.00783>
- Marshall, J.M., Buchman, A., Sánchez C., H.M., Akbari, O.S., 2017. Overcoming evolved resistance to population-suppressing homing-based gene drives. *Nat. Sci. Rep.* 7, 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02744-7>
- Noble, C., Adlam, B., Church, G.M., Esvelt, K.M., Nowak, M.A., 2018. Current CRISPR gene drive systems are likely to be highly invasive in wild populations. *eLife* 7, e33423. <https://doi.org/10.7554/eLife.33423>
- Noble, C., Min, J., Olejarz, J., Buchthal, J., Chavez, A., Smidler, A.L., DeBenedictis, E.A., Church, G.M., Nowak, M.A., Esvelt, K.M., 2016. Daisy-Chain Gene Drives for the Alteration of Local Populations.
- Ping, G., 2017. Invasive Species Management on Military Lands: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat/CRISPR-associated protein 9 (CRISPR/Cas9)-based Gene Drives. U.S. Army Engineer Research and Development Center (ERDC) Environmental Laboratory.
- Rodriguez-Beltran, C., 2012. GM Mosquitoes: Survival in the Presence of Tetracycline Contamination.
- Serebrovskii, A.S., 1940. On the possibility of a new method for the control of insect pests. *Zool Zhurnal* 19, 618–630.
- Simon, S., Otto, M., Engelhard, M., 2018. Synthetic gene drive: between continuity and novelty. *EMBO Rep.* e45760.
- Sinkins, S.P., Gould, F., 2006. Gene drive systems for insect disease vectors. *Nat. Rev. Genet.* 7, 427–435. <https://doi.org/10.1038/nrg1870>
- The Rio declaration on environment and development, 1992. http://www.unesco.org/education/pdf/RIO_E.PDF
- United Nations, 2000. Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity. Secretariat of the Convention on Biological Diversity, Montréal, Canada.
- Watts, J., 2018. GM mosquito trial sparks “Sorcerer’s Apprentice” lab fears. *The Guardian*.



3. Gene Drives als Trigger für Kippunkt-Dynamiken

Broder Breckling und Arnim von Gleich

In wissenschaftlichen und sozioökonomischen Kontexten werden Kippunkte und Kippelemente, Phasenübergänge und ähnliche kritische Phänomene als Komponenten in komplexen Systemen diskutiert. Sie tragen zum Verständnis unvorhergesehener weitreichender Veränderungen und kritischer Übergänge von einer Stufe in eine andere bei, verursacht nur durch kleine Störungen oder allmähliche Veränderungen. Für die Risikobewertung von SPAGE-Technologien in natürlichen sich selbst erhaltenden Populationen ist es entscheidend zu verstehen, wo Kippelemente relevant werden, wie sie antizipiert werden können und inwieweit Überraschungen und unerwartete Effekte auftreten können, die nicht vorhersehbar sind.

Die Relevanz von Kippunkten für das Verständnis der Auswirkungen der absichtlichen Freisetzung von selbstvermehrenden künstlichen genetischen Elementen (SPAGE)

Kippunkte sind ein Thema, das in einem breiten Spektrum von wissenschaftlichen Disziplinen untersucht wird. Laut Lenton (2013) wurde der Begriff "Tip Point" in der Soziologie erstmals in den 1950er Jahren eingeführt, um den Prozentsatz von nicht-weißen Bewohnern in einem US-Stadtviertel zu beschreiben, der eine 'Flucht des Weißen' auslösen würde" (S. 2 mit Bezug auf Grodzins 1957). Es existiert eine lange wissenschaftliche Tradition der Forschung zu Kippunkten in der Physik (Domb, Green 1972 ff) und eine ähnliche Tradition in der Theorie und praktischen Beschäftigung mit Ökosystemen. Das Konzept der Kippunkte half, schwerwiegende Übergänge in Systemstrukturen zu verstehen (Scheffer et al 2001, de Yong et al 2008,). Vor allem Kippunkte als Bestandteil von "systemischen Risiken" in Bezug auf den Klimawandel (Lenton et al. 2008, Lenton 2011) und in Bezug auf Turbulenzen an den Finanzmärkten (Sornette 2003) werden intensiv diskutiert. Mit der Unterzeichnung des Pariser Abkommens (United Nations Climate Change 2018) fand der Versuch, katastrophale Störungen durch Vermeidung der Annäherung an Kippunkte im Klimasystem³ zu verhindern, sogar Eingang in die internationale Regulierung. Es wurde davon ausgegangen, dass eine Begrenzung der Erhöhung der globalen Durchschnittstemperatur auf 2 °C (oder besser 1 oder 1,5 °C) den Klimawandel im normalen Bereich der Klimaschwankungen halten würde (vgl. Nordhaus 1975, Rijsberman, Swart 1990, Randalls 2010, Lenton 2011b)⁴.

³ Zum Beispiel ein Stopp von global bedeutenden Meeresströmungen oder ein massives Auftauen des Permafrostes.

⁴ Lenton argumentierte jedoch "Yet, no actual large-scale threshold (or 'tipping point') in the climate system (of which there are probably several) has been clearly linked to 2 °C global warming" und er fügt weitere mögliche Trigger für Kippunkte hinzu: "distributions of reflective (sulfate) aerosols, absorbing (black carbon) aerosols, and land use could be more dangerous than changes in globally well-mixed greenhouse gases" (Lenton 2011b, p. 451).

Kippunkte mögen selten sein⁵, aber wenn sie berührt werden, ziehen sie unter Umständen katastrophale Folgen nach sich⁶. Fehlendes Wissen, Überraschungen, seltene Extremereignisse mit schwerwiegenden Folgen (genannt "Schwarze Schwäne" Taleb 2007) verbinden die Debatte über Kippunkte mit der Debatte über Vorsorge und das Vorsorgeprinzip.

Kippunkte beziehen sich auf Situationen, in denen das Überschreiten eines bestimmten (bekannten - oder bisher unbekanntem) Schwellenwerts auf nachfolgende und häufig selbstverstärkende Veränderungen im Zeitablauf zurückzuführen ist, die zu unterschiedlichen Systemzuständen oder sogar zu Gesamtänderungen in der Organisation eines Systems führen. Für biologische Systeme entwickelte Schwegler (1981) eine Typologie (siehe Abbildung 1). Es gibt zahlreiche Kippunkte, von denen die Mechanismen (den Schalter, das Kippelement) und die getriggerte Dynamik (Verzweigungen, Phasenübergänge etc.) bereits bekannt sind. Auch hinsichtlich der ausgelösten Dynamik gibt es eine große Bandbreite an Größenordnungen. Wenn positive Rückkopplungsprozesse ausgelöst werden, kann es zu Veränderungen kommen, die nur schwer oder überhaupt nicht rückgängig zu machen sind, also eine Wiederherstellung nicht ermöglichen. Taleb et al (2014, S. 2f.) nennen dieses Phänomen "das Risiko des Untergangs".

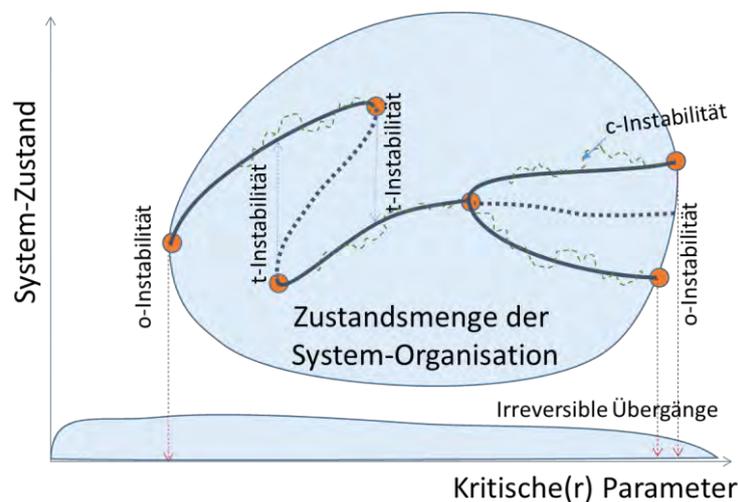


Abb. 1: Formales Systemstabilitätskonzept nach Schwegler 1981 und 1985.

Schwegler (1981 und 1985) führte ein formales Stabilitätskonzept ein, in dem Übergänge unterschieden werden, die als Kippunkte zu betrachten sind (neu gezeichnet und angepasst). c-Stabilität (benannt nach dem Climaxpunkt von Ökosystemen) ist die Domäne der Systemzustände, die durch Parametervariationen ohne Diskontinuitäten in der Systementwicklung erreicht werden können. Dazu gehört auch das Passieren von Verzweigungspunkten. Eine t-Instabilität tritt auf, wenn ein Übergang zwischen getrennten Zweigen stabiler Zustände stattfindet, wie es bei der Hysterese der Fall ist. o-Instabilität bedeutet einen Übergang, der irreversibel ist und zum Verlust der Systemorganisation führt.

Kippunkte beziehen sich auf kritische Systemphasen, bei denen kleinste Impulse oder Gradientenverschiebungen weitreichende Folgen haben können. Ein Kippunkt begrenzt Bereiche unterschiedlichen dynamischen Verhaltens eines Systems. Bei Kippunkten sind

⁵ "The traditional deterministic chaos, for which the butterfly effect was named, applies specifically to low dimensional systems with a few variables in a particular regime. High dimensional systems, like the earth, have large numbers of fine scale variables for every large scale one. Thus, it is apparent that not all butterfly wing flaps can cause hurricanes. It is not clear that any one of them can, and, if small perturbations can influence large scale events, it happens only under specific conditions where amplification occurs" Taleb et al 2014, p. 12.

⁶ "Passing a tipping point ... is typically viewed as a 'high-impact low-probability' event" Lenton 2011, p. 201.

1. Ausgangszustände / Dynamiken,
2. Impulse,
3. Kippelemente (Strukturen oder Funktionen, die im System umschaltbar sind, Steuerungsparameter),
4. Kippmechanismen (Schwankungen, Übergänge, Verzweigungen, Phasenwechsel, etc.) und
5. die neuen Zustände oder Dynamiken

zu berücksichtigen.

Mit Ausnahme der Anfangszustände können die übrigen Aspekte unbekannt sein. Obwohl Kippphänomene im Alltag vorkommen und wir mit etlichen vertraut sind, sind auch überraschende Kippphänomene mit mehr oder weniger weitreichenden Folgen zu beobachten. Für diejenigen mit besonders weitreichenden räumlichen und zeitlichen Auswirkungen sind wissenschaftliche Ansätze zur Begründung adäquater Handlungsstrategien erforderlich. Neben Fortschritten in der Theorie komplexer dynamischer Systeme (Homöostase, Selbstorganisation, Emergenz, Chaostheorie, Synergetik, Operationsforschung) konzentrierte sich die Forschung in diesem Zusammenhang auch zunehmend auf Probleme der Unvorhersehbarkeit oder auf den Versuch, sich auf mögliche Überraschungen durch nichtlineares Verhalten bei Kippunkten vorzubereiten. Forschungsgebiete dieser vorsorge-orientierten Forschung zu Kippunkten gibt es z.B. in der Medizin, Psychologie, Psychiatrie, Ökosystemtheorie, Meteorologie und Klimaforschung sowie Ökonomie, insbesondere Betriebs- und Finanzwirtschaft. In diesem Zusammenhang ist eine eigene Forschungsrichtung entstanden, die sich mit der Vorsorgefrage befasst, inwieweit eine bedrohliche Annäherung an einen Kippunkt mit schwerwiegenden Folgen noch rechtzeitig für mögliche Gegenmaßnahmen erkannt werden kann (early warnings). Unsere Untersuchungen zu möglichen Kippunkten im Zusammenhang mit Forschung, Entwicklung, Regulation und Freisetzung von Gene Drives können hier eingeordnet werden. Es geht uns in erster Linie um Kippunkte in der Technologieentwicklung (Technologiecharakterisierung), in den voraussichtlich betroffenen (landwirtschaftlichen) Ökosystemen (Vulnerabilitätsanalyse) und in den Bereichen Technologie-Governance und Akzeptanz/Akzeptabilität. Im Mittelpunkt stehen "Gründe für große Besorgnis", die Vorsorgemaßnahmen rechtfertigen können.

Noch schwieriger ist die Identifizierung von Kippelementen, deren Folgen noch unbekannt sind, weil sie noch nicht stattgefunden haben und auch gar nicht stattfinden dürfen. Ein möglicher Ansatz ist die wie erwähnt Analyse der Dynamik aber auch der Struktur (Architektur) des Systems. In Bezug auf die Systemdynamik können die oben genannten Frühwarnsignale des Systemverhaltens hilfreich sein, um auch noch nicht bekannte Verzweigungen oder Attraktoren zu identifizieren. Es ist ein Ziel der im Kapitel 7 beschriebenen Modellierungskonzepte, zu einem solchen Ansatz beizutragen. Im Hinblick auf die Systemarchitektur sollte eine strukturelle Schwachstellenanalyse unter Berücksichtigung von Forschungsergebnissen zu "resilienten Systemen" hilfreich sein (siehe Kapitel 4). Taleb et al. 2014 identifizierten beispielsweise "die Konnektivität eines Systems" als Grund für die "Ausbreitung von Schäden" und fügten hinzu, dass unsere soziotechnologischen und sozioökonomischen globalen Systeme durch Verkehrs- und Informationstechnologie ("die globale Konnektivität der Zivilisation") extrem miteinander verbunden sind, Taleb et al 2014, S. 4). Für sie gehören "invasive Arten" und die "schnelle globale Übertragung von Krankheiten" zu den schwersten historischen Folgen. Sie empfehlen "Grenzen, Barrieren und Trennungen, die die Ausbreitung von Schocks verhindern" (ibid. S. 10). Der Charakter von Vernetzungen innerhalb von Systemen ist in der Tat ein wichtiger Aspekt der Verwundbarkeit oder Resilienz, andere sind strukturelle und funktionale Vielfalt und Redundanz, Puffer und Bestände, die die Resilienz erhöhen oder deren Fehlen zu Bifurkationen oder Phasenübergängen führen kann (von Gleich, Giese 2019).

Die Fähigkeit, Bifurkationen, Phasenübergänge, alternative dynamische Regime oder alternative stabile Zustände auszulösen, ist nicht auf den Zustand und die Architektur des betroffenen Systems beschränkt. Sie ist auch abhängig von der Art und dem Ausmaß der Störungen. Und bei den Gene Drives haben wir es mit potenziell selbstverstärkenden Dynamiken zu tun. Der Charakter und das Ausmaß hängen einerseits von der implementierten Funktionalität ab, die sehr leistungsfähig sein kann, und andererseits von der extrem verlängerten Exposition (siehe Kapitel 2). Die sich selbst ausbreitende Exposition steigert die Möglichkeiten, ansonsten unerreichbare Kippunkte zu berühren und erhöht somit die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von "schwarzen Schwänen", von extrem unwahrscheinlichen, "unvorhergesehenen und unvorhersehbaren Ereignissen mit extremen Folgen" (Taleb 2014, S. 1). Dies ist der Grund, warum Taleb et al 2014 "more precaution about newly implemented techniques, or larger size of exposures"⁷ fordern (Taleb et al. S. 7). Tipping Points betreffend lassen sich die zu erwartenden Auswirkungen technologischer Eingriffe in sozial-ökologische Systeme mit der Methode einer strukturellen Schwachstellenanalyse identifizieren. Sie konzentriert sich auf Schwachstellen unabhängig von bestimmten Störungen (siehe Kapitel 4). Ein wichtiges Element sollte der Test von Modellprozessen sein. Wann immer ein offensichtlicher Trend zu einer signifikanten Veränderung in einem bestimmten Kontext auftritt, sollte gefragt werden, in welcher Weise eine Kippunktdynamik beteiligt sein könnte, um laufende und kommende Entwicklungen zu verstehen.

Es wurde bereits erwähnt, dass Kippunkte in soziotechnologischen Systemen aufgetreten sind und weiter auftreten können. Was die molekularen biotechnologischen Entwicklungen betrifft, so befinden wir uns offenbar in einer beschleunigten Innovationsphase, in der schnelle Übergänge stattfinden, in der neue und bisher unzugängliche technische Optionen auf dem Weg zur Realisierbarkeit sind. Die Entwicklung und insbesondere die Freisetzung von selbstvermehrenden künstlichen genetischen Elementen (SPAGE) in wildlebenden Populationen von Organismen berührt an sich schon einen Wendepunkt aufgrund der neuen Qualität der technischen Leistungsfähigkeit und der beabsichtigten selbstvermehrenden Exposition. Der Fokus dieses Kapitels liegt dabei auf Ambitionen, Organismen mit einer Modifikation zu entwickeln, die Gene Drives erleichtert. Ein Gene Drive wird dabei als genomisches Konstrukt verstanden, das eine höhere Vererbungsrate des Organismus ermöglicht als diejenigen, die durch die Mendelsche Vererbung natürlicherweise auftreten würde (Burt 2003).

Um aufzuzeigen, wie das Verständnis der Wirkungen von Kippunkten zu einem rationalen Verständnis der laufenden Entwicklungen beiträgt, wird zunächst die Bedeutung der Kippunktdynamik in exemplarischen Kontexten diskutiert, die im wissenschaftlichen Diskurs gut etabliert sind. Dazu werden häufig verwendete formale Typen von Kippunkten zusammengefasst erläutert, die aus der Analyse dynamischer Systeme bekannt sind. Dann wird betrachtet, inwieweit das Konzept der Kippunkte hilft, die potenziellen Übergänge zu verstehen, die mit möglichen Anwendungen von SPAGE verbunden sein können. Zu diesem Zweck findet ein Systemhierarchieansatz Verwendung, um die verschiedenen Organisationsebenen anzusprechen, die durch Kippunktübergänge beeinflusst werden können.

⁷ Mehr Vorsorge gegenüber neu eingeführten Techniken oder größerem Umfang von Exposition

Beispiele aus verschiedenen wissenschaftlichen Bereichen

Phasenübergänge, die bei Überschreitung kritischer Grenzen in verschiedenen physikalischen, ökologischen und sogar sozioökonomischen Kontexten stattfinden, umfassen Größenordnungen von der globalen Ebene bis hin zu kleinräumigen Systemen. Einige der am weitesten verbreiteten Systeme werden zusammengefasst, bei denen Kippunkte für das Verständnis entscheidend sind.

Biosphärenökologie: Globaler Klimawandel

In der wissenschaftlichen und öffentlichen Debatte über das globale Klimasystem und die Veränderungen, die globale Übergänge für regionale Maßstäbe, Landnutzung und Sicherheit der Küstenzonen mit sich bringen können, werden aktuell Kippunkte breit diskutiert (Bindoff et al. 2014, Parmesan und Yohe 2003, Harley et al., 2006). Es wird angenommen, dass das globale Klimasystem einen stationären Zustand mit begrenzten zufälligen Verschiebungen in der Nähe eines Gleichgewichts repräsentiert, das von der Überlagerung verschiedener Rückkopplungsmechanismen abhängt. Es wird derzeit davon ausgegangen, dass Störungen, die die globale Durchschnittstemperatur auf über etwa zwei Grad anheben, Prozesse aktivieren könnten, die zu einer weiteren Erwärmung und zu potenziell unkontrollierbaren Übergängen im globalen Klimasystem führen (Lenton 2011). Diese Phänomene werden im globalen Klimasystem als Kippelemente bezeichnet (Lenton et al. 2005). Erhebliche Anstrengungen in der Forschung sowie in der Politik sind in verschiedenen Bereichen im Gang, um diese potenziell kritischen Schwellenwerte zu identifizieren, zu quantifizieren und die Überschreitung von Kippunkten zu vermeiden, über die hinaus unerwünschte selbstverstärkende Dynamiken ein Ausmaß und eine Intensität erlangen, die mit den verfügbaren Managementkapazitäten nicht mehr steuerbar sind und die zu einem Gesamtzustand des globalen Klimasystems führen könnten, der weniger Managementoptionen bietet als der derzeit herrschende Zustand des globalen Klimasystems.

Es werden mehrere kritische Komponenten betrachtet, die an der Kippunktdynamik beteiligt sein können (Abbildung 2): Ein bestimmtes Ausmaß der globalen Erwärmung könnte die polare und in den Hochgebirgen vorhandene Eisbedeckung verringern. Dadurch würde die Albedo, die Lichtreflexion der Erde, deutlich reduziert. Dadurch würde die Absorption der Sonneneinstrahlung zunehmen. Dies würde zu einem weiteren Schmelzen des Eises und damit zu einer weiteren Erwärmung führen, bis ein höheres Gleichgewicht erreicht ist (Notz 2009, Lenton 2012). Ein weiteres Kippelement könnte die Erwärmung von Permafrostböden sein, die das System in die gleiche Richtung treiben. Das Einsetzen der bakteriellen Aktivität in wassergesättigten und zuvor gefrorenen Böden mit einem hohen Gehalt an abgestorbenem organischem Material würde zur Freisetzung großer Mengen an CO₂ sowie Methangas (CH₄) in die Atmosphäre führen. Im Vergleich zu CO₂ ist Methan etwa 34-mal effizienter als Treibhausgas, um eine weitere verstärkte Erwärmung auszulösen (Dean 2018). Ein weiteres Kippelement könnte die Freisetzung von Methanhydraten in den Randbereichen der Schelfmeere sein, die bei steigenden Wassertemperaturen instabil zu werden drohen (Kvenvolden 1988, United Nations Climate Change 2014). Die globale Klimaforschung versucht sowohl diese Kippelemente als auch gegenläufige Prozesse zu quantifizieren, um ein integratives Bild zu erhalten, in dem die Kippunktdynamik eine entscheidende Rolle für das Verständnis von Langzeit- und Großdynamik zu spielen scheint.

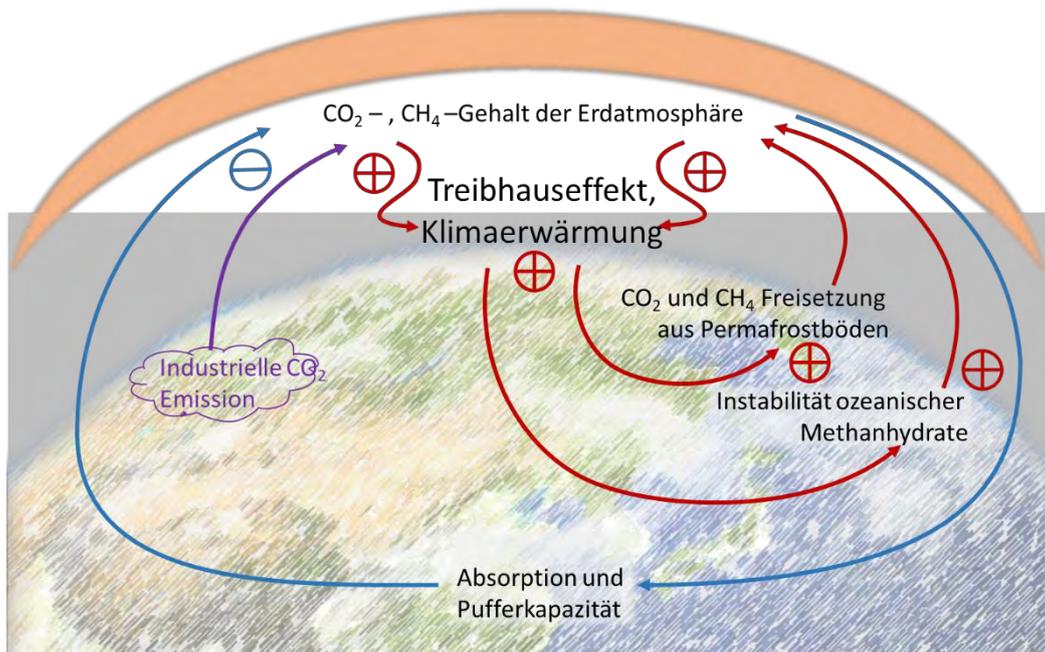


Abb. 2: Kippunkte im Klimasystem.

Das globale Klima wird durch eine Vielzahl von miteinander verknüpften Rückkopplungsprozessen bestimmt, darunter die Freisetzung von Kohlendioxid (CO₂) und Methan (CH₄) aus auftauenden Permafrostböden infolge steigender Temperaturen sowie die Freisetzung von Methan aus potenziell instabilen Methanhydraten unter Sedimenten auf dem Meeresboden. In der Diskussion über die globale Erwärmung wird es als wahrscheinlich angesehen, dass es Kippunkte gibt, jenseits derer es zu einer selbstverstärkenden Verschiebung hin zu einem anderen Gleichgewicht mit global wesentlich höheren Temperaturen kommen würde. Obwohl ein globaler Trend im Allgemeinen weithin bekannt ist, bleibt die Unsicherheit, wie die verschiedenen Prozesse miteinander verknüpft sind und wie sich ein neues Gleichgewicht stabilisieren würde.

Feuerökologie

In vielen Ökosystemen ist Feuer ein wichtiger Strukturierungsfaktor. In Landschaften, in denen die organische Substanz ausreichend vorhanden und trocken ist, können Brandereignisse unterschiedlicher Größenordnung als regelmäßiger Bestandteil der Systemdynamik auftreten. Das Entflammen kann natürliche Ursachen haben (z.B. Blitzeinschlag, elektrostatische Entladungen) oder durch anthropogene Einflüsse entstehen. Der Versuch, den schnellen Übergangsprozess des hitzebedingten, selbstverstärkenden Übergang von organischem Material zu Asche zu verstehen, führte zur Entwicklung einer spezifischen wissenschaftlichen Disziplin: der Feuerökologie - mit einem ausgearbeiteten Fundus an empirischen und theoretischen Ergebnissen (z.B. Goldammer 2012) - und der Erkenntnis, dass großflächige Naturfeuer ein regelmäßiger Bestandteil jener Landschaften sind, in denen ein ausgeprägter saisonaler Wechsel zwischen Dürre und Feuchtigkeit eine Akkumulation von organischem Material ermöglicht. Brandereignisse werden umso wahrscheinlicher, je höher die Menge des angesammelten brennbaren Materials ist. In diesen Landschaften führt das Feuer zu einem charakteristischen Vegetationsmuster mit größeren, gleichaltrigen Pflanzenbeständen, die sich aus der zeitlichen Synchronisation des Wiederaufwachsens ergeben (Johnson 1996). Junge Vegetation hat in der Regel eine verminderte Entzündlichkeit, die mit zunehmendem Alter sukzessive zunimmt. Eine interessante Schlussfolgerung ist, dass eine anthropogene Unterdrückung des Brandausbruchs ohne Reduzierung des brennbaren Materials (z.B. durch kontrollierte Brände) das Risiko und das Ausmaß von Großbränden und damit das Folgeschadenspotenzial einzelner Ereignisse erhöhen würde (Piñol et al. 2005). Der kritische Punkt, der den Phasenübergang beim Brandgeschehen auslöst, ist offensichtlich das zufällig auftretende Zündereignis. Wie weit sich das Einzelereignis über größere Teile der

Landschaft ausbreitet, wird durch die jeweilige Vegetationsstruktur und das Ausmaß des verfügbaren brennbaren Materials beeinflusst, das im Ökosystem angesammelt wurde (Chandler et al. 1983).

Die Feuerökologie kann auch als Beispiel dienen, um zu erklären, dass das Kippunkt-konzept auf verschiedenen Ebenen desselben Kontextes hilfreich ist: Die Landschaftsanalyse kann Erkenntnisse über ein weiteres Kippelement liefern. Im zufälligen Muster von brennbaren und nicht brennbaren Standorten kann es eine Dichte-Schwelle geben, oberhalb derer sich die räumliche Reichweite eines Feuers enorm zunimmt, siehe die Erklärung unter Perkolation.

Populationsökologie: Ausbrüche und Epidemien

Phänomenologisch verwandt - wenn auch nicht ebenso dramatisch im zeitlichen Ablauf - scheint die Ausbruchs-Dynamik von Populationen zu sein, die in einigen Biota beobachtet werden kann, z.B. in Form von Planktonblüten. In aquatischen Systemen besteht die Möglichkeit eines plötzlichen extremen quantitativen Anstiegs einzelner Arten mit erheblichen Folgen für andere Ökosystemkomponenten. Obwohl die betreffenden Arten in der Regel in stabilisierende Nährstoffkapazitätsbegrenzungen oder Räuber-Beute-Wechselwirkungen eingebettet sind, kann unter bestimmten Bedingungen ein Ausbruch aus diesen Begrenzungen erfolgen und für kurze Zeit zu mehreren Größenordnungen höheren Populationsdichten führen (Hallegraeff 1993). In diesen Systemen ist es nicht einfach, einen genauen Kippunkt zu bestimmen, wenngleich mit Hilfe systemdynamischer Modelle das Verhalten nachgebildet und untersucht werden kann (z.B. Huppert et al. 2002).

Der Ausbruch von Epidemien und biologischen Invasionen folgt vergleichbaren Mustern und wird häufig mit eng verwandten formalen Ansätzen analysiert (Eam et al. 2000).

Gewässerökologie: Alternative stabile Zustände in flachen Seen und anderen Ökosystemen

In den 1970er Jahren wurde festgestellt, dass sich in flachen Seen in den gemäßigten Klimazonen zwei verschiedenen Typen von Organismengemeinschaften (Biozöosen) dominieren können. Unter sonst vergleichbaren äußeren Bedingungen kann eine Biozönose entweder von am Boden verwurzelten Makrophyten oder alternativ von Planktonalgen dominiert werden. Umfangreiche limnologische Untersuchungen führten zum Schluss, dass es möglich ist, Übergänge zwischen diesen verschiedenen Zuständen zu erzwingen (Scheffer et al. 1993, Scheffer, van Nes 2007). Ein solcher Übergang kann durch eine starke Erhöhung oder Verringerung der Nährstoffbelastung, insbesondere von Phosphat, herbeigeführt werden: Eine starke Eutrophierung lässt das Plankton so weit gedeihen, dass die Makrophyten überschattet werden und aus dem System verschwinden. Umgekehrt erfordert eine Wiederherstellung der Makrophytendominanz eine sehr weitgehende Nährstoffentfernung - weit mehr als zur Etablierung des algendominierten Stadiums erforderlich war. Der Übergang tritt ein, wenn die Nährstoffbegrenzung so ausgeprägt ist, dass die Algendichte so weit abnimmt, dass die Überschattung des Makrophytenwachstums nicht mehr effektiv ist.

Diese Art des Verhaltenswechsels zwischen alternativen stabilen Zuständen ist auch aus einer Vielzahl anderer, insbesondere physikalischer, Systeme bekannt (z.B. beim Magnetismus, vgl. Jiles und Atherton, 1986). Die beteiligten richtungsabhängigen Übergänge werden Hysterese genannt (Mayergoyz 2012), siehe auch Abbildung 9. Im ökologischen Kontext waren die flachen Seen eines der ersten Beispiele in der Ökologie, wo Hysterese auf quantitativer Basis untersucht und erfolgreich

modelliert werden konnte. In der Zwischenzeit ermutigte dieses Beispiel weitere Forschungen nach vergleichbaren Phänomenen in anderen Ökosystemen. Heute ist eine ganze Reihe anderer ökologischer Prozesse bekannt, die einem entsprechenden Muster folgen. Scheffer et al. (2001) stellen eine Liste von Studien dieser Art von ökologischen Übergängen in einer Übersichtsarbeit zusammen.

Konzepte und Anwendungen in der dynamischen Theorie: Wichtige Formen von Phasenübergängen, bei denen Kipppunkte Domänengrenzen markieren.

Die zuvor beschriebenen Beispiele wurden in formalen Strukturen modelliert, die bestimmten Formen von Übergängen zugeordnet werden können. Während das globale Klimasystem eine Überlagerung einer Reihe unterschiedlicher gegenläufiger Prozesse unterschiedlicher dynamischer Formen beinhaltet, ist das konzeptionelle Verständnis anderer Übergangsprozesse weniger komplex und es ist einfacher, eine begrenzte Anzahl dominierender Treiber zu identifizieren. Ihre Kenntnis zeigt auch die mögliche Vielfalt von Ansätzen, die auch in Bezug auf SPAGE eine Rolle spielen könnten. Die folgenden dynamischen Paradigmen werden häufig zum Verständnis von Kipppunktdynamiken verwendet. Es wird folgend eine Reihe von Ansätzen zur mathematischen Modellierung physikalischer und chemischer sowie ökologischer und sozialer Systeme präsentiert, die unterschiedliche Kippsituationen erfassen. Die Ansätze zeigen, dass die Metapher eines Kipppunktes eine Vielzahl von verschiedenen Formen zusammenfasst, die auf jeweils charakteristische Situationen anwendbar sind.

Waage und Wippe

Die einfachste Form eines Kipppunktmodells folgt der Idee einer Waage oder einer Wippe (Abbildung 3). Die zunehmende Gewichtszunahme auf der leichteren Seite führt zu einem Gleichgewichtspunkt, an dem beide Seiten die Äquivalenz erreichen. Bei Überschreitung dieses Punktes kippt das System um. Ein wesentliches Merkmal von Kipppunkten ist in einem solchen System erkennbar: Beim Versuch zu unterscheiden, nach welcher Seite sich die Wippe neigt, gibt es ausgedehnte Bereiche, in denen Laständerungen nur eine begrenzte Wirkung haben. Einem deutlichen Unterschied gibt es genau an der Kippstelle. Am Kipppunkt können minimale Einflüsse entscheidend sein, auf welche Seite sich die Wippe neigt. Prigogine and Stengers (1984) wiesen darauf hin, dass an einem solchen Wendepunkt bei strikter Betrachtung das Prinzip der Kausalität, d.h. der konsistente Zusammenhang von quantifizierbarer Ursache und Wirkung, nicht gilt, da für diesen Punkt kein endlicher Zusammenhang von Ursache und Wirkung spezifiziert werden kann. Genau an der Grenze zwischen zwei entgegengesetzten Entwicklungs- oder Veränderungsrichtungen können unendlich kleine Einflüsse - je nach Systemspezifikation - Folgeeffekte beliebiger Größenordnung auslösen. In Bezug auf SPAGE kann argumentiert werden, dass sich daraus resultierende Parameteränderungen auf die ökologischen Gleichgewichte auswirken können und die Zustände der Systeme in Richtung neuer Gleichgewichte verschieben. Modelle können einen solchen Effekt veranschaulichen (siehe Kapitel 7).



Abb. 3: Kippunkt-Dynamik am Beispiel der Wippe oder Waage.

Am Gleichgewichtspunkt kann ein beliebig kleiner Stoß mit einem beliebig großen Effekt verbunden werden. Dies ist charakteristisch für eine Wippe genau am Kippunkt.

Domino-Effekte: Iteration

Räumlich erweiterte iterative Prozesse sind eine wichtige Domäne für dynamische Kippunktstudien. Der Dominoeffekt (Abbildung 4) kann als ein vereinfachtes Modell eines solchen iterativen Phänomens angesehen werden. In Systemen, in denen lange Ursache-Wirkungsketten eine Rolle spielen, können kleine lokale Ereignisse ihre Nachbarschaft so beeinflussen, dass die Veränderung in einem lokalen Zustand auf die Umgebung übertragen wird. Wenn letzteres in der Lage ist, den gleichen Übergang durchzuführen, können großflächige makroskopische Ergebnisse durch eine lokale Spitze verursacht werden. Eine Kette, bei der der Fall eines einzelnen Dominosteins dazu führt, dass der nächste Stein fällt, zeigt eine linear verlaufende Dynamik. Es ist ebenso möglich, dass eine Aufstellung so ausgelegt ist, dass ein Stein mit zwei oder mehreren anderen interagiert. Dann können spezifische exponentielle Verstärkungsprozesse entstehen.

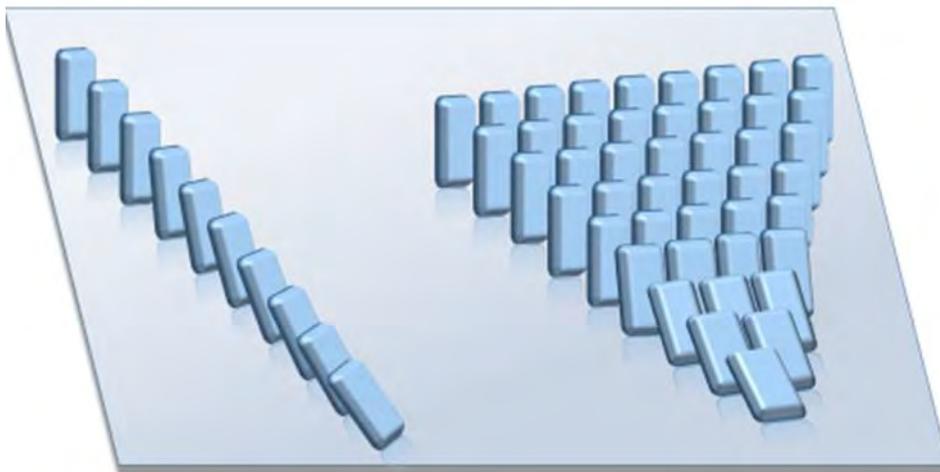


Abb. 4: Kippunkt-Dynamik am Beispiel fallender Dominosteine

Fallende Dominosteine sind eine häufig verwendete Metapher und Verallgemeinerung vernetzter Ursache-Wirkungsketten. Im ökologischen Kontext ist zu betonen, dass diese Art der Ketten- oder Netzwerkpropagation nicht unbedingt linear ist, sondern grundsätzlich auch einer Amplifikationsdynamik einschließlich exponentieller Prozesse folgen kann.

Mit einigen Erweiterungen kann die Dynamik kritischer Massen durch einen solchen Ansatz beschrieben werden: Die Atome einiger radioaktiver Elemente zerfallen mit zufälliger Wahrscheinlichkeit und emittieren Partikel und / oder Strahlung. Wenn sie auf andere Kerne in der Umgebung treffen, können sie dort weitere Kernspaltungen induzieren, aus denen weitere Partikel emittiert werden. In einer subkritischen Masse verursacht jeder spontane Zerfall im Durchschnitt weniger als eine zusätzliche Spaltung in der Umgebung. Wenn jedoch die Dichte instabiler Atome Einwirkungsbereich der emittierten Teilchen ausreichend hoch ist, wird als Kettenreaktion ein exponentieller Anstieg der radioaktiven Zerfälle auftreten und eine nukleare Explosion auslösen. Die kritische Masse wird durch die probabilistische Bedingung bestimmt, dass die Spaltung eines einzelnen Atoms im Durchschnitt mehr als ein zusätzliches Spaltungsereignis verursacht (Holdren und Bunn 2002).

Es ist naheliegend für einen solchen Fall einen Kippunkt mit der kritischen Masse zu identifizieren. Andere Modelle von Kaskadierungs-Effekten folgen einer vergleichbaren Dynamik. Dies gilt insbesondere für Ausbruchs- und Epidemieprozesse, die in Populationssystemen stattfinden. Ihre Relevanz für den SPAGE-Kontext ergibt sich aus der Bedeutung einer intergenerationellen Selbstverstärkung.

Anregbare Medien

Eine Vielzahl von chemischen Reaktionen (z.B. Belousov-Zhabotinsky-Reaktion, Briggs-Rauscher-Reaktion) sowie physiologische (z.B. Neuronenanregung, Tachykardie und Kammerflimmern des Herzens) und ökologische Systemreaktionen (z.B. einige Flechtenwachstumsformen und Vegetationsmuster) können durch Wechselwirkungen vom Typ der anregbaren Medien beschrieben werden. Es handelt sich um eine der Grundformen eines mustererzeugenden Mechanismus in räumlich strukturierten, selbstorganisierenden Systemen. In diesen räumlich strukturierten Systemen können lokal drei verschiedene Zustände auftreten: 1 - ein lokal anregbarer Zustand, der lange Zeit erhalten bleiben kann, bis er durch 2 aktiviert wird - eine angeregte Zelle in direkter Nachbarschaft. Dann geht 1 auch in den angeregten Zustand über. In Analogie zu einer Kettenreaktion kann sich die Erregung also räumlich ausbreiten. Der angeregte Zustand bleibt für eine bestimmte Zeitspanne bestehen und geht dann in einem unempfindlichen Zustand über, der für eine bestimmte Zeitspanne keine Anregung mehr zulässt, bis eine Regeneration stattgefunden hat. Die lokalen Übergänge werden in der Regel auf einem Raster modelliert, um die Entstehung von räumlichen Mustern zu untersuchen (Abbildung 5). Obwohl die zugrundeliegende Konzeption eher simpel ist, ermöglicht ein entsprechender Parametrisierungsansatz die Beschreibung einer Vielzahl von mustererzeugenden Prozessen. Es gibt einen großen Bestand an Literatur, sowohl theoretische Studien (Holden et al. 2013, Meron 1992) als auch angewandte (Kapal und Showalter 2012, Mosekilde und Mouritsen 2012). Die Musterbildung in der Feuerökologie kann als Sonderfall eines erregbaren Mediums betrachtet werden, bei dem die Anregungsphase vergleichsweise sehr kurz und die Regenerationsphase deutlich länger ist. Auch viele Prozesse von Invasionen oder Epidemien und eine Reihe von Räuber-Beute-Interaktionen können in dieser Form erfasst und untersucht werden (Breckling et al. 2011, Makeev und Semendyaeva 2017). In diesen Modellen kann der Übergang von anregbar zu angeregte als Kippereignis interpretiert werden, außerdem gibt es Parameterspezifikationen, über die hinaus das beobachtbare Muster zu verschiedenen Charakteristika übergeht. Aufgrund seines Zusammenhangs mit ökologischen Ausbreitungsprozessen kann der Ansatz helfen, dynamische Phänomene der SPAGE-Ausbreitung so zu verstehen, wie auch einige herkömmliche ökologische Dynamiken modelliert werden können.

In Epidemien werden die entsprechenden Zustände häufig als "infizierbar, infiziert und immun" bezeichnet und in Zufallsnetzwerken modelliert (Volz und Meyers 2007). Für SPAGE ist der Modelltyp von Interesse, da er eine Möglichkeit bietet, langfristige und großräumige Ausbreitungseffekte zu beschreiben, die auf einer Spezifikation von lokalen Interaktionen basieren.

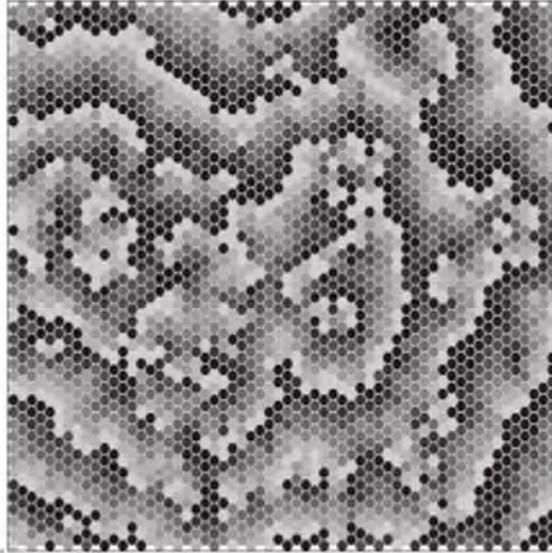


Abb. 5: Muster anregbarer Medien.

Die räumlich verteilte Ausbreitung eines lokal erregbaren, angeregten und refraktären Zustandes (bzw. Infizierbar, infiziert und immun) wird zur Beschreibung einer Vielzahl von biologischen sowie sozialen Musterbildungsprozessen verwendet. Zu den typischen räumlichen Mustern, die auftreten können, gehören kohärente Spiralwellen sowie transiente Zufallskonfigurationen. Hier wird eine Simulation auf einem hexagonalen Gitter gezeigt, bei der der nachbarschaftliche Übergang von einer angeregten zu einer anregbaren Zelle mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,5 pro Zeitschritt auftritt, während er für 3 folgende Zeitschritte (Iterationen) in einer angeregten und 4 Iterationen in einem refraktären Zustand verbleibt, bevor er in einen anregbaren Zustand zurückkehrt. Die Graustufe zeigt das Alter der Zellen nach der letzten Anregung. Weiß dargestellt sind neu angeregte Zellen, Schwarz zeigt den anregbaren Zustand an. Die Simulation begann mit einer zufälligen Verteilung von 54 angeregten Zellen auf einem 30 x 90er Raster.

Perkolation

Im Hinblick auf das ökologische Anwendungspotenzial ist die Perkolationstheorie eng mit dem Konzept anregbarer Medien verbunden. Es wird ein gitterbasierter Prozess betrachtet, bei dem durchlässige (permeable) und undurchlässige Zellen zufällig verteilt werden. In einem solchen System wird statistisch analysiert, bei welcher Dichte von zufällig verteilten permeablen Zellen eine durchgängige Verbindung von gegenüberliegenden Seiten des Gitters wahrscheinlich wird und das Gitter durchlässig (perkolerbar) macht (Abbildung 6). Sobald eine rasterspezifische Dichte (die Perkolationsschwelle) überschritten wird, erfolgt die Perkolation mit hoher Wahrscheinlichkeit, sonst nicht. Bemerkenswert ist, dass die Schwelle für eine scharfe Grenze steht, die als eine spezifische Form eines Kipppunktes betrachtet werden kann. Die Perkolationstheorie hat vielfältige Anwendungen in der Physik sowie in der Epidemiologie und Ökologie (siehe z.B. Boswell et al. 1998, Davis et al. 2008). In einer zufällig strukturierten Landschaft, die aus brennbaren und nicht brennbaren räumlichen Komponenten (lokalen Standorten) besteht, erlöschen Brände schnell, wenn die Gesamthäufigkeit der zufällig verteilten leicht brennbaren Standorte unterhalb der Perkolationsschwelle liegt. Oberhalb der Perkolationsschwelle besteht jedoch eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass sich lokale Brände über die gesamte Landschaft ausbreiten (in einem Modell: über das gesamte Gitter). An der

Perkolationschwelle selbst (Kippunkt) gibt es eine Singularität: Der Weg, den das Feuer durch die Landschaft nehmen muss, wäre im Vergleich zu allen anderen Konstellationen der längste und die Intensität der synchron brennenden Standorte so knapp wie möglich über dem Erlöschen (Galeano Sancho 2015). In einer solchen Situation würde das Feuer (oder ein anderweitig dargestellter Ausbreitungsprozess) über die längste zeitliche Dauer bestehen bleiben. Für ökologische Anwendungen kann die Perkolationsanalyse helfen zu entscheiden, ob die Population einer Organismenart in Bezug auf die jeweilige biogeografische Umgebung sich langfristig halten könnte, was eine wichtige Frage auch bei der Beurteilung der Persistenz von genetischen Eigenschaften in einer Population sein kann.

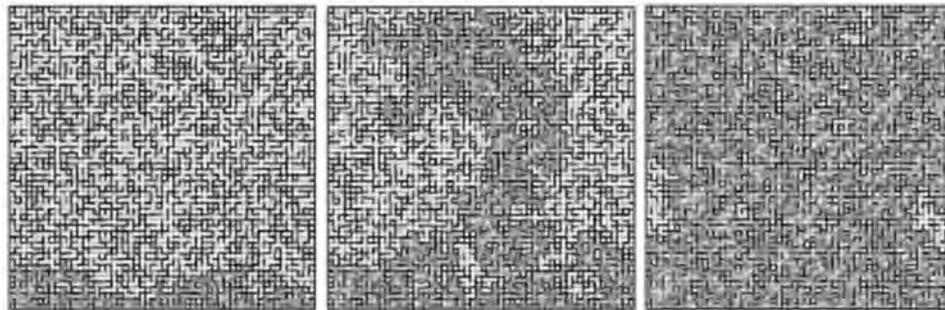


Abb. 6: Perkolationsmodelle in Dispersionsprozessen in heterogenen Medien.

Wenn eine zunehmende Anzahl von zufällig platzierten lokalen Hindernissen über ein Gitter gelegt wird, entsteht ein charakteristischer Kippunkt, oberhalb dessen fast sicher ein Durchgang von einer Seite des Gitters zur anderen möglich ist. Es sind drei Konfigurationen dargestellt, links unter, rechts über und mittig eine nahe der Perkolationschwelle. Das System weist am Kippunkt spezifische Eigenschaften auf. Perkolationsmodelle werden unter anderem in der Physik und in der Bodenkunde eingesetzt. In der Landschaftsökologie dienen sie dazu, Ausbreitungs- und Persistenzmuster von Organismen in fragmentierten Umgebungen zu analysieren. Für gentechnisch veränderte Organismen ist der Ansatz äußerst relevant, um die Gesamtauswirkungen veränderter Fähigkeiten zur Bewältigung des lokalen räumlichen Ausbreitungswiderstands zu bewerten.

Schwellwert-Effekte und Phasenübergänge, Verzweigungen und Hopf-Bifurkation

In der dynamischen Theorie ist es ein wichtiges Thema, Formen von Übergängen zu analysieren, die in Systemen auftreten können, in denen kausale Strukturen die Veränderung von Zuständen im Laufe der Zeit bestimmen. Erreicht ein System einen kritischen Zustand, kann am Verzweigungspunkt ein unendlich kleiner Einfluss entscheiden (Abbildung 7), auf welche Seite einer Gabelung sich das System bewegt und damit einen von zwei verschiedenen möglichen stabilen Zuständen annimmt. Auch auf diese Form des Übergangs ist der von Prigogine und Stengers (1984) gegebene Hinweis anzusenden, dass am Verzweigungspunkt selbst eine beliebig kleine Anregung entscheiden kann, zu welchem der beiden alternativen Gleichgewichte sich das System entwickelt.

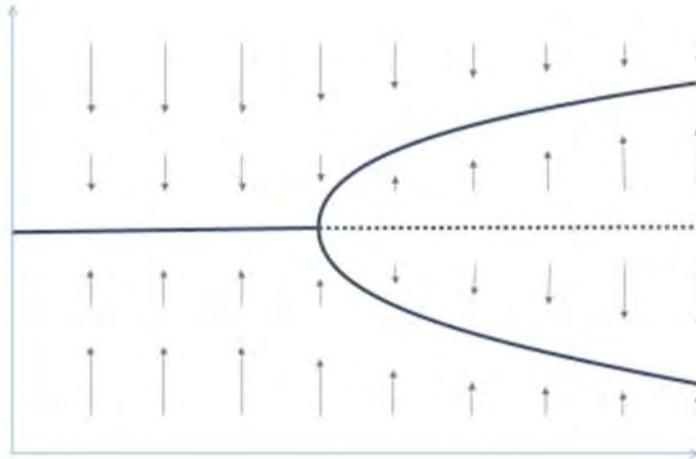


Abb. 7: Bifurkationen treten in dynamischen Systemen als Folge einer Nichtlinearität auf. Ein typisches Beispiel ist die Bifurkation, die in der Differentialgleichung $\frac{dx}{dt} = r \cdot x - x^3$ auftritt. Beim Erhöhen des kritischen Parameters r gibt es einen Kipppunkt, nach dessen Überschreiten ein global stabiler Zustand instabil wird (gestrichelte Linie) und zwei alternative stabile Zustände auftreten. In vielen physikalischen Systemen sowie in der ökologischen Populationsdynamik kann diese Art von Kipppunkt beobachtet werden.

Eine nach dem österreichischen Mathematiker E. F.F. Hopf benannte Bifurkation ist ein Übergang, bei dem der stabile Zustand eines Systems instabil wird und bei Überschreiten einer kritischen Schwelle (Verzweigungspunkt oder Kipppunkt) als neuer Zustand ein Grenzzyklus auftritt (Abbildung 8). Mit einer Hopf-Bifurkation lassen sich verschiedene oszillatorische Prozesse in der Ökologie beschreiben (z.B. Fussmann et al. 2000).

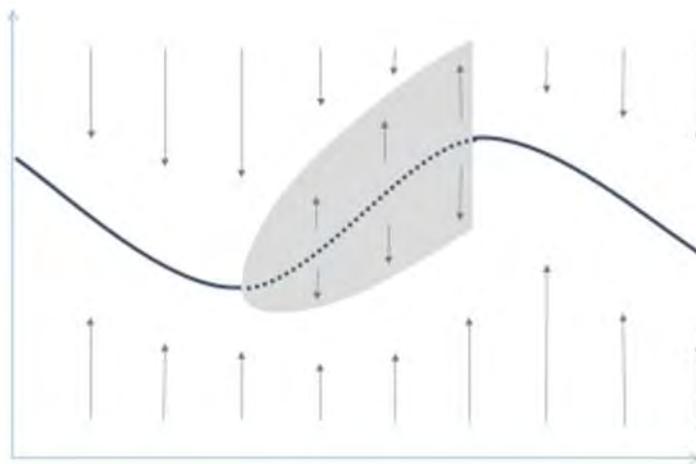


Abb. 8: Schema einer Hopf-Bifurkation
Die Hopf-Bifurkation beschreibt in der Populationsdynamik Situationen, in denen jenseits eines Kipppunktes ein stabiles Gleichgewicht instabil wird und ein Grenzzyklus auftritt. Dies beinhaltet einen Übergang von einem stationären stabilen Zustand zu einer stabilen periodischen Oszillation. Graue Fläche: Bereich eines kritischen Parameters, in dem oszillierendes Verhalten auftritt.

Hysterese

Hysterese ist für die Diskussion von Kippunkten im gegebenen Kontext eine der wesentlichen Formen des Übergangs, sie spielt auch eine zentrale Rolle in der Klimawandeldebatte. Hysterese ist eine Systemstruktur mit einer Domäne im Zustandsraum, in der alternative stabile Zustände möglich sind, d.h. unter den gleichen äußeren Bedingungen bleibt das System in einem von zwei möglichen Zuständen. Dies bedeutet, dass die Systembeschreibung über eine einfache funktionale Beziehung hinausgeht, bei der jeder Eingangsgröße nur auf eine bestimmte Ausgangsgröße bezogen ist. In Systemen, die Hysterese-Effekte aufweisen gibt es eine abgrenzbare Parameterdomäne, in der alternative stabile Zustände auftreten. Der Hystereseeffekt tritt auf, wenn ein limitierender Parameter überschritten wird und das System in den anderen von zwei möglichen Zuständen wechselt. Als charakteristische Eigenschaft findet der Übergang vom stabilen Zustand 1 in den stabilen Zustand 2 bei einem anderen Wert des kritischen Parameters statt als die Rückkehr vom stabilen Zustand 2 in den stabilen Zustand 1. Die grafische Veranschaulichung eines solchen Übergangs erfordert eine dreidimensionale Darstellung (Abbildung 9). Konzeptionelle Beschreibungen werden z.B. von Scheffer et al. 2001 und Gordon et al. 2008 vorgelegt. Die Analyse von ökologischen Beziehungen und Analysen des globalen Klimasystems haben zu einer größeren Anzahl von beispielhaften Fällen geführt (Scheffer und van Nes 2007). Für SPAGE ist der Ansatz von großem Interesse, da er eine Erklärung liefert, unter welchen Bedingungen ein System in einen grundsätzlich anderen Zustand wechseln könnte, aus dem heraus es besonders schwierig sein kann zu früheren Zuständen zurückzukehren.

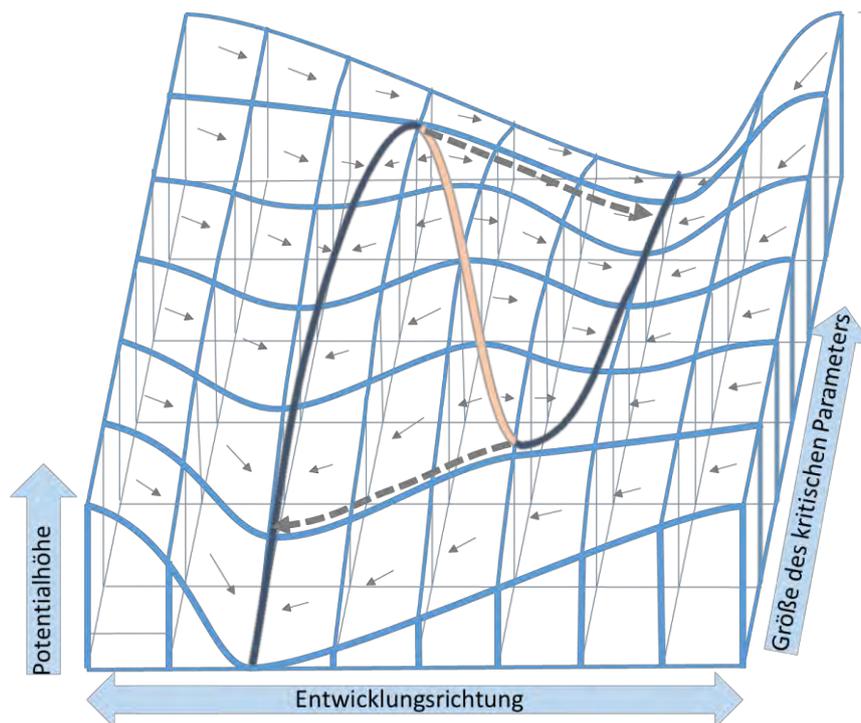


Abb. 9: Dreidimensionale Darstellung eines Hysterese-Effekts.

Hysterese ist eine Verhaltensweise, die in einem ökologischen Kontext auftreten kann, in dem die Änderung eines kritischen Parameters zu einem abrupten Übergang zu einem neuen Gleichgewicht führt (fett gestrichelte Pfeile). Es besteht die spezifische Bedingung, dass der Übergang in umgekehrter Richtung bei einem anderen Wert des kritischen Parameters erfolgt. Dies impliziert die Existenz von zwei alternativen Gleichgewichten für einen bestimmten Größenbereich des kritischen Parameters. Diese Art von Verhalten ist inzwischen für eine Vielzahl von Ökosystemen bekannt, darunter flache Seen in gemäßigtem Klima. Für den globalen Klimawandel wird ebenfalls eine solche Konfiguration diskutiert.

Nachdem ein Überblick über Beispiele und formale Konstrukte diskutiert wurde, in denen die Auswirkungen kritischer Zustände und Kippunkte erfasst werden, wird im Folgenden das mögliche Auftreten von Kippunkten bezüglich der neuen genomischen Konstrukte analysiert, zu denen SPAGE- und Gene Drives gehören. Es gibt Anzeichen dafür, dass einige der Hauptformen, in denen Kippunkte auftreten, mit hoher Wahrscheinlichkeit eine wichtige Rolle spielen werden für das Verständnis der Auswirkungen einer absichtlichen Freisetzung von SPAGE.

Potentielle Kippunkte mit SPAGE-Beteiligung

Bei der Betrachtung von SPAGE können Kippunkte auf verschiedenen Ebenen diskutiert werden. Auf den ersten Blick mag es naheliegend erscheinen, an die molekularen Eigenschaften der Transgene zu denken. Da die Implikationen von SPAGE jedoch notwendigerweise in einen breiteren ökologischen und sozialen Kontext eingebettet sind, muss die Möglichkeit einer Kippunktdynamik auch in einem breiteren Spektrum von Kontexten erwartet werden. Eine systematische Folgenbewertung ist eine offene und wichtige Forschungsfrage, die große Aufmerksamkeit und Anstrengungen im interdisziplinären Austausch erfordert. Hier kann nur ein kurzer Überblick und erste Hypothesen zur Kippunktdynamik und den damit verbundenen Modellformen vorgestellt werden.

Eine Hierarchie von Betrachtungsebenen: Wo SPAGE-bezogene Kippunkte auftreten können

In der Ökologie ist die Zuordnung von Interaktionen zu bestimmten Organisationsebenen als effizienter Ansatz für die Strukturierung und Systematisierung etabliert und wird unter dem Begriff Hierarchietheorie zusammengefasst (O'Neill et al. 1986). Organisationsebenen werden nach spezifischen Eigenschaften unterschieden, die sich auf einer bestimmten Ebene durch systeminterne Interaktion und Selbstorganisation ergeben (Abbildung 10). In der Ökologie werden vor allem die Ebenen Organismus - Population - Landschaft - Biom und Biosphäre unterschieden. Der Ansatz wird durch eine erweiterte Sichtweise ergänzt, die zusätzliche Ebenen von der molekularen Ebene bis hin zu den größten bekannten makroskopischen Strukturen umfasst, um interdisziplinäre Verbindungen und Ansichten zu ermöglichen (Jantsch 1980).

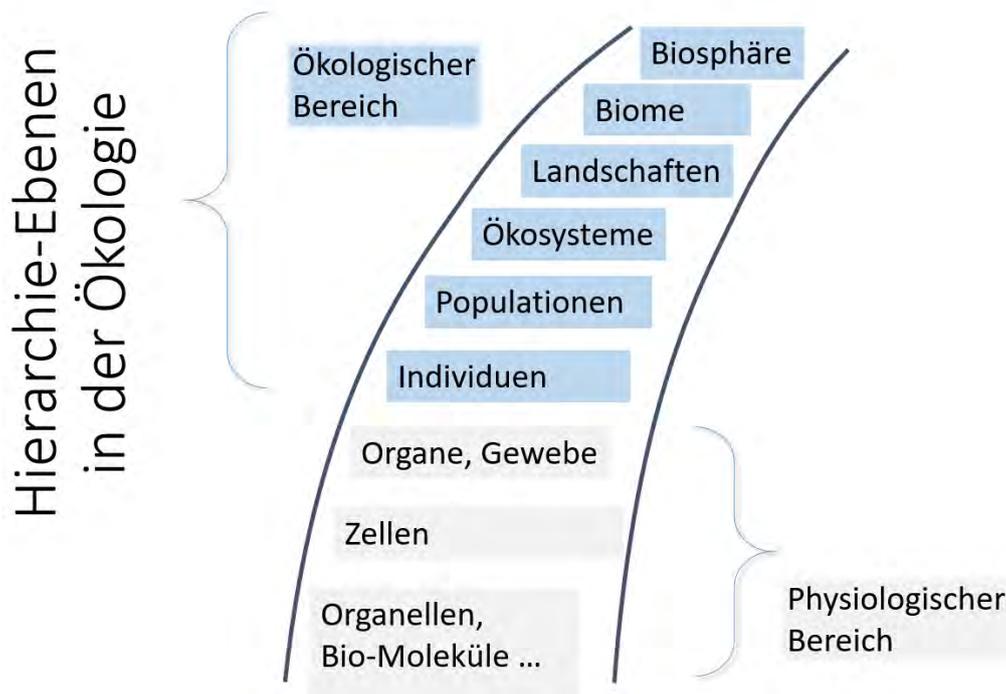


Abb. 10: Hierarchieebenen in der Ökologie.

Die Hierarchietheorie dient der Strukturierung der in der Biologie behandelten Themen. Die Ebenen werden nach den jeweils auftretenden Eigenschaften unterschieden. Von der unteren bis zur höheren Ebene spielen zusätzliche Interaktionstypen eine Rolle, die spezifische Formen der Beschreibung erfordern und auf den unteren Ebenen nicht relevant sind. Die physiologische Domäne besteht aus Biomolekülen, Zellorganellen bis zur Ebene des Individuums. Vom Individuum bis zur Biosphäre haben wir die ökologische Domäne. Um jede der Stufen zu studieren, ist spezielles Fachwissen erforderlich.

Kippunkte auf molekularer und physiologischer Ebene

Der allererste Kippunkt, der proof of concept bzw. die Realisierbarkeit von SPAGEs, kann als überschritten angesehen werden. Dies war ein Übergang von vorwiegend konzeptionellen Überlegungen (Burt 2003) zu schließlich erfolgreichen Bemühungen auf molekularer Ebene, eine künstliche genomische Struktur zu erzeugen und zu implementieren, die an nachfolgende Generationen mit höheren Raten vererbt wird als nach der natürlichen Mendelschen Vererbung. Eine solche Struktur kann von Anfang an mit weiteren und letztlich potenziell schädlichen Eigenschaften auf Populationsebene kombiniert werden (Hammond et al. 2016).

Für Gene Drives wäre eine nächste kritische Schwelle die Freisetzung, was bedeutet, dass Veränderungen auf der molekularen Ebene, die zu einer Manifestation auf der individuellen Ebene führen, mit höheren Ebenen natürlich selbstorganisierender Systeme verbunden werden, d.h. der Populationsebene und den Organismengemeinschaften (Ökosystemen). Diese Schwelle setzt voraus, dass ein umfangreiches Regelwerk, eine Risikobewertung und ein öffentlicher Diskurs entwickelt und vereinbart werden müssen. Dies ist derzeit nicht der Fall. Relevante Fragen zum Umgang mit den Risiken und Unsicherheiten, die durch die Freisetzung von Gene Drive-organismen entstehen können, sind nicht geklärt - wurden allerdings angesprochen (Oye et al. 2014). In der Zwischenzeit geht die Laborentwicklung unter kontrollierten Bedingungen weiter, wie in Kapitel 1 beschrieben, in Richtung einer Differenzierung und Diversifizierung der Ansätze.

Kipppunkte auf der Populationsebene

Auf der Populationsebene sind eine Vielzahl unterschiedlicher SPAGE-Konstruktionen und Kipppunkte zu berücksichtigen. Für eine prospektive Analyse des dynamischen Verhaltens von SPAGE-Organismen wären detaillierte Modellierungsstudien erforderlich. Der Modellaufbau müsste sowohl Studien zu einzelnen Interaktionen als auch groß angelegte räumlich explizite (Meta-)Populationsdarstellungen umfassen, die mit den Modellierungsansätzen vergleichbar sind und diese erweitern, wie in Kapitel 7 beschrieben. Phasenübergänge, die auftreten, wenn Kipppunkte auf dieser Ebene überschritten werden, können strukturelle Verschiebungen von Systemen auf lokaler, regionaler oder potenziell sogar globaler Ebene sein, einschließlich Aussterbeereignisse. Verschiedene dynamische Phasenübergänge, Änderungen in den ökosystemaren Nahrungsbeziehungen einschließlich sekundärer Effekte auf der höheren trophischen Ebene, Virulenzveränderungen etc. sind zu bewerten. Abhängig von der Art der SPAGE können Übergänge wie Bifurkationen, Grenzyklen, seltsame Attraktoren und Hysterese als Phänomene auf dieser Ebene auftreten. Es muss betont werden, dass unabhängig von der Effizienz der Modellprojektionen auf Populationsniveau langfristige Vorhersagen über das evolutionäre Schicksal einer bestimmten Freisetzung im Bereich der "unbekannten Unbekannten" verbleiben werden (Kapitel 2).

Kipppunkte auf der Ebene der Ökosysteme

Die Ökosystemebene umfasst die Gesamtbudgets der Energie- und Stoffumwandlung, die von der Organismengemeinschaft gemeinsam herbeigeführt werden auf der Grundlage der verfügbaren Bioelementreserven und Energiebasis einschließlich der Inputs in das System und Outputs aus dem System (Jax 2016, Breckling und Köhler 2016). Es handelt sich um die Integrationsebene an einem bestimmten Standort mit hinreichender innerer struktureller Homogenität. Umfassende Ökosystemstudien sind schwierig, komplex und daher selten. Häufig konzentrieren sich Ökosystemuntersuchungen auf spezifische Aspekte wie Ökosystemdienstleistungen (Fischlin et al. 2007) oder Ökosystemintegrität (Woodley und Kay 1993). Beide Ansätze sind für die Folgenabschätzung von SPAGE-Technologien von wesentlicher Bedeutung.

Was die systemischen Kipppunkte betrifft, so würde sich eine Ökosystembewertung insbesondere auf Schlüsselprozesse und Schlüsselarten konzentrieren. Ökosystemingenieure (Jones et al. 1994) sind Arten, die durch ihre Aktivitäten einen großen Einfluss auf die Eigenschaften und die Zusammensetzung des Gesamtsystems der Organismengemeinschaft haben. Schlüsselarten (Paine 1966) haben eine zentrale Funktion bei der Strukturierung der trophischen Beziehungen und damit des Gesamtsystems, häufig durch indirekte Effekte. Wenn Arten mit einer so prägenden Rolle im Ökosystem direkt oder indirekt durch Populationsänderungen, die von einem SPAGE ausgelöst werden, betroffen wären, könnte dies Folgen haben, bei denen sich die Dynamik der Kipppunkte auf der Ebene des Ökosystems zeigt. Daraus folgt, dass durch die Stoff-, Energie- und Informationsverarbeitung auf der Ebene der Ökosysteme kleinere Auswirkungen gedämpft, verstärkt oder transformiert werden können. Die Antizipation dieser Effekte ist bekanntlich schwierig, aber deshalb nicht irrelevant. Insbesondere in der Naturschutzökologie (Schwartz et al. 2000) und in der Renaturierungsökologie (Jordan et al. 1990) wurden Kenntnisse auf diesem Gebiet gesammelt.

Kipppunkte auf der Landschafts- und überregionalen Ebene

Die Landschaftsebene umfasst ein Netzwerk verschiedener Ökosystemtypen (Forman 2014). Dabei steht der räumliche Aspekt der Prozessorganisation im Vordergrund. Räumlich explizite Ansätze wie rasterbasierte Modelle, eine ökologische Version zellulärer Automaten (Breckling et al. 2011), werden auf dieser Ebene z.B. in Bezug auf anregbare Medien oder Perkolation eingesetzt. Darüber hinaus werden individuenbasierte Modelle (Łomnicki 1999, Judson, 1994) mit ihrem hohen Integrationspotenzial verwendet, um die Rolle der Aktivitäten von Organismen über größere räumliche Skalen in heterogenen Strukturen zu analysieren (siehe Kapitel 7). Bekannte Kipppunkte auf Landschaftsebene resultieren aus Fragmentierungseffekten (Opdam et al. 1993) und werden in der Metapopulationstheorie (Hanski 1999) und der Populationsgefährdungsanalyse (Beissinger und McCullough 2002) bis hin zu großskaligen Strukturen analysiert.

Kipppunkte in einem evolutionären Kontext

Der evolutionäre Kontext von SPAGE ist wahrscheinlich derjenige Aspekt, der aus der Perspektive der Risikoanalyse den höchsten Grad an Relevanz hat, da es sich um langfristige Implikationen in einem Ausmaß und zeitlichen Umfang handelt, der über den direkten empirischen Zugang hinausgeht. Leider ist es auch diejenige Domäne, die die ungenaueste Vorhersage ermöglicht und das höchste Maß an nicht reduzierbarer Unsicherheit und "unbekannten Unbekannten" aufweist. Denn der evolutionäre Prozess verbindet kleinräumige Prozesse auf molekularer Ebene, d.h. Mutationen, mit makroskopischen Selektionsprozessen auf der Ebene des gesamten Organismus durch die Verstärkung der fitnessbedingten Reproduktionsdynamik und im weiteren Verlauf mit großräumigen Landschafts - Beziehungen. Schlüsselthemen für das Verständnis evolutionärer Prozesse sind Überlegungen zu einer mehrstufigen Selektion (Wilson 1997), die erkennen, dass evolutionäre Veränderung nicht ausschließlich eine Interaktion zwischen dem Genom und einem bestimmten umweltbedingten Fitnessmerkmal ist, sondern dass Fitness aus einer Vielzahl von Komponenten besteht, die auf verschiedenen Ebenen verteilt sind und interferieren können. Einen weiteren entscheidenden Aspekt wird mit dem Begriff der "Red Queen Hypothese" (Van Valen 1973) benannt. Diese besagt, dass Fitness weder eine intrinsische Eigenschaft eines Organismus noch stationär ist. Stattdessen handelt es sich um eine sich ständig verändernde Beziehung der Mitglieder einer Population und ihrer Umgebung, die von beiden Seiten beeinflusst wird. Dies erfordert - um eine aktuell besetzte Position zu halten - einen kontinuierlich fortgesetzten Wandel. Selbst für einen stationären Zustand wäre also eine grundlegend voranschreitende evolutionäre Anpassung erforderlich.

Für die evolutionäre Dynamik können Modelle in der Regel qualitative und probabilistische Aussagen machen, die zwar Erwartungen skizzieren, aber einen deutlichen Hinweis darauf geben, dass es höchst unwahrscheinlich ist, das potenzielle Schicksal eines SPAGE in einem evolutionären Kontext vorhersagen zu können. Zuverlässige quantitative Vorhersagen in diesem Bereich können als schwer möglich angesehen werden. Auf einer Metaebene können die Schlussfolgerung diskutiert werden, ob Kipppunkte von SPAGE in einer evolutionären Domäne auf einen irreversiblen Phasenwechsel von bekannten Unbekannten zu unbekanntem Unbekanntem hinweisen.

Kippunktüberlegungen im Hinblick auf eine sozial-ökologische Dimension von SPAGE - das Zusammenwirken von natürlichen und sozialen Prozessen

Systembeschreibungen, die hauptsächlich in naturwissenschaftlichen Prozessen verwendet werden, wurden auch zur Beschreibung von Veränderungen und Übergängen in der sozialen und wirtschaftlichen Dynamik verwendet (Becker und Breckling 2011). Daher ist es sinnvoll zu untersuchen, wie die Verfügbarkeit von SPAGE laufende Prozesse im sozialökologischen Kontext beeinflussen kann (Becker und Jahn 2006) und welche Kippunkte in diesem Zusammenhang auftreten können. Da sich zeigt, dass SPAGE neue gesellschaftliche Chancen sowie neue und potenziell risikoreiche und kontroverse Entwicklungen eröffnet (Oye et al. 2014, Esvelt et al. 2014), ist es eine hilfreiche und notwendige Aufgabe, qualitative Übergänge bei der Nutzung der Technologien zu identifizieren und das Konzept der Kippunkte anzuwenden, um Übergänge zu analysieren und zu verstehen, die z. B. Landnutzung, Gesundheit, Wirtschaft, Regulierung, Öffentlichkeitsbeteiligung betreffen, sowie Fragestellungen zum Feedback zwischen sozioökonomischen Aktivitäten und ökologischer Entwicklung. Im Folgenden listen wir eine Reihe von Ansatzpunkten für Untersuchungen auf, die darauf abzielen, solche SPAGE-bezogenen Kippunkte im sozialökologischen Bereich zu identifizieren.

Kippunkte bei der Technologie-Anwendung und bei Machbarkeitsüberlegungen

Ein erster grundlegender Übergang nach einem Waage- (oder Wippen-) Paradigma wurde offenbar bereits durchlaufen, was den Raum für Übergänge in nachfolgenden Bereichen öffnet. Die Möglichkeit Gene Drives zu entwickeln wurden aus theoretischen Gründen postuliert (Burt 2003), jedoch erwies sich ihre Realisierung als schwierig, wenn nicht gar als mit den damals verfügbaren Mitteln nicht durchführbar. CRISPR/Cas dient nicht genuin der Herstellung von Gene Drives (Jinek et al. 2012). Die natürliche Funktion in Bakterien besteht darin, die Zelle gegen das Eindringen von Viren zu schützen. Nachdem CRISPR/Cas isoliert, charakterisiert und seine Wirkungsweise verstanden wurde, zeigte sich, dass es verschiedene weitergehende Anwendungen ermöglicht. Es stellte sich heraus, dass es auch als Instrument eingesetzt werden könnte, dass die notwendigen Schritte zur Bewältigung der molekularen Hindernisse bei der Konstruktion und Implementierung von Gene Drives ermöglicht. Dieser Übergang von konzeptionellen Überlegungen zur praktischen Verfügbarkeit ermöglichte verschiedene Arten von Gene Drive Anwendungen (z.B. Buchman et al. für die Fruchtfliege *Drosophila suzukii*, Gantz et al. 2015 für die Stechmücke *Anopheles stephensi*). Was sich jetzt als machbar erwiesen hat, kann zu weiteren Entwicklungsschritten führen, was einen Diskurs in zusätzlichen Bereichen wie Risikobewertung und Risikomanagement erfordert.

Kippunkte in der Risikobewertung und im Risikomanagement

Um Risiken zu verstehen, die mit weiterreichenden Technologien verbunden sind, ist es notwendig, Testanwendungen unter begrenzten und kontrollierten Bedingungen durchzuführen. Diese Experimente werden so aufgebaut, dass sie einen bestimmten Kontext untersuchen und Ursache-Wirkungs-Netzwerke analysieren können. Aus erkenntnistheoretischer Sicht impliziert dies spezifische Bedingungen: Eine strikte Abgrenzung des Experiments von einer unbeobachteten Umgebung und ein Setting, das es ermöglicht, relevante beabsichtigte und potenziell auch unbeabsichtigte Wirkungen zu beobachten oder zu erkennen. Das räumlich-zeitliche Ausmaß dieser Experimente hängt von der Art der zu untersuchenden Interaktion ab. Eine Extrapolation von kleineren auf größere Skalen ist möglich, solange eine Neuskalierung ohne die Beeinträchtigung von Prozessen, die zu Veränderungen der Ergebnisse führen, sinnvoll ist, d.h. Hierarchieeffekte, Phasenübergänge oder Kippunkte eine Rolle

spielen. Skalierungsprobleme sind ein kritischer Punkt in der Risikobewertung (Woodbury 2003). Ein typisches Beispiel ist die Diskussion über einen angemessenen (und deutlich begrenzten) Beitrag biobasierter Energie zum Energiewandel (z. B. Vogt 2016). Je größer das räumlich-zeitliche Ausmaß, desto schwieriger und kostspieliger wird das Experimentieren. Es ist offensichtlich und in der wissenschaftlichen Gemeinschaft allgemein anerkannt, dass Experimente unverantwortlich sind, die in ihren Auswirkungen nicht beherrschbar und nicht zeitlich begrenzt sind. Dies bedeutet, dass es einen kritischen Punkt gibt, bis zu dem ausreichende Kenntnisse gewonnen werden können und die Verantwortlichkeiten für das entsprechende Handeln zugeordnet werden können. Die Situation, in der für eine Bewertung ein Experiment erforderlich wäre, das in der Praxis nicht rückgängig gemacht werden kann, würde in der Terminologie von Schwegler 1981 das Risiko einer Organisations-Instabilität beinhalten, bei der die Domäne der Funktionsfähigkeit eines Systems verlassen wird (siehe Abb. 1). Ein solcher Kipppunkt im Rahmen der Freisetzung von Gene Drives wird deutlich, wenn es notwendig wäre, einen Gene Drive-Organismus freizusetzen, um implizite Risiken zu identifizieren. Dabei ist klar, dass unter kontrollierten Bedingungen nicht alle Parameter, die in der Natur eine Rolle spielen, untersucht werden können. Insbesondere Ausbreitung, Kolonisierung und Metapopulationsdynamik sind experimentell schwer zu untersuchen ohne dass Skalierungseffekte auftreten, die es schwierig machen, Ergebnisse aus begrenzten Bedingungen zu extrapolieren.

Kipppunkte bei der Regulierung und im Vollzug von Rechtsvorschriften

Veränderungen in der Regulierung und im Vollzug bilden nicht immer einen linearen Zusammenhang. Insbesondere das Inkrafttreten eines bestimmten Gesetzes oder einer Verordnung kann als Wendepunkt angesehen werden, der einen Entwicklungsprozess temporär abschließt. Es ist ebenfalls offensichtlich, dass Regulierung kein Prozess ist, der direkt und schlüssig dem wissenschaftlichen Fortschritt folgt. Es handelt sich um eine komplexe Interaktion, die auf soziales Funktionieren und gesellschaftliche Integration gerichtet ist. Wissenschaftliche Beiträge sind ein Teil des Inputs. Zusätzlich tragen Überlegungen zur Harmonisierbarkeit regulatorischer Veränderungen mit der allgemeinen Integrität des Rechtssystems und ethische Überlegungen wesentlich mit zur Entwicklung von regulatorischer Normsetzung bei.

Für Gene Drives zeigt sich bereits aus dem, was wir bisher wissen, dass nicht alle Fragen, die sich in diesem Zusammenhang stellen, durch bestehende Regelungen abgedeckt sind. Während es Vorschriften zur Sicherung von Laborprozessen (in Deutschland herausgegeben von der ZKBS 2016) gibt, sind zahlreiche Fragen offen, wie ein sicherer Umgang mit den entstehenden Gefährdungs- und Expositionspotenzialen außerhalb des Labors gewährleistet werden kann. Eines der offensichtlichsten Themen, das einer aktualisierten Regulierung bedarf, ist der zu erwartende Konflikt mit dem Cartagena-Protokoll über die biologische Sicherheit (UNEP 2000). Als internationales Übereinkommen regelt das Protokoll, dass die grenzüberschreitende Verbringung genetisch veränderter Organismen nur nach vorheriger Zustimmung des Landes, in das der Organismus verbracht wird, zulässig ist. Dies sollte für Organismen unter kontrollierten Bedingungen oder im Anbau gelten. Für gentechnisch veränderte Organismen wäre eine internationale Zustimmung erforderlich, wenn Arten wie Olivenfliegen, Moskitos oder Fruchtfliegen freigesetzt würden, auch wenn die Freisetzung nur auf eine lokale Population abzielen würde. Dies liegt daran, dass das Konstrukt eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit hat, sich in andere Regionen zu auszubreiten. Eine detailliertere Bewertung der rechtlichen Auswirkungen würde sicherlich weitere offene Fragen aufdecken, bei denen die erweiterten technologischen Möglichkeiten die Entwicklung neuer und spezifischerer und angemessener Regelungen erforderlich machen (siehe Kapitel 9 und 10).

Es ist zu erwarten, dass diese neuen Vorschriften auch eine strengere Regelung des Zugangs zu dem erforderlichen Labormaterial erfordern würden, um Missbrauch zu verhindern, wie Oye et al. 2014 vorsichtig feststellten. Die Anforderungen an einen adäquaten Umgang mit der technologischen Leistungsfähigkeit von Gene Drives werden derzeit vor allem diskutiert und empfohlen, aber noch nicht kohärent geregelt (National Research Council 2015, National Academy of Sciences 2016). Es sind Abwägungen zu treffen zwischen einem Regulierungssystem, das eine überregionale Änderung der Merkmale wildlebender Arten auf der Grundlage einzelner oder partikulärer Interessen zulässt, und einem integrierten, internationalen Regulierungssystem, das, um effizient zu sein, neue Durchsetzungsinstrumente erfordern würde. Höchstwahrscheinlich wäre ein qualitativer Übergang in der grenzüberschreitenden Regulierung erforderlich, um den Risiken zu begegnen, die mit der Freisetzung selbstvermehrender künstlicher genetischer Elemente verbunden sein können.

Kippunkte in der sozialen Akzeptanz

GeneDrives als SPAGE-Typ, die auf eine effiziente Verbreitung in natürlichen Populationen ausgelegt sind, sind ein qualitativ neues Instrument, das auch für Anwendungen im Naturschutz diskutiert wird. Während etablierte Methoden der genetischen Veränderung durch Versprechungen wie größere Ernten gerechtfertigt wurden und für die Ernährung der Welt angesichts der begrenzten planetarischen Ressourcen als unverzichtbar dargestellt wurden, versprechen Gene Drive Technologien unter anderem eine Reduzierung der Verbreitung schwerer menschlicher Krankheiten durch die Eliminierung von Vektoren, die Eliminierung bedeutender landwirtschaftlicher Schädlinge, die Aufhebung von Resistenzentwicklungen bei Pestiziden und die Eliminierung invasiver Arten (Collins 2018). Da für einige dieser Versprechen zumindest eine technische Machbarkeit glaubwürdig erscheint, bedarf es eines fundierten technischen, ökologischen, ethischen und rechtlich-regulatorischen Diskurses.

Aus den Erfahrungen der Debatte über gentechnisch veränderte Pflanzen in Europa in den letzten zwei Jahrzehnten ist ersichtlich, dass es in der Diskursdynamik Kippunkte zu geben scheint. In anderen sich neu entwickelnden technischen Bereichen scheint es möglich zu sein, dass Befürworter und Gegner in einem konstruktiven Meinungs austausch stehen. Ein Beispiel scheint der Diskurs über Nanomaterialien zu sein, siehe z.B. Filser (2019) und Wigger et al. 2015. Im Gegensatz dazu stellte sich für die GVO-Debatte heraus, dass anscheinend zumindest bi-stabile Ergebnisse möglich sind. Einerseits werden Argumente selektiv als Instrumente eingesetzt, um vordefinierten Geschäftsabsichten zu folgen, anstatt tatsächlich problemorientiert zu sein. Andererseits werden praktisch unerfüllbare Forderungen nach Null-Risiken gestellt. Für den kommenden Diskurs über SPAGE ergibt sich ein interessanter Forschungs- und Bewertungsbereich, wie ethische Überlegungen, wissenschaftlicher Fortschritt in der SPAGE-Entwicklung, die Wahrnehmung des wirtschaftlichen Potenzials und politische Einflüsse in Wechselwirkung treten, um entweder einen Konsens in der Öffentlichkeit zu formen oder eine "Wir gegen die"-Einstellung zu fördern. Versprechungen, Enttäuschungen, Glaubwürdigkeit und die Bereitschaft zum Vertrauen werden eine wichtige und bisher nicht vorhersehbare Rolle spielen.

Diskursausblick

SPAGE sind ein Thema, das an Bedeutung gewinnt, je mehr Anwendungsversuche über die Laborbedingungen hinaus vorgeschlagen werden. Die Freisetzung von sich selbst ausbreitenden künstlichen genetischen Elementen wirft neue Fragen auf. Eingebunden in selbstreproduzierende organismische Einheiten, die evolutionären Veränderungen unterworfen sind, die Kombination und Interaktion mit einer ungetesteten und nicht testbaren Vielfalt von selbstverstärkenden Kontexten erfordert Antworten auf die Frage, wie man Bereiche der Akzeptabilität abgrenzt, wie man Linien diskutiert, entwirft und durchsetzt, deren Überschreiten nicht zu rechtfertigen wäre. Dies sind typische Schwellenwerte, die durch Kippunkte gekennzeichnet sind.

Um die Wahrscheinlichkeit gering zu halten, dass unethische Ergebnisse aus "guten Absichten" resultieren, scheint es von hoher Priorität zu sein, dieses Thema nicht nur in der wissenschaftlichen Gemeinschaft zu diskutieren. Es ist erforderlich, dass neben molekularwissenschaftlicher Expertise unter anderem auch landschaftsökologische, geografische und ethische Expertise einbezogen wird. Ebenso wichtig wäre es, einen allgemeinen öffentlichen Diskurs zu erweitern, der das Thema in einer Weise in die Aufmerksamkeit der breiten Öffentlichkeit bringt, die nicht in erster Linie von Machbarkeit und Faszination oder von Skandalisierung getrieben wird, sondern Probleme der Grenzen des Wissbaren sowie der Reversibilität und Kontrolle beleuchtet.

Wir müssen uns darüber im Klaren sein, dass eine Freisetzung von SPAGE Kippunkte auf verschiedenen Ebenen beeinflusst. Die technologische Leistungsfähigkeit und Reichweite von SPAGE führt zu einer Reihe von Wirkungspotenzialen, die in ihren Auswirkungen auf die Biosphäre noch nicht abgeschätzt werden können. Zum ersten Mal erwerben die Menschen das Potenzial, die Selbstorganisationsprozesse von Populationen zu nutzen, um künstliche Eigenschaften in natürliche Population zu treiben, einschließlich schädlicher Eigenschaften, die das Potenzial haben, Aussterben zu induzieren. Es ist bei weitem nicht ein Wendepunkt, der erstmals ein vom Menschen verursachtes Aussterben wildlebender Populationen ermöglichen würde. Aber dass das Aussterben durch molekulare Werkzeuge ermöglicht werden könnte, und laborgefertigt und freisetzbar ist, ist so grundlegend neu, dass unabhängig von spezifischen Anwendungsabsichten der Umgang mit diesem Potenzial eine umfassende öffentliche Einsicht, Kontrolle und Regulierung sowie Abwägungen und den höchsten erreichbaren Standard in der ethischen Argumentation erfordert.

Literatur

- Andersen, T. Carstensen, J., Hernández-García, E.; Duarte, C.M., 2009. Ecological thresholds and regime shifts: approaches to identification. *Trends Ecol. Evol.* 24, 49–57
- Becker, E., Jahn, T. (Eds.), 2006. *Soziale Ökologie: Grundzüge einer Wissenschaft von den gesellschaftlichen Naturverhältnissen*. Campus Verlag.
- Becker, E., Breckling, B., 2011. Border Zones of Ecology and Systems Theory. In: Schwarz, A., Jax, K. (Eds.), *Ecology Revisited. Reflecting on Concepts, Advancing Science*. Heidelberg, 385–403
- Beissinger, S.R., McCullough, D.R., 2002. *Population viability analysis*. University of Chicago Press.
- Bindoff, N.L., Stott, P.A., AchutaRao, K.M., Allen, M.R., Gillett, N. et al., 2013. Detection and attribution of climate change: from global to regional.
<http://pure.iiasa.ac.at/id/eprint/10552/1/Detection%20and%20attribution%20of%20climate%20change%20From%20global%20to%20regional.pdf>
- Biskaborn, B. K., Smith, S. L., Noetzli, J., Matthes, H., Vieira, G. et al., 2019. Permafrost is warming at a global scale. *Nature communications*, 10(1), 264.
- Boswell, G.P., Britton, N.F., Franks, N. R., 1998. Habitat fragmentation, percolation theory and the conservation of a keystone species. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*. 265(1409), 1921–1925. <https://doi.org/10.1098/rspb.1998.0521>.
- Breckling, B., Koehler H., 2016. Ökosystemforschung in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts – Stoffkreisläufe und -Energieflüsse in ökologischen Modellen, *Natur und Landschaft* 9(10), 410-416 <https://doi.org/10.17433/9.2016.50153409.410-416>
- Breckling, B., Pe'er, G., Matsinos, Y.G., 2011. Cellular automata in ecological modelling. In: *Modelling complex ecological dynamics*, 105-117. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Buchman, A., Marshall, J.M., Ostrovski, D., Yang, T., Akbari, O.S., 2018. Synthetically engineered Medea gene drive system in the worldwide crop pest *Drosophila suzukii*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(18), 4725-4730.
- Burt, A., 2003. Site-specific selfish genes as tools for the control and genetic engineering of natural populations. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 270(1518), 921-928.
- Carpenter, S.R., Cole, J.J., Pace, M.L., Batt, R., Brock, W.A., Cline, T. et al., 2011. Early warnings of regime shifts: a whole-ecosystem experiment. *Science*, 332, 1079– 1082.
- Chandler, C., Cheney, P., Thomas, P., Trabaud, L., Williams, D., 1983. *Fire in forestry. Volume 1. Forest fire behavior and effects. Volume 2. Forest fire management and organization*. John Wiley & Sons, Inc.
- Collins, J. P., 2018. Gene drives in our future: challenges of and opportunities for using a self-sustaining technology in pest and vector management. In *BMC proceedings* (Vol. 12, No. 8, p. 9). BioMed Central.
- Davis, S., Trapman, P., Leirs, H.; Begon, M.; Heesterbeek, J.A.P., 2008. The abundance threshold for plague as a critical percolation phenomenon. *Nature*. 454 (7204), 634–637.
<https://doi.org/10.1038/nature07053>
- Dean, J 2018. Editors Vox: Methane, Climate Change, and Our Uncertain Future. *Earth and Space Science News*. <https://eos.org/editors-vox/methane-climate-change-and-our-uncertain-future>.
- deYoung, B., Barange, M., Beaugrand, G., Harris, R., Perry, R.I. et al., 2008. Regime shifts in marine ecosystems: detection, prediction and management. *Trends Ecol. Evol* 23, 402–409.
<https://doi.org/10.1016/j.tree.2008.03.008>
- Domb, C., Green, M.S. (Eds), 1972 ff. *Phase Transitions and Critical Phenomena Vol. 1-19* Academic Press San Diego et al 1971-2001
- Earn, D.J., Rohani, P., Bolker, B.M., Grenfell, B. T., 2000. A simple model for complex dynamical transitions in epidemics. *Science* 287(5453), 667-670

- Esvelt, K.M., Smidler, A.L., Catteruccia, F., Church, G.M., 2014. Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. *Elife* 3, e03401. <https://doi.org/10.7554/eLife.03401>.
- Filbee-Dexter, K.; Pittman, J., Haig, H.A., Alexander, S.M., Symons, C.C.; Burke, M.J., 2017. Ecological surprise: concept, synthesis, and social dimensions, *Ecosphere* 8(12):e02005. <https://doi.org/10.1002/ecs2.2005>
- Filser J., 2019. Pros and cons of nano-regulation and ways towards a sustainable use. – In: Eisenberger I., Kallhoff A., Schwarz-Plaschg C., 2019. *Nanotechnology: Regulation and Public Discourse*. Rowman & Littlefield International.
- Fischlin, A., Midgley, G.F., Price, J.T., Leemans, R., Gopal, B. et al., 2007. Ecosystems, their properties, goods and services. IPCC Report AR4 Climate Change 2007: Impacts, Adaptation, and Vulnerability <https://www.ipcc.ch/report/ar4/wg2/>
- Forman, R.T., 2014. *Land Mosaics: The Ecology of Landscapes and Regions* 1995, 217. Island Press.
- Fussmann, G.F., Ellner, S.P., Shertzer, K.W., Hairston Jr, N.G., 2000. Crossing the Hopf bifurcation in a live predator-prey system. *Science* 290(5495), 1358-1360.
- Galeano Sancho, D., 2015. Percolation theory and fire propagation in a forest. University of Barcelona, <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/67391/1/TFG-Galeano-Sancho-Daniel.pdf>
- Gantz, V.M., Jasinskiene, N., Tatarenkova, O., Fazekas, A., Macias et al., 2015. Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112(49), E6736-E6743.
- Gatfaoui, H.; de Peretti, P., 2019. Flickering in Information Spreading Precedes Critical Transitions in Financial Markets, *Scientific Reports*, 9, 5671.
- von Gleich, A., Giese, B., 2019. Resilient Systems as a biomimetic guiding concept, In: Ruth, M., Gößling-Reisemann, S. (Eds.). *Handbook on Resilience of Socio-Technical Systems*, Cheltenham, Northampton, Edward Elgar Publ.
- Goldammer, J.G. (Ed.), (2012). *Fire in the tropical biota: Ecosystem processes and global challenges* (Vol. 84). Springer Science & Business Media.
- Gordon, L.J., Peterson, G.D., Bennett, E.M., 2008. Agricultural modifications of hydrological flows create ecological surprises. *Trends in Ecology & Evolution* 23(4), 211-219.
- Grodzins, M., 1957. Metropolitan segregation. *Sci. Am* 197:33-41
- Hallegraeff, G.M., 1993. A review of harmful algal blooms and their apparent global increase. *Phycologia*, 32(2), 79-99.
- Hammond, A., Galizi, R., Kyrou, K., Simoni, A., Siniscalchi, et al., 2016. A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector *Anopheles gambiae*. *Nature biotechnology* 34(1), 78.
- Hanski, I., 1999. *Metapopulation ecology*. Oxford University Press.
- Harley, C.D., Randall Hughes, A., Hultgren, K.M., Miner, B.G., Sorte, C.J et al., 2006. The impacts of climate change in coastal marine systems. *Ecology letters* 9(2), 228-241. <https://doi.org/10.1111/j.1461-0248.2005.00871.x>
- Helbing D., 2012. Modelling of Socio-Economic Systems. In: Helbing D. (Ed.) *Social Self-Organization. Understanding Complex Systems*. Springer, Berlin, Heidelberg
- Holden, A.V., Markus, M., Othmer, H.G. (Eds.), 2013. *Nonlinear wave processes in excitable media* (Vol. 244). Springer.
- Holdren, J., Bunn, M., 2002. *Technical Background Nuclear Basics*. Research Library https://web.archive.org/web/20100527132103/http://www.nti.org/e_research/cnwm/overview/technical1.asp
- Holling, C.S., 1978. *Adaptive Environmental Assessment and Management*. John Wiley & Sons

- Huppert, A., Blasius, B., Stone, L., 2002. A model of phytoplankton blooms. *The American Naturalist*, 159(2), 156-171.
https://www.tau.ac.il/lifesci/zoology/members/lewi_files/documents/Huppert_AmNat_2002.pdf
- Jantsch E., 1980. *The Self-Organizing Universe: Scientific and Human Implications of the Emerging Paradigm of Evolution*. Pergamon-Verlag.
- Jax K., 2016. Biozönose, Biotop und Ökosystem. *Natur und Landschaft* 9(10) 417-422.
<https://doi.org/10.17433/9.2016.50153410.417-422>
- Jiles, D.C., Atherton, D.L., 1986. Theory of ferromagnetic hysteresis. *Journal of magnetism and magnetic materials* 61(1-2), 48-60.
- Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J. A., & Charpentier, E., 2012. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 337(6096), 816-821.
- Johnson, E.A., 1996. *Fire and vegetation dynamics: studies from the North American boreal forest*. Cambridge University Press.
- Jones, C.G., Lawton, J.H., Shachak, M., 1994. Organisms as ecosystem engineers. In *Ecosystem management*. Springer, New York, NY. 130-147.
- Jordan III, W.R., Jordan, W.R., Gilpin, M.E., Aber, J.D. (Eds.), 1990. *Restoration ecology: a synthetic approach to ecological research*. Cambridge University Press.
- Judson, O.P., 1994. The rise of the individual-based model in ecology. *Trends in ecology & evolution* 9(1), 9-14.
- Kapral, R., Showalter, K. (Eds.), 2012. *Chemical waves and patterns (Vol. 10)*. Springer Science & Business Media.
- Kim, W.C., Mauborgne, R., 2003. Tipping point leadership. *Harvard business review* 81(4), 60-69, 122.
- Kvenvolden, K.A. (1988). Methane hydrates and global climate. *Global biogeochemical cycles* 2(3), 221-229. <https://doi.org/10.1029/GB002i003p00221>
- Lenton, T.M., 2011a. Early warning of climate tipping points. *Nature climate change*, 1(4), 201.
<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.666.244&rep=rep1&type=pdf>
- Lenton, T.M., 2011b. Beyond 2 °C: redefining dangerous climate change for physical systems, *WIREs Climate Change* 2(3), 451-461. <https://doi.org/10.1002/wcc.107>
- Lenton, T.M., 2012. Arctic climate tipping points. *Ambio* 41(1), 10-22.
<https://doi.org/10.1007/s13280-011-0221-x>
- Lenton, T.M., 2013. Environmental Tipping Points. *Annu. Rev. Environ. Resour* 38, 1-29.
- Lenton, T.M., Held, H., Kriegler, E., Hall, J.W., Lucht, W. et al., 2008. Tipping elements in the Earth's climate system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(6), 1786-1793.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0705414105>
- Łomnicki, A., 1999. Individual-based models and the individual-based approach to population ecology. *Ecological modelling*, 115(2-3), 191-198.
- Makeev, A.G., Semendyaeva, N.L., 2017. A basic lattice model of an excitable medium: Kinetic Monte Carlo simulations. *Mathematical Models and Computer Simulations* 9(5), 636-648.
<https://doi.org/10.1134/S2070048217050088>
- Mayergoyz, I.D., 2012. *Mathematical models of hysteresis*. Springer Science & Business Media.
- Meron, E., 1992. Pattern formation in excitable media. *Physics reports* 218(1), 1-66.
- Mosekilde, E., Mouritsen, O.G. (Eds.), 2012. *Modelling the dynamics of biological systems: nonlinear phenomena and pattern formation (Vol. 65)*. Springer Science & Business Media.
- National Academies of Sciences, 2016. *Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values*. The National Academies Press, Washington, DC.

- National Research Council, 2015. Gene Drive Research in Non-Human Organisms: Recommendations for Responsible Conduct, National Academy of Sciences. Washington, DC. <http://nas-sites.org/gene-drives/>
- Nordhaus, W.D., 1975. Can we control carbon dioxide? IIASA Working paper.
- Notz, D., 2009. The future of ice sheets and sea ice: Between reversible retreat and unstoppable loss. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106(49), 20590-20595. <https://doi.org/10.1073/pnas.0902356106>
- O'Neill, R. V., Deangelis, D.L., Waide, J.B., Allen, T.F., Allen, G.E., 1986. A hierarchical concept of ecosystems (No. 23). Princeton University Press.
- Opdam, P., van Apeldoorn, R., Schotman, A., Kalkhoven, J., 1993. Population responses to landscape fragmentation. In *Landscape ecology of a stressed environment*. Springer, Dordrecht. 147-171.
- Oye, K.A., Esvelt, K., Appleton, E., Catteruccia, F., Church, G. et al., 2014. Regulating gene drives. *Science* 345(6197), 626-628.
- Paine, R.T., 1966. Food Web Complexity and Species Diversity. *The American Naturalist* 100 (910), 65–75. <https://doi.org/10.1086/282400>. JSTOR 2459379
- Parmesan, C., Yohe, G., 2003. A globally coherent fingerprint of climate change impacts across natural systems. *Nature*, 421(6918), 37. <https://doi.org/10.1038/nature01286>
- Piñol, J., Beven, K., Viegas, D.X., 2005. Modelling the effect of fire-exclusion and prescribed fire on wildfire size in Mediterranean ecosystems. *Ecological Modelling* 183(4), 397-409.
- Prigogine, I., Stengers, I., 1984. *Order out of chaos: Man's new dialogue with nature*. New York. Verso Books.
- Randalls, S., 2010. History of the 2°C climate target. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Climate Change* 1(4), 598-605. <https://doi.org/10.1002/wcc.62>
- Rijsberman, F.R.; Swart, R.J. (Eds.), 1990. *Targets and Indicators of Climatic Change*. Report of Working Group II of the Advisory Group on Greenhouse Gases. Stockholm Environment Institute. Draft version. 166.
- Scheffer, M., Bascompte J., Brock, W.A., Brovkin, V., Carpenter, S.R., et al., 2009. Early-warning signals for critical transitions. *Nature* 461, 53–59. <https://doi.org/10.1038/nature08227>.
- Scheffer, M., van Nes, E.H., 2007. Shallow lakes theory revisited: various alternative regimes driven by climate, nutrients, depth and lake size. *Hydrobiologia* 584(1), 455-466.
- Scheffer, M., Carpenter, S., Foley, J.A., Folke, C., Walker, B., 2001. Catastrophic shifts in ecosystems. *Nature* 413(6856), 591.
- Scheffer, M., Hosper, S.H., Meijer, M.L., Moss, B., Jeppesen, E., 1993. Alternative equilibria in shallow lakes. *Trends in Ecology & Evolution* 8(8), 275-279.
- Sornette, D., 2003. *Why Stock Markets Crash: Critical Events in Complex Financial Systems*, Princeton University Press
- Schwartz, M.W., Brigham, C.A., Hoeksema, J.D., Lyons, K.G., Mills, M.H., Van Mantgem, P.J., 2000. Linking biodiversity to ecosystem function: implications for conservation ecology. *Oecologia* 122(3), 297-305.
- Schwegler, H., 1981. Structure and organization of biological systems. In: G. Roth and H. Schwegler, eds., *Self-organizing systems*, 24-38. Frankfurt, New York: Campus-Verlag.
- Schwegler, H., 1985. Ökologische Stabilität. In: Weidemann, G. (Ed.), *Verhandlungen der Gesellschaft für Ökologie*, 13. Jahrestagung Bremen, im Auftrag der Gesellschaft, 263-270
- Sornette, D., 2003. *Why Stock Markets Crash: Critical Events in Complex Financial Systems*, Princeton University Press
- Taleb, N.N., 2007. *The Black Swan: The Impact of the Highly Improbable*. Random House, New York

- Taleb, NN; Read, R.; Douady, R.; Norman, J.; Bar-Yam, Y., 2014. The Precautionary Principle (with Application to the Genetic Modification of Organisms), Extreme Risk Initiative – NYU School of Engineering Working Paper Series. <https://arXiv.org/pdf/1410.5787.pdf>
- UNEP, 2000. Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity [https://bch.cbd.int/protocol/text/Cartagena Protocol on Biosafety](https://bch.cbd.int/protocol/text/Cartagena%20Protocol%20on%20Biosafety)
- United Nations Climate Change, 2014. Why Methane Matters. <https://unfccc.int/news/new-methane-signs-underline-urgency-to-reverse-emissions>
- United Nations Climate Change, 2018. The Paris Agreement. <https://unfccc.int/process-and-meetings/the-paris-agreement/the-paris-agreement>
- Van Valen, L., 1973. A new evolutionary law. *Evolutionary Theory*. 1: 1–30. https://ebme.marine.rutgers.edu/HistoryEarthSystems/HistEarthSystems_Fall2010/VanValen%201973%20Evol%20%20Theor%20.pdf
- Veraart, A.J., Faassen, E.J., Dakos, V., van Nes, E.H., Lürling, M., Scheffer, M., 2012. Recovery rates reflect distance to a tipping point in a living system. *Nature* 481(7381), 357. <https://doi.org/10.1038/nature10723>
- Vogt, M., 2016 Ethische Fragen der Bioökonomie. Sachverständigenrat Bioökonomie Bayern/C.A.R.M.E.N. http://www.biooekonomierat-bayern.de/dateien/Publikationen/M.Vogt_Ethische_Fragen_der_Bio%C3%B6konomie_03.2016.pdf
- Volz, E., Meyers, L.A., 2007. Susceptible–infected–recovered epidemics in dynamic contact networks. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 274(1628), 2925-2934.
- Wanfeng Y.; Woodarda, R.; Sornettea, D., 2010. Diagnosis and Prediction of Tipping Points in Financial Markets: Crashes and Rebound, *Physics Procedia* 3, 1641–1657.
- Wigger H., Zimmermann T., Pade C., 2015. Broadening our view on nanomaterials: highlighting potentials to contribute to a sustainable materials management in preliminary assessments. *Environment Systems and Decisions* 35(1), 110-128. <https://doi.org/10.1007/s10669-014-9530-5>
- Wilson, D.S., 1997. Altruism and organism: Disentangling the themes of multilevel selection theory. *The American Naturalist* 150(S1), s122-S134.
- Woodbury, P.B., 2003. Dos and don'ts of spatially explicit ecological risk assessments. *Environmental Toxicology and Chemistry* 22(5), 977-982.
- Woodley, S., Kay, J., 1993. *Ecological integrity and the management of ecosystems*. CRC Press.
- Zentrale Kommission für biologische Sicherheit (ZKBS), 2016.: Stellungnahme der ZKBS zur Einstufung von gentechnischen Arbeiten zur Herstellung und Verwendung von höheren Organismen mit rekombinanten Gene-Drive-Systemen. Az. 45310.0111 https://www.pflanzenforschung.de/files/6814/5561/9958/2016_02_ZKBS_Stellungnahme_Gene-Drive.pdf



4. Vulnerabilitätsanalyse potenziell betroffener Systeme

Carina R. Lalyer, Bernd Giese und Arnim von Gleich

Die Vulnerabilitätsanalyse ist das Gegenstück zur Technikcharakterisierung. Die Technikcharakterisierung betrachtet die intervenierende Technologie. Die Vulnerabilitätsanalyse untersucht potenziell betroffene Systeme. Das können sozio-ökologische, sozio-technische, sozioökonomische oder andere Systeme sein. In diesem Kapitel stehen ökologische Systeme im Mittelpunkt.

Ökosysteme stellen komplexe Zusammenhänge dar, deren Dynamik noch lange nicht vollständig verstanden ist. Die Modellierung des Verhaltens von Ökosystemen ist daher eine anspruchsvolle Aufgabe. Umfangreiche Abstraktionen sind erforderlich, um die Analyse des Verhaltens mindestens einiger ihrer Elemente unter sich ändernden Umgebungsbedingungen oder in Gegenwart bestimmter Stressoren zu ermöglichen. Insbesondere für "neuartige Entitäten" (Steffen et al., 2015) wie Gen Drives ist eine Analyse ihrer möglichen Auswirkungen auf Ökosysteme aufgrund des Fehlens von Vergleichsfällen eine besondere Herausforderung. Im Rahmen einer Vulnerabilitätsanalyse eines von Gene Drives betroffenen Ökosystems sind Abschätzungen möglicher Auswirkungen nur in vereinfachter Form möglich. Die Analyse eines Ökosystems erfordert eine Untersuchung auf verschiedenen hierarchischen Ebenen, von der Charakterisierung der Arten über die Wechselwirkungen des Organismus mit der Umwelt bis hin zu den abiotischen Eigenschaften der Umwelt (De Lange et al., 2010). Elemente dieser Ebenen, wie beispielsweise Arten, die wichtige Funktionen erfüllen (z.B. Ökosystemingenieure), können zentrale Bestandteile der Kippunktdynamik darstellen, wenn sie über ein bestimmtes Maß hinaus betroffen sind.

Um die relevanten Kriterien für eine Vulnerabilitätsanalyse von Ökosystemen zu bestimmen, die mit einem Gen-Drive konfrontiert sind, wird in diesem Kapitel ein umfassender Ansatz für diese Art der Analyse entwickelt.

Die Vulnerabilitätsanalyse von Ökosystemen

Die technologischen Fortschritte bei Gene Drive Systemen eröffnen neue Möglichkeiten, Probleme in den Bereichen Landwirtschaft, Naturschutz und öffentliche Gesundheit anzugehen. Diese Anwendungen sind jedoch höchst umstritten. GDs können verwendet werden, um Populationen bestimmter Arten zu verändern, zu unterdrücken oder sogar zu eliminieren (Meghani und Kuzma, 2017). Ihre Anwendung wird auf Arten diskutiert, die a) als Krankheitsüberträger wirken, b) als invasive Arten die Biodiversität reduzieren oder c) landwirtschaftliche Schädlinge darstellen. Bisherige Methoden zur Bekämpfung von Organismen erfordern in der Regel kontinuierliche Anwendungen und führen häufig nur zu einer kurzfristigen Unterdrückung der Zielpopulationen (Moro et al., 2018). Die Verwendung von GDs mit dem Ziel auf Wildpopulationen erscheint in dieser Situation als vielversprechend, erfordert jedoch wichtige Voruntersuchungen, da für ihr Verhalten außerhalb von Laborbedingungen und mögliche Auswirkungen ihrer Freisetzung noch keine Erfahrungen vorliegen.

Diese Unsicherheit und Wissensdefizite sind auf Forschungslücken bezüglich der biologischen und ökologischen Eigenschaften potenzieller Zielarten von GDs sowie auf Wissenslücken hinsichtlich der

ökologischen Auswirkungen einer Freisetzung von GD-tragenden Organismen (GDO) in Wildpopulationen zurückzuführen (Moro et al., 2018).

Darüber hinaus muss aufgrund vieler Misserfolge bei der Bekämpfung unerwünschter Arten eine gründliche Studie durchgeführt werden, um die potenziellen Auswirkungen und Risiken im Zusammenhang mit einer erstmaligen Freisetzung von GDO zu bewerten. Wie bereits erwähnt, ist die Vulnerabilitätsanalyse mit verschiedenen Formen von Nichtwissen konfrontiert, mit wissenschaftlichen Unsicherheiten, noch-nicht-Wissen und prinzipiellem Nichtwissen. Die Vulnerabilitätsanalyse kann dazu beitragen, jede einzelne dieser Kategorien durch genauere wissenschaftliche Untersuchungen, durch Modellierung oder durch Identifizierung von Kippunkten zu reduzieren.

Eine ökologische Vulnerabilitätsanalyse ist angebracht, wenn eine spezifische Bedrohung für die Umwelt zu erwarten ist (De Lange et al., 2010). Die Exposition eines Ökosystems gegenüber einer Bedrohung könnte beispielsweise die Freisetzung von GDs in Wildpopulationen sein. Angesichts der potenziellen Leistungsfähigkeit und Reichweite der derzeitigen GD-Systeme und der Tatsache, dass ein schrittweiser Freisetzungsansatz, wie er bei herkömmlichen GVO praktiziert wird, unmöglich ist, ist eine a priori-Analyse erforderlich, um festzustellen, wie anfällig ein Ökosystem ist. Wesentliche Schritte sind die Identifizierung der Exposition und Sensitivität eines Ökosystems gegenüber einer solchen Störung, seiner internen Schwachstellen und Kippunkte sowie seiner Fähigkeit, sich nach einer ersten Störung zu erholen oder anzupassen (von Gleich et al 2010, Gößling-Reisemann 2013, Weißhuhn et al., 2018).

Turner et al. (2003) beschreiben die Vulnerabilität als "the degree to which a system, subsystem or system component is likely to experience harm due to exposure to a hazard, either a perturbation or stress". (Turner et al., 2003 p. 8074). "Vulnerabilität" wird als Konzept sowohl in sozial- als auch in naturwissenschaftlichen Disziplinen verwendet. Der Begriff wird dabei jedoch unterschiedlich definiert und ein Konsens über seine Konzeptualisierung ist nicht erkennbar (Füssel, 2007). Newell et al. (2005), zitiert in Füssel, 2007) haben sogar vorgeschlagen, dass der Begriff Vulnerabilität ein "konzeptionelles Cluster" in der interdisziplinären Forschung darstellt.

Obwohl die Verwundbarkeit von Ökosystemen noch ein vergleichsweise neues Thema ist, ist es wichtig, die potenziellen Schwächen und Anpassungsfähigkeiten eines bedrohten Ökosystems zu erkennen (Weißhuhn et al., 2018). Ziel einer solchen Analyse sollte es sein, "the inability of an ecosystem to tolerate stressors over time and space" abzuschätzen (Williams and Kapustka, 2000, p. 1056).

Gemäß Liverman (1990) zitiert in Füssel, 2007, S. 155) steht die Verwundbarkeit im Zusammenhang mit Konzepten von "Resilienz, Marginalität, Anfälligkeit, Anpassungsfähigkeit, Fragilität und Risiko", wobei Füssel (2007, S. 155) die Konzepte von "Exposition, Sensitivität, Bewältigungsfähigkeit [...] und Robustheit" hinzugefügt hat. Bei der Beschreibung der Vulnerabilität ist es wichtig, das System und seine Anfälligkeit für spezifische Gefahren sowie den Zeitrahmen anzugeben (Brooks (2003) zitiert in Füssel, 2007, S. 156).

Die Grundlagen für eine Vulnerabilitätsanalyse wurden durch zwei "reduzierte Modelle" (Turner et al., 2003) geschaffen, die im Bereich der Umwelt- und Klimabewertung entwickelt wurden (White (1974) Cutter (2001) zitiert in Turner et al., 2003). Erstens wurde in den 1970er und 1980er Jahren das Risiko-Gefahren-Modell eingeführt, in dem die Auswirkungen einer Gefahr - das Risiko - als Funktion der Exposition gegenüber der Gefahr und der "Dosis-Wirkungsreaktion" (Sensitivität) des exponierten Systems definiert werden (Burton et al. (1978) und Kates (1985) zitiert in Turner et al., 2003). Aufgrund der Mängel dieser Modelle, wie die fehlende Berücksichtigung der Fähigkeiten des Systems, die

Auswirkungen zu verstärken oder zu reduzieren (Kasperson et al. (1988) und Palm (1990) zitiert in Turner et al., 2003; Weißhuhn et al. (2018), oder der Tatsache, dass das System aus verschiedenen Sub-Elementen besteht, die unterschiedlich auf die Gefahr reagieren (Cutter (1996), Cutter et al. (2000) zitiert in Turner et al., 2003; Frazier et al., 2014), wurden die "pressure-and-release-Modelle" entwickelt. In diesen Modellen wird das Risiko als Funktion von Stress und der expliziten Verwundbarkeit des exponierten Systems definiert (Blaikie et al. (1994) zitiert in Turner et al., 2003). Obwohl diese Modelle hauptsächlich soziale Schwachstellen angesichts von Naturgefahren behandeln, stellen sie die Grundlage für eine allgemeine Schwachstellenanalyse dar (Turner et al., 2003). Anschließend wurde die adaptive Kapazität eingeführt (Weißhuhn et al., 2018). Im Gegensatz zur Geschichte des Konzepts der Verwundbarkeit, in dem Menschen für Naturgefahren anfällig sind, folgt die Analyse der Verwundbarkeit des Ökosystems einer Sichtweise, in der die Umwelt Störeinflüssen ausgesetzt ist, die vom Menschen verursacht sind (Birkmann und Wisner, 2006; Weißhuhn et al., 2018).

Weißhuhn et al. (2018) haben eine Untersuchung wissenschaftlicher Publikationen mit dem Schwerpunkt auf Umwelt- bzw. Ökosystem-Vulnerabilitätsanalysen durchgeführt. Dabei haben sie festgestellt, dass diese Art von Forschung ab 2009 mehr Aufmerksamkeit erlangt hat, und somit ein relativ neues Thema in der Forschung darstellt. Jüngste Arbeiten zielten darauf ab, einen interdisziplinären Rahmen zu schaffen und die Verwundbarkeit als Funktion von Exposition, Sensitivität und Anpassungsfähigkeit zu definieren (Frazier et al., 2014; Füssel, 2007; Weißhuhn et al., 2018). Diese jüngste Definition der Verwundbarkeit ist der Rahmen, der in der vorliegenden Studie verwendet wird.

Ein Ökosystem kann als anfällig für eine bestimmte Störung angesehen werden, wenn es stark exponiert ist, eine hohe Sensitivität und eine geringe Anpassungsfähigkeit aufweist (Mumby et al., 2014). Daher benötigen diejenigen Ökosysteme, die sich als anfällig erweisen, geeignete Managementstrategien (Weißhuhn et al., 2018). Nach Weißhuhn et al. (2018) und de Lange et al. (2005) wird die Vulnerabilität definiert als eine Funktion von Exposition und Empfindlichkeit (die zu potenziellen Auswirkungen führt) sowie der adaptiven Kapazität (AC). Diese Aspekte werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

Die Exposition

Die Exposition beschreibt die Wahrscheinlichkeit für den Kontakt eines Ökosystems mit einem Stressor (De Lange et al., 2010). Um die Exposition zu bewerten, empfehlen Frazier et al. (2014), die Wahrscheinlichkeit einer Störung bzw. ihre räumliche Nähe zu untersuchen. Dong et al. (2015) schlagen vor, den gefährdeten Bereich zu bestimmen. Wie in Abbildung 11 dargestellt, wird die Exposition eines Ökosystems durch einige seiner eigenen Eigenschaften sowie Charakteristika der GDOs bestimmt. Für letztere sind die Eigenschaften des GDs zu berücksichtigen, die seine Verbreitung innerhalb und wahrscheinlich auch über die Zielpopulation bzw. sogar Zielarten hinaus beeinflussen. Diese Eigenschaften des Gene Drives werden im Zuge der Technikcharakterisierung wie in Kapitel 2 beschrieben identifiziert. Zur Abschätzung des Expositionspotenzials eines Ökosystems wurden basierend auf De Lange (2010) sowie der Technikcharakterisierung von GDs folgende Kriterien identifiziert:

- a) Ökosystemeigenschaften
 1. Verteilung angemessener Lebensraumbedingungen: Welche Bedingungen sind für das Überleben der Zielarten des GD erforderlich?

- a. Die Bandbreite der Umweltbedingungen, in denen eine Art lebt, wird als ökologische Nische der Art bezeichnet (Hutchinson, (1957) zitiert in Chase, (2011) S. 93). Diese Nische resultiert aus evolutionären Prozessen, bei denen Arten mit ihrer Umwelt und anderen Organismen interagieren (Chase, 2011). Laut Chase und Leibold (2002) zitiert in Chase, (2011), S. 93) definiert die Nische die räumliche Existenz einer Art, die Biogeographie, die Interaktionen zwischen den Arten, ihre Dichte und die ökologische Rolle. Chase (2011) beschreibt in seinem Beitrag zur Nischen-Theorie, dass es zwei Komponenten gibt, in die sich die Definition einer Nische unterteilen lässt: erstens die Bandbreite der biotischen und abiotischen Eigenschaften, die es einer Art ermöglichen, in einem Raum zu verharren (Grinnell, (1917); Hutchinson, 1957 zitiert in Chase, (2011) p. 94), was auch Anforderungskomponente bezeichnet wird (Chase, 2011), und zweitens die Auswirkungen der Art auf ihre jeweilige Umgebung (Elton, (1927) zitiert in Chase, (2011) S. 94), was als Wirkungskomponente bezeichnet wird (Chase, 2011).
 - b. Huey (1991) betont die Bedeutung der physikalischen Umweltbedingungen (Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Salzgehalt usw.) und der Physiologie der Organismen für die Leistung in einem bestimmten Lebensraum oder die Wahl eines bestimmten Lebensraums.
2. Biogeographische Barrieren (vgl. Moro et al., 2018);
- a. Gemäß (Cox et al., 2016, pp. 91–92) ist die Verteilung der Arten durch geografische Barrieren begrenzt, die von unterschiedlicher Art sein können (z.B. physikalische wie Berge, biologische wie Raubtiere oder klimatische wie Temperatur usw.).
 - b. Trotz dieser natürlichen Barrieren, die Arten auf bestimmte Standorte beschränkt haben, konnten sich Organismen an Orten etablieren, die weit von ihren Heimatgebieten entfernt sind (Capinha et al., 2015). Dieser "Abbau" biogeographischer Barrieren entstand durch die von Menschen unterstützte Verbreitung durch Reisen und Handel (Capinha et al., 2015) und führt zu einer Vermischung von Biota, die einheimische Arten zusätzlich unter Druck setzt (Capinha et al., 2015; Montgomery et al., 2015). Es ist zu erwarten, dass die Standorte mit intensivierten Handelsbeziehungen sowie ihre Umgebung die größte Homogenisierung ihrer Fauna und Flora erleiden werden (Capinha et al., 2015). Die neue Artenzusammensetzung wird voraussichtlich von sehr konkurrenzfähigen Generalisten gebildet, zu denen wenige, weit verbreitete Arten zählen (McKinney und Lockwood, 1999).
3. Verteilung der Nahrungsquellen: Für die Wanderungsrichtung von Organismen von großer Bedeutung;
- a. Ein Faktor bei der Auswahl eines Lebensraums ist die Qualität und der Standort der Nahrungsressourcen. Lebensräume unterliegen hierbei zeit- und raumbezogenen Qualitätsschwankungen (Jonzén et al., 2004). Die Variation ist eine Eigenschaft des Lebensraums selbst oder der Anzahl der ihn nutzenden Organismen in Bezug auf ihre Dichte (Jonzén et al., 2004).
4. Populationsdichte der Arten;
- a. Die dichteabhängige Habitatauswahl stellt die Mechanismen der Habitatauswahl in Relation zur Populationsgröße dar. Die Größe einer Population in einem bestimmten Lebensraum ist an dichteabhängige Prozesse gebunden, da eine Population so lange wachsen kann, wie es die Tragfähigkeit des Lebensraums erlaubt (Morris, 2003). Fretwell und Lucas (1969), zitiert in Rosenzweig, 1991)

schlugen vor, dass diese Prozesse auf den Prinzipien der optimalen Nahrungssuche und des intraspezifischen Wettbewerbs basieren.

- b. Del Monte-Luna et al. (2004, p. 485) schlagen eine allgemeine Definition der Tragfähigkeit vor, als "the limit of growth or development of each and all hierarchical levels of biological integration, beginning with the population, and shaped by processes and interdependent relationships between finite resources and the consumers of those resources" Das Niveau der limitierenden Ressourcen ist dabei nicht konstant, es variiert mit den Zustandsänderungen der Umgebung, aber in abstrahierter Form kann es in Modellen als fester Parameter ausgedrückt werden (del Monte-Luna et al., 2004).

Um das Expositionspotenzial abzuschätzen, sind auch die Eigenschaften der Zielart des GD von sowie des GD selbst von Bedeutung. Hinsichtlich der GD-Eigenschaften konzentriert sich die folgende Liste auf einige Punkte, die auch in der Technikcharakterisierung von GDs berücksichtigt wurden (siehe Kapitel 2):

b) Merkmale der Arten

1. Biologie und Ökologie der Zielarten (vgl. Moro *et al.*, 2018)
2. Habitatauswahl: Verschiedene Habitate weisen unterschiedliche Lebensbedingungen für die Zielarten auf (vgl. De Lange et al., 2010);
 - Morris (2003) definierte die Auswahl der Habitate als den Prozess, durch den Individuen einer bestimmten Population sich vorzugsweise dafür entscheiden, einen bestimmten Lebensraum basierend auf bestimmten Variablen zu besetzen oder zu nutzen. Die Auswahl des Lebensraums hängt mit der Regulierung der Populationsdichte, den Wechselwirkungen zwischen den Gemeinschaften und der Entstehung und Erhaltung der biologischen Vielfalt zusammen (Morris, 2003). "Habitat" nach Whittaker et al. (1973) zitiert in Chase, (2011), S. 94) bedeutet die Gesamtheit der "Umweltmerkmale", in denen eine Art leben kann. Während in Morris (2003, S. 2) die gegebene Definition für Habitat "ein räumlich begrenztes Gebiet mit einer Teilmenge von physikalischen und biotischen Bedingungen ist, innerhalb derer sich die Dichte der interagierenden Individuen und mindestens einer der Parameter des Populationswachstums von den benachbarten Teilmengen unterscheidet".
3. Saisonaler Einfluss auf die Population (vgl. De Lange et al., 2010);
 - Saisonalität erzeugt Schwankungen der Umgebungsbedingungen in Bezug auf Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Ressourcenverfügbarkeit usw., die die Eigenschaften von Organismen beeinflussen (Turchin (2003) zitiert in Taylor *et al.*, 2013).
4. Genfluss in der Zielpopulation (vgl. Moro et al., 2018);
 - Moro et al. (2018) argumentieren, dass die Ausbreitung eines Gens innerhalb einer idealen Population durch zufällige Paarung sowie die Stärke des Genflusses bestimmt wird.
5. Verbreitungsrate (Invasivität) der GD in der Zielpopulation;
 - Die Verbreitung von GDs, die von Schwellenwerten abhängen, wird nicht nur durch ihre Vererbungsrate, sondern auch durch die Anzahl der freigesetzten GDOs bestimmt. Wenn dabei ein bestimmtes Verhältnis der Anzahl von GDO zu Wildorganismen erreicht wird, wird sich der GD ausbreiten und die GDO-Zahlen werden langfristig weiter steigen (Marshall und Akbari, 2016).

6. Ausbreitungsfähigkeit: Wie weit können sie Individuen der Zielart von einer Ausgangspopulation entfernen? (vgl. Moro et al., 2018);
 - Diese Eigenschaft des Organismus würde auch den Genfluss zwischen den Populationen bestimmen (Mitton, 2013; Onstad und Gassmann, 2014).
7. Potenzial der GDO, Nicht-Zielpopulationen zu beeinflussen (vgl. Moro et al., 2018)
 - Der durch die räumliche Verbreitung der Organismen erleichterte Genfluss könnte die GD auf Nicht-Zielpopulationen übertragen.
8. Hybridisierungspotenzial von GDO (vgl. Moro et al., 2018)
 - Genfluss zwischen unterschiedlichen Arten kann durch Hybridisierung, Introgression (David et al., 2013) oder horizontalen Gentransfer (Werren, 2011) ermöglicht werden.

Die Sensitivität

Die Anfälligkeit eines Ökosystems für Störungen kann als Sensitivität bezeichnet werden (Weißhuhn et al., 2018). Sie drückt aus, in welchem Ausmaß das System durch eine bestimmte Störung oder Belastung beeinflusst wird, sie ist ggf. auch abhängig von der Intensität der jeweiligen Störung. Die Sensitivität kann sich abhängig von der Dauer der Exposition aufgrund der Entwicklung einer erhöhten Toleranz verringern (Weißhuhn et al., 2018). De Lange et al. (2010) betonen, dass zur Einschätzung der Sensitivität eines Ökosystems Erkenntnisse über die Empfindlichkeit seiner Arten, deren Funktionen im Ökosystem sowie über deren trophische Beziehungen notwendig sind. Im Wesentlichen abgeleitet von De Lange et al. (2010) sowie Weißhuhn et al. (2018) geben vor allem die folgenden Kriterien Aufschluss über die Sensitivität von Ökosystemen:

a) Ökosystemeigenschaften

1. Strukturelle Biodiversität (vgl. De Lange et al. 2010), dargestellt durch Artenzusammensetzung, Populationsstruktur und Anzahl der Individuen.
2. Schlüsseleigenschaften von Arten im Ökosystem: Funktionelle Rolle der Arten (vgl. De Lange et al., 2010);
 - a. Die Dynamik der Ökosysteme hängt von den Eigenschaften der Organismen, ihrem evolutionären Hintergrund und ihren Wechselwirkungen in der Gemeinschaft ab (Chapin et al., 2011). Daher ist es wichtig, die Rolle der Organismen in ihrer Gemeinschaft zu verstehen. In jüngster Zeit hat die Beachtung der Biodiversität für das Funktionieren von Ökosystemen an Bedeutung gewonnen (Diaz et al., (2006) in Chapin et al. 2011, S. 3).
 - b. Funktionale Eigenschaften stellen Merkmale dar, die es einer Art ermöglichen, zu überleben und sich fortzupflanzen. Überdies beeinflussen sie ihre Fitness. Der Verlust oder Gewinn von Arten innerhalb eines Systems kann Ökosystemprozesse verändern, da sich die funktionellen Eigenschaften der Arten ändern. Damit können große Auswirkungen auf das System verbunden sein, beispielsweise durch die Bereitstellung oder Begrenzung von Ressourcen, das Mikroklima, intraspezifische oder interspezifische Wechselwirkungen und Auswirkungen auf Störungsregime (Chapin et al., 2011). Von besonderer Bedeutung sind Änderungen im Artenspektrum, wenn eine Schlüsselspezies indirekt oder direkt betroffen ist.
3. Artenredundanz innerhalb funktioneller Gruppen (Unterschiede in der Empfindlichkeit funktionell ähnlicher Arten) (vgl. De Lange et al., 2010);

- a. Die Redundanzhypothese deutet darauf hin, dass Resilienz durch die Fähigkeit der Arten erhalten bleibt, über ihre funktionelle Rolle den Verlust anderer Arten zu kompensieren (Walker (1992) zitiert in Mitchell et al., (2000); Fonseca und Ganade, 2001).
 - b. Es wird angenommen, dass mit steigender Artenanzahl in einem System auch die Anzahl der Bedingungen ansteigt, unter denen Ökosystemprozesse noch in ihrem charakteristischen Zustand verbleiben (Chapin et al., 2011). Redundanz bezeichnet verschiedene Reaktionen, die eine Widerstandsfähigkeit des Ökosystems gegenüber Variationen und Veränderungen ermöglichen (Bengtsson et al., 2003). Sie werden mit der sogenannten ökologischen „Versicherungshypothese“ begründet (Chapin et al., 2011): Diversität gewährleistet demzufolge die Aufrechterhaltung der Funktionalität unter extremen oder neuartigen Bedingungen, da verschiedene Arten aufgrund ihrer Evolution und Lebensgeschichte nicht in gleicher Weise auf eine mögliche Störung reagieren. Mit anderen Worten, die Artenvielfalt stabilisiert Ökosystemprozesse, wenn z. B. jährliche Schwankungen oder extreme Ereignisse auftreten, weil es unwahrscheinlich ist, dass alle Arten, die eine funktionale Rolle spielen, von einer Veränderung in gleicher Weise betroffen sind (Walker et al., (1995) in Chapin et al., 2011, S. 333).
4. Trophische Beziehungen innerhalb der Artengemeinschaft (vgl. De Lange et al., 2010);
- a. Der Energie- und Nährstofffluss in einem Ökosystem wird durch Nahrungsnetze reguliert (Chapin et al., 2011, S. 300). Die trophischen Beziehungen, die Nahrungsnetze bestimmen, sind komplex, können aber auf Bottom-up (z.B. die Produktivität der Pflanzen reguliert die Anzahl der Pflanzenfresser) und Top-down-Kontrollen (z.B. Raubtiere, die die Beutepopulation regulieren) eingeschränkt werden (ebd.).
5. Aufkommende Eigenschaften (vgl. De Lange et al., 2010);
- a. Emergente Eigenschaften sind nach (Reuter et al., 2005) neue Qualitäten, die sich auf höheren Integriationsebenen bilden und mehr als die Summe der Eigenschaften der Komponenten auf niederen Ebenen darstellen. Das Emergenzkonzept basiert auf der Auffassung von Natur als hierarchischer Struktur, in der verschiedene Organisationsebenen vom Individuum über die Gemeinschaft, das Ökosystem bis hin zur Landschaft existieren (Reuter et al., 2005).
6. Saisonale klimatische Einflüsse (vgl. De Lange et al., 2010)
7. Auswirkungen des Klimawandels: Kann zu additiven Effekten führen.
- a. Ein additiver Effekt liegt vor, wenn die kombinierten Effekte mehrerer Einflüsse gleich der Summe der einzelnen Effekte dieser Einflüsse sind (Crain et al., 2008). Synergistische kumulative Effekte treten auf, wenn der kombinierte Effekt größer ist als die Summe der einzelnen Effekte (ebd.). Antagonistische kumulative Effekte treten auf, wenn der kombinierte Effekt kleiner ist als die Summe der einzelnen Effekte (ebd.).

b) Merkmale der Arten

1. Genetische Vielfalt der Arten
2. Menschlicher Druck auf die Art;
 - Stressoren wie der vom Menschen verursachte Druck (Habitatzerstörung, Jagd, Einsatz von Pestiziden) interagieren oft und erzeugen kombinierte Effekte auf die Biodiversität oder Ökosystemdienstleistungen (Crain et al., 2008), was auch als additiver Effekt bezeichnet wird.
3. Einfluss des Klimawandels (vgl. De Lange et al., 2010).

Die Anpassungsfähigkeit

Der dritte Schritt einer Vulnerabilitätsanalyse besteht in der Untersuchung der Anpassungsfähigkeit eines Ökosystems. Nach Weißhuhn et al., beschreibt die Anpassungsfähigkeit eines Ökosystems sein Potenzial, Auswirkungen von Störungen zu kompensieren (Weißhuhn et al., 2018). Von Bedeutung ist dabei vor allem seine genetische und biologische Vielfalt und die landschaftliche Heterogenität Peterson et al. (1998); Carpenter et al. (2001); Bengtsson et al. (2003) zitiert in Folke (2002).

Weißhuhn et al. (2018) empfehlen, die Anpassungsfähigkeit anhand folgender Eigenschaften eines Ökosystems zu beurteilen:

1. Genetische Variabilität (direkte Beziehung)
2. Reproduktionsfähigkeit der Arten (Díaz *et al.*, 2013 zitiert in Weißhuhn *et al.*, 2018)
3. Ausbreitungsfähigkeit von Arten in zuvor gestörten Umgebungen (Díaz *et al.*, 2013 zitiert in Weißhuhn *et al.*, 2018)
4. Vielfalt der Reaktionen auf Störungen innerhalb funktioneller Gruppen. Elmqvist et al. (2003, S. 488) definieren Reaktionsvielfalt als "die Vielfalt der Reaktionen auf Umweltveränderungen bei Arten, die zur gleichen Ökosystemfunktion beitragen". Um wünschenswerte Zustände eines Ökosystems nach einer Störung aufrechtzuerhalten, ist es wichtig, dass verschiedene Funktionsgruppen für die Reorganisation des Systems zur Verfügung stehen (Lundberg and Moberg, 2003 zitiert in Elmqvist *et al.*, 2003).

Mumby et al. (Mumby et al., 2014) betonen die allgemeine Bedeutung der Biodiversität für die Anpassungsfähigkeit eines Ökosystems. Unter Biodiversität versteht man die "biologische Vielfalt in einem System unter Berücksichtigung der Genetik, der Artenvielfalt und ihrer funktionalen Rollen, aber auch der Ökosystemdiversität in einer Landschaft" (Chapin et al. 2011). Die Rolle der Biodiversität für die Widerstandsfähigkeit von Ökosystemen wird derzeit noch diskutiert.

Die Ereignisbezogene Vulnerabilitätsanalyse (EVA)

Es sind zwei Formen von Vulnerabilitätsanalyse zu unterscheiden, eine ereignisbezogene und eine strukturelle. Sie unterscheiden sich insofern, als dass sich die ereignisbezogene Vulnerabilitätsanalyse auf etwaige Einfallstore und Folgen von Störereignissen konzentriert, während die strukturelle Vulnerabilitätsanalyse fragt, an welchen Stellen (Elementen oder Relationen) das System wohl am ehesten nachgibt, wenn es unter (nicht näher definierten) Stress gerät (vgl. Gößling-Reisemann et al., 2013).

Sofern potenzielle Störereignisse bereits beschrieben werden können, empfiehlt es sich also, sich auf die im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Faktoren Exposition, Sensitivität und

Anpassungsfähigkeit im Rahmen einer ereignisbezogenen Vulnerabilitätsanalyse zu beziehen. Aus dem Charakter der Störung können in vielen Fällen bereits Rückschlüsse auf die zu erwartende Exposition gezogen werden. Falls beispielsweise flugfähige Insekten als Quelle der Störung in Betracht gezogen werden, kann von einer vergleichsweise hohen Mobilität und im Falle einer extremen klimatischen Toleranz sogar von einer ubiquitären Verbreitung ausgegangen werden. Ein Schema für die ereignisbasierte Analyse der Vulnerabilität (EVA) (vgl. zur EVA Gößling-Reisemann et al., 2013), bei der das Störereignis auf die Freisetzung von GDOs zurückgeht, ist in Abbildung 11 dargestellt:

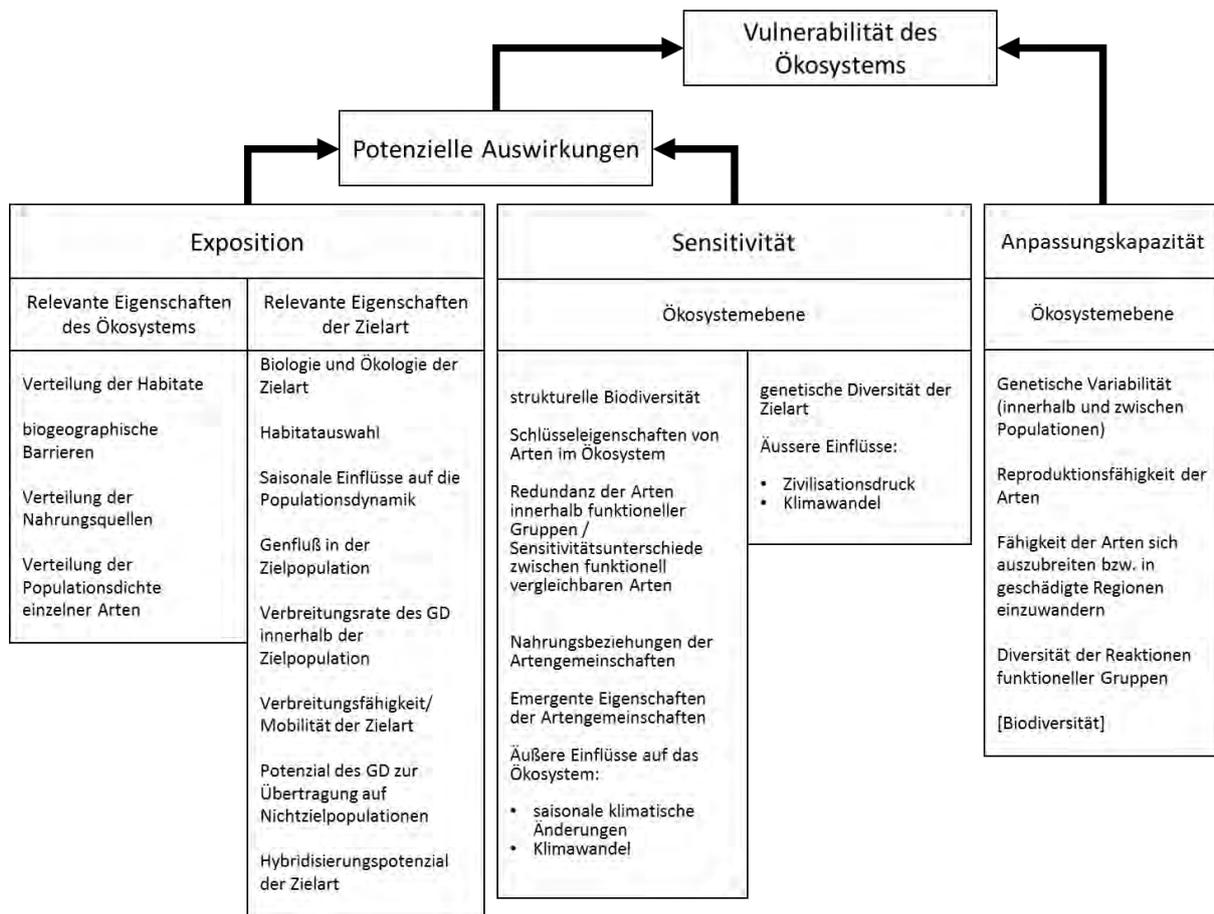


Abb. 11: Kategorien und Kriterien einer ereignisbasierten Vulnerabilitätsanalyse (EVA) nach dem von Gößling-Reisemann et al. (2013) entwickelten Schema. Angepasst nach De Lange et al. (2010), Moro et al. (2018), Weißhuhn et al. (2018) und Mumby et al. (2014).

Potenzielle Gene Drive-induzierte Kippunkte

In Ökosystemen können Kippunkte für verschiedene Dimensionen ihrer Entwicklung definiert werden. Neben einem Verlust der Biodiversität durch Populationsrückgänge können auch Ökosystemfunktionen und -dienstleistungen betroffen sein. Darüber hinaus können nach dem Verschwinden einer Population oder einer Art funktionelle Verschiebungen innerhalb der Nische der unterdrückten Art auftreten.

Im Falle einer Populationsunterdrückung durch Gene Drives sind Kippunkte bereits erreicht, wenn die Größe der Zielpopulation unter einen bestimmten Schwellenwert gesenkt wird, ab dem die Population instabil wird und möglicherweise verschwindet. Dies gilt auch für Nicht-Zielarten, wenn sie

aufgrund der Übertragung eines GD auf eine andere Art oder indirekter Effekte, die durch die Unterdrückung der Zielpopulation verursacht werden, betroffen sind. Ein Überblick über die Vielfalt der Kippunkte, die einer Populationsunterdrückung folgen können, ist in Abbildung 12 dargestellt.

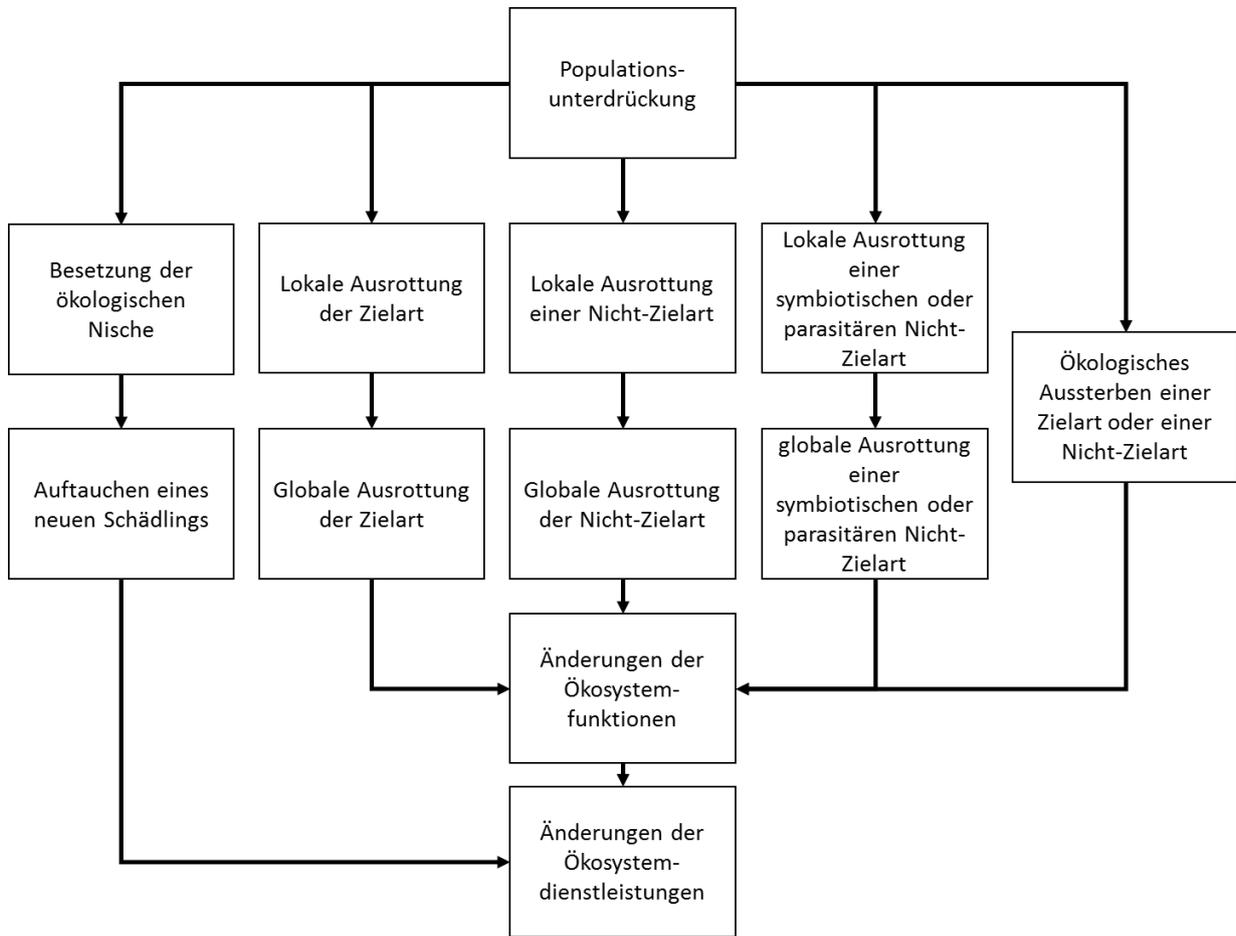


Abb. 12: Mögliche Kippunkte, die durch eine Populationsunterdrückung indiziert werden.

Unter den möglichen Auswirkungen der Freisetzung eines GD zur Populationsunterdrückung stellen eine Reihe von Effekten Kippunkte dar. Hinsichtlich der Kontrollierbarkeit des GD ist ein Kippunkt bereits erreicht, wenn der GD in einer Nicht-Zielpopulation auftritt. Für eine Anwendung des GD gegen eine invasive Art würde dies bedeuten, dass der GD nicht auf die invasive Population der Zielart beschränkt bleibt und die Zielart auch im nativen Habitat dezimiert. Sind auch die Populationen der Zielarten im nativen Lebensraum betroffen, kann ihre Populationsunterdrückung unter Umständen schwerwiegende Folgen für das jeweilige Ökosystem haben. Eine in jedem Fall zu vermeidende Situation bestünde in der Ausrottung einer Nichtzielpopulation, ein Ereignis, das einen weiteren Kippunkt markiert. Generell kann jedes lokale Aussterben einer Zieltierart als Kippunkt angesehen werden - nicht zuletzt wegen der Unumkehrbarkeit dieses Ereignisses. Der finale Kippunkt wäre in dieser Entwicklung die globale Ausrottung der Zielart.

Neben einer unbeabsichtigt starken Reduktion der Zielpopulation mit den oben beschriebenen Folgen stellt die Übertragung eines GD von der Zielart auf eine Nichtzielart eine zusätzliche Dimension für Kippereignisse dar. Ähnlich wie in den vorstehend genannten Fällen kann dies entweder zur Ausrottung einer Population von Nichtzielarten oder - im schlimmsten Fall - zum globalen Aussterben der Nichtzielarten führen.

Das Aussterben einer Art auf globaler oder lokaler Ebene kann zu unterschiedlichen Auswirkungen innerhalb des Ökosystems führen. Veränderungen in der Häufigkeit und Populationsstruktur anderer Arten sind ausgeprägter, wenn die ausgestorbene Art eine wichtige Rolle spielte und deshalb eine starke Interaktion mit anderen Arten, z.B. als Raubtier, Beute oder Konkurrent, aufwies (Estes et al., 1989). Auswirkungen manifestieren sich nicht nur durch das Verschwinden einer Art. Estes et al. erkannten, dass neben dem globalen und lokalen Aussterben auch die Reduktion einer Art unter ein bestimmtes Niveau eine signifikante Interaktion mit anderen Arten behindern kann (Estes et al., 1989). Sie prägten den Begriff "ökologisches Aussterben" für diese Klasse von Beeinträchtigungen. Begleitende Veränderungen der Ökosystemfunktionen und darüber hinaus der Ökosystemleistungen wären daher als Kippunkte anzusehen.

Im Hinblick auf sozioökonomische Systeme stellt das Auftreten eines neuen exotischen Schädlings oder das Auftreten eines sekundären Schädlings durch Nischenbesetzung nach der Unterdrückung oder Tilgung einer Art ein weiteres Kipereignis dar.

Die Strukturelle Vulnerabilitätsanalyse (SVA)

Eine ereignisbasierte Analyse der Anfälligkeit von Ökosystemen, für die mithilfe der Fallstudien in diesem Bericht vorbereitende Arbeiten geliefert werden, konzentriert sich auf die oben beschriebenen Qualitäten für die Charakterisierung der potenziellen Exposition des Systems, seine Sensitivität und Anpassungsfähigkeit. Schwieriger ist die Situation, wenn wir versuchen, nicht nur bereits bekannte Störungen, sondern auch unbekannte Störungen, sogenannte ökologische Überraschungen, zu berücksichtigen (Filbee-Dexter et al., 2017). In diesem Fall ist anstelle der ereignisbasierten Vulnerabilitätsanalyse (eVA) eine strukturelle Vulnerabilitätsanalyse (sVA) des Systems die Methode der Wahl (Göbbling-Reisemann et al., 2013), denn die Reaktion eines Systems auf Stressoren hängt nicht allein von den Eigenschaften des Störereignisses bzw. des Stressors, von der Sensitivität gegenüber diesem Stressor und von der Anpassungskapazität gegenüber diesem Stressor ab. Von großer Bedeutung ist die Gesamtgestalt, ist die allgemeine ‚Resilienz‘ des betroffenen Systems. Wobei die Resilienz als Fähigkeit definiert werden kann, auch mit völligen Überraschungen, also auch mit bisher unbekanntem Störereignissen, fertig zu werden. Die strukturelle Vulnerabilitätsanalyse konzentriert sich also auf die spezifische Struktur des Systems, seine spezifischen Schwachstellen, die Kritikalität seiner Elemente und Relationen sowie die daraus hervorgehenden Anfälligkeiten. Unter Umständen genügt es in frühen Phasen der Technikfolgenabschätzung, eine prospektive Vulnerabilitätsanalyse potenziell betroffener Systeme auf die strukturellen Bedingungen dieser Systeme zu gründen (Göbbling-Reisemann et al., 2013). Die Untersuchung der Exposition und der spezifischen Sensitivität, die ohne konkrete Kenntnisse der zu erwartenden Stressoren in frühen Phasen ohnehin nicht möglich ist, wird in diesem Fall ausgelassen. Am ehesten geht es noch um eine ‚allgemeine‘ Sensitivität gegenüber Störungen. Eine solche ‚allgemeine Sensitivität‘ kann auf systembedingte Schwachstellen oder Kipp-Punkte zurückgeführt werden, oder auf besonders sensitive Entwicklungsphasen von Ökosystemen sowie auf etwaige Vorschädigungen. Unabhängig von externen Störungen liefert der spezifische Zustand potenziell betroffener Ökosysteme wichtige Informationen über ihre allgemeine Verwundbarkeit. Eine strukturelle Analyse der Vulnerabilität (SVA) dient somit der vorläufigen Bewertung der Systemkapazitäten zur Bewältigung von Stressoren. In diesem Zusammenhang werden aufgrund ihres Einflusses auf die Vorhersagbarkeit des Systemverhaltens ursächliche Strukturen und Systembedingungen, die zu nichtlinearen Reaktionen führen können (z. B. Kippunkte), im Verlauf einer SVA besonders berücksichtigt.

Resilienz von Ökosystemen

Untersuchungen der für die Resilienz eines Systems unerlässlichen Fähigkeiten, Bauelemente und Konstruktionsprinzipien ergaben Anpassungs- und Widerstandsfähigkeit (oder Robustheit) als notwendige Fähigkeiten sowie u.a. Redundanz, Vielfalt und Selbstorganisation als wichtige Konstruktionsprinzipien (Gleich and Giese, 2019). Obwohl verschiedene Autoren die Anpassungsfähigkeit entweder als "Potenzial zur Wiederherstellung" oder "Resilienz" definieren (Weißhuhn et al., 2018), sind beide Konzepte durch die biotischen Elemente des Ökosystems gekennzeichnet (Oliver et al., 2015a; Thrush et al., 2009; Weißhuhn et al., 2018). Das volle Potenzial des Resilienzbegriffs kann jedoch nur ausgeschöpft werden, wenn er getrennt von der Anpassungskapazität definiert wird.

Durch ihre Resilienz behalten Ökosysteme trotz Schwankungen der Umgebungsbedingungen über lange Zeiträume hinweg eine relativ stabile Funktionalität. Holling definierte die Resilienz in der Ökosystemtheorie als Fähigkeit eines Systems, trotz der Veränderung wichtiger Einflußfaktoren weiterhin zu bestehen: "absorb changes of state variables, driving variables, and parameters, and still persist." (Holling, 1973, p. 17). Dabei bestimmt die Resilienz die Persistenz von Systemen - oder deren Aussterben. Nach Thrush et al. (2009) ist Resilienz das Potenzial zur Erholung von Störungen (Pimm, 1991 zitiert in Thrush et al., 2009). Holling bezeichnete diese Definition von Resilienz später als technische Resilienz („engineering resilience“) (Holling, 1996). Ein Indikator für die technische Belastbarkeit ist die Dauer der Erholungs- bzw. Wiederherstellungsphase (Weißhuhn et al., 2018). Mitchell et al. (2000) behaupten, dass ein Ökosystem nach einer Störung schneller wieder ins Gleichgewicht kommt, wenn seine Widerstandsfähigkeit hoch ist. Die zweite Definition wird als ökologische Resilienz bezeichnet und kennzeichnet die Fähigkeit eines Ökosystems, sich "innerhalb und zwischen Stabilitätsbereichen" zu bewegen, also unterschiedliche stabile Zustände einnehmen zu können (Gunderson, 2000; Ludwig et al., 1997 zitiert in Thrush et al., 2009; Holling, 1996). Nach Thrush et al. (2009) kann die technische Resilienz verwendet werden, um die Resilienz empirisch zu messen, während die ökologische Resilienz eine Messung über einen langen Zeitraum erfordert. Mit der Differenzierung von ingenieurwissenschaftlicher und ökologischer Resilienz war auch ein Bedeutungswandel des Resilienzbegriffs verbunden: einst bezog er sich nur auf die Erhaltung der Strukturintegrität. Mit der ökologischen Resilienz wird nun auch eine Reorganisation des betroffenen Systems berücksichtigt (Oliver et al., 2015).

Ökosysteme sind resilient gegenüber natürlichen Schwankungen wie Tages-, Saison- oder Jahreszyklen und gegen extreme Ereignisse, die bereits in ihrer Entstehungsgeschichte aufgetreten sind. Positive und negative Rückmeldungen sind von großer Bedeutung für die Aufrechterhaltung der internen Dynamik eines Ökosystems (Chapin et al., 2011; Hanski et al., 2001). Negative Rückkopplungen sind diejenigen, die das System stabilisieren und ihm Belastbarkeit verleihen (Chapin et al. 2011).

Ein weiteres Konzept im Zusammenhang mit der Stabilität von Ökosystemen, nämlich "Widerstand", ist definiert durch die Fähigkeit des Systems, eine Verschiebung nach einer Störung vollständig zu vermeiden (Leps et al. 1982 in Mitchell et al., 2000), aber Holling (1973), (zitiert in Mitchell et al., 2000) bezeichnet diese Fähigkeit als Resilienz.

(Oliver et al., 2015b) zählen als bedeutsame Merkmale für die Resilienz bzw. die Wiederherstellungsfähigkeit eines Ökosystems auf den unterschiedlichen Komplexitätsebenen die gleichen Eigenschaften auf:

a) Ebene der Arten:

- geringe Empfindlichkeit gegenüber Veränderungen
- Populationszunahme
- adaptive phänotypische Plastizität
- genetische Variabilität und Streuung (Portfolioeffekt)
- keine Unterdrückung des Wachstums bei geringer Populationsdichte (Allee-Effekte)

b) Ebene der Artengemeinschaften:

- geringe Korrelation zwischen den von der Veränderung betroffenen Merkmalen und den für die Ökosystemfunktionen wichtigen Merkmalen
- funktionale Redundanz (kombiniert mit unterschiedlichen Reaktionen auf Umweltstörungen)
- hochvernetzte verschachtelte Netzwerke von Arten mit generalisierten Interaktionen (anstelle von Netzwerken mit stark spezialisierten Interaktionen)

d) Ebene der Landschaften:

- Heterogenitätsgrad in der lokalen Umgebung
- funktionale Konnektivität auf Landschaftsebene
- die Möglichkeit alternativer stabiler Zustände
- Geräumigkeit, die in der Regel Ressourcenreichtum verspricht.

Darüber hinaus betonen Thrush et al. 2009, dass Resilienz beeinflusst wird von:

- Metacommunity-Struktur (Muster der räumlichen Dimensionen spezifischer ökologischer Gemeinschaften)
- Community-Konnektivität
- β -Diversität (quantifiziert den Unterschied zwischen der gesamten Artenvielfalt einer Region [γ -Diversität] und der lokalen Artenvielfalt [α -Diversität] und stellt den Artenumsatz zwischen den verschiedenen Standorten in einer Region dar).

Darüber hinaus ist auch das ökologische Gedächtnis eine wichtige Fähigkeit der Ökosysteme, Resilienz zu erreichen (Walter *et al.*, 2013 zitiert in Weißhuhn *et al.*, 2018). Das ökologische Gedächtnis prägt die Reaktion von Ökosystemen auf Störereignisse und ist definiert als die "Fähigkeit der Vergangenheit, die gegenwärtige Entwicklung des Systems zu beeinflussen" (Peterson (2002) zitiert in Hughes *et al.*, 2019, S. 40). Abhängig vom ökologischen Gedächtnis, das sich auch durch die lebensgeschichtlichen Eigenschaften der Arten oder unterschiedliche biotische oder abiotische Strukturen wie das Vorhandensein bestimmter Arten manifestieren kann, kann sich das Ökosystem entweder als widerstandsfähig oder anfällig gegenüber Störungen erweisen (Johnstone *et al.*, 2016).

Die obige Auflistung suggeriert möglicherweise, dass Resilienz aus einer bloßen Beschreibung des untersuchten Systems abgeleitet werden kann. (Thrush *et al.*, 2009) weisen allerdings darauf hin, dass empirische Studien nicht ausreichen, um die Resilienz zu messen. Stattdessen besteht die Notwendigkeit, Modelle zu entwickeln und die positiven Rückkopplungen zu identifizieren, die das System zu Veränderungen veranlassen würden.

Regimewechsel und Resilienz

Die ökologische Definition von Resilienz besagt, dass sich eine Variable des Ökosystems "innerhalb und zwischen den Domänen stabiler Zustände" bewegen kann (Ludwig et al., 1997, Gunderson, 2000 zitiert in Thrush et al., 2009). Es wird angenommen, dass es nicht nur ein einziges stabiles Gleichgewicht gibt, in dem sich ein Ökosystem befinden kann (Chapin et al., 2011, S.7), sondern dass sie alternative stabile Zustände besitzen können, die nach größeren Störungen dadurch induzierte abrupte Verschiebungen eingenommen werden (Oliver et al., 2015) (Beisner et al., 2003). Alternative stabile Zustände wurden erstmals in den späten 1960er Jahren von (Lewontin (1969) zitiert in Beisner et al., 2003) in Bezug auf Gemeinschaften von Organismen vorgeschlagen (Beisner et al., 2003). Nach Beisner et al. (2003) wird das Konzept der alternativen stabilen Zustände in der Ökologie auf zwei Arten genutzt: Erstens bezieht es sich auf die Stabilität in der Populationsökologie (Lewontin 1969 und Sutherland (1974) in Beisner et al., 2003). Dabei befindet sich die Umwelt in einem festen Zustand, in dem die biotische Gemeinschaft "verschiedene stabile Konfigurationen" aufweist. Zweitens konzentriert sich die Ökosystemperspektive auf die Auswirkungen von Umweltveränderungen (May (1977) in Beisner et al., 2003). Die Variablen und Merkmale der Gemeinschaften oder Ökosysteme bleiben bei einem alternativ stabilen Zustand in verschiedenen möglichen Ausprägungen bestehen (Beisner et al., 2003).

Wenn ein Ökosystem also resilient ist, kann es in einen alternativen stabilen Zustand eintreten, aber wenn die Widerstandsfähigkeit verringert wird, indem beispielsweise die Redundanz von Arten begrenzt wird, die Reaktionsvielfalt reduziert wird oder anderweitig durch den Menschen Druck ausgeübt wird, kann das Ökosystem abrupt in einen weniger wünschenswerten Zustand übergehen (Folke et al., 2004), da es möglicherweise einen Kippunkt erreicht hat. In Fachkreisen wird in diesem Zusammenhang noch diskutiert, wann ein anderer Zustand als alternativ angesehen werden kann. Es besteht jedoch Einigkeit darüber, dass die Identifizierung kritischer Variablen und deren Auswirkungen ein gründliches Verständnis der Artenwechselwirkungen und Rückkopplungen zwischen den biotischen und abiotischen Elementen des Ökosystems erfordert (Beisner et al. 2003). Thrush et al. (2009) schlagen die folgenden Indikatoren für bevorstehende Regimewechsels vor:

- die Artengemeinschaften werden homogener
- die Komplexität von Nahrungsnetzen nimmt ab
- die Diversität innerhalb der funktionalen Gruppen nimmt ab
- die biogene Struktur der Lebensräume verarmt
- die Größe der Organismen nimmt ab
- Rückgang der Häufigkeit von Schlüsselarten oder wichtigen funktionalen Gruppen
- Produktivitätsveränderungen
- Veränderungen bei der Rekrutierung junger Organismen zu Populationen und der Sterblichkeit in frühen Entwicklungsstadien
- zeitliche Veränderungen von Ereignissen, wodurch eine Entkopplung von Prozessen eintritt

Um die Konzepte der Verwundbarkeit und Resilienz besser zu trennen und gleichzeitig das Potenzial dieser Konzepte zu nutzen, wird empfohlen, die Verwendung des Resilienzkonzepts von einer analytischen Kategorie (bezogen auf die Stabilität von Ökosystemen oder die Aufrechterhaltung von Ökosystemdienstleistungen) auf ein Leitkonzept für die Gestaltung belastbarer sozial-ökologischer Systeme umzustellen. In von Gleich und Giese (2019) sind entsprechende Konstruktionsprinzipien aufgeführt.

Zusammenfassung

Die prospektive Analyse der Vulnerabilität von Ökosystemen ist eine äußerst anspruchsvolle Aufgabe im Hinblick auf das notwendige Wissen über die Elemente eines Ökosystems und deren Interaktion. Nach dem derzeitigen Stand der Forschung hängt die Verwundbarkeit eines Ökosystems von drei Hauptkriterien ab: Die Größe der Exposition, die Sensitivität des Systems und seine Anpassungsfähigkeit. So kann ein Ökosystem als anfällig angesehen werden, wenn seine Belastung hoch ist und seine Sensitivität sowie seine Anpassungsfähigkeit gering sind. Für jedes dieser drei Kriterien konnten Faktoren identifiziert werden, die den Einfluss eines Stressors (z.B. eines GDO) auf ein Ökosystem signifikant beeinflussen.

Im Rahmen einer ereignisbasierten Vulnerabilitätsanalyse werden die Kategorien Exposition, Sensitivität und Anpassungsfähigkeit verwendet, um die Vulnerabilität eines Ökosystems zu bewerten. Die Vielzahl der potenziell relevanten Faktoren kann jedoch meist nur teilweise im Rahmen einer Vulnerabilitätsanalyse bewertet werden.

Wird eine ereignisbasierte Analyse durch mangelndes Wissen über potenzielle Stressoren behindert, kann eine strukturelle Analyse der Vulnerabilität erste Hinweise auf Schwachstellen, Kippunkte und kritische Elemente sowie die allgemeine Anfälligkeit des potenziell betroffenen Ökosystems für Stress geben. Für eine strukturelle Analyse wird davon ausgegangen, dass alle Elemente und Beziehungen des Systems einer Belastung ausgesetzt sind. Im Mittelpunkt steht dann die Frage, welche dieser Elemente oder Beziehungen im Störfall am ehesten nachgeben würden. Anschließend ist zu prüfen, ob eine Möglichkeit identifiziert werden kann, mit der das GDO die identifizierten Elemente oder Beziehungen negativ beeinflussen kann.

Über die beschriebenen Indikatoren hinaus, die helfen sollen, die potenzielle Anfälligkeit eines Ökosystems zu beurteilen, wird das Schicksal des Systems jedoch durch seine Widerstandsfähigkeit bestimmt, eine Fähigkeit, die nicht nur die Erhaltung der strukturellen Integrität umfasst, sondern auch die Fähigkeit zur Reorganisation des betroffenen Systems. Die Reorganisation kann dabei jedoch auch zu alternativen stabilen Zuständen führen, die aus der menschlichen Perspektive betrachtet einen weniger wünschenswerten Charakter haben können.

In den folgenden Kapiteln zu Fallstudien werden Untersuchungen zu einigen Elementen einer prospektiven Vulnerabilitätsanalyse angestellt: im Rahmen der ökologischen Charakterisierung von Olivenfliegen und Ölrapen (auch hinsichtlich des Genflusses innerhalb und zwischen den Arten) und bei der Modellierung von Ausbreitung und Invasivität der entsprechenden GDOs. Diese Studien können jedoch nur als vorläufige Ansätze betrachtet werden, deren Wert nicht zuletzt darin besteht, die Wissenslücken zu identifizieren, die geschlossen werden müssen, bevor eine umfassendere Analyse der Vulnerabilität möglich ist.

Literatur

- Beisner, B., Haydon, D., Cuddington, K., 2003. Alternative stable states in ecology. *Frontiers in Ecology and the Environment* 1, 376–382. [https://doi.org/10.1890/1540-9295\(2003\)001\[0376:ASSIE\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1890/1540-9295(2003)001[0376:ASSIE]2.0.CO;2)
- Bengtsson, J., Angelstam, P., Elmqvist, T., Emanuelsson, U., Folke, C., Ihse, M., Moberg, F., Nyström, M., 2003. Reserves, Resilience and Dynamic Landscapes. *AMBIO: A Journal of the Human Environment* 32, 389–396.
- Birkmann, J., Wisner, B., 2006. Measuring the un-measurable: the challenge of vulnerability ; report of the Second Meeting of the UNU-EHS Expert Working Group on Measuring Vulnerability, 12 - 14 October 2005, Bonn, Germany, Studies of the university: research, counsel, education. UNU-EHS, Bonn.
- Blaikie, P., Cannon, T., Davies, I., Wisner, B., 1994. *At Risk*. Routledge, London.
- Brooks, N., 2003. Vulnerability, risk and adaptation: A conceptual framework (No. Working Paper No. 38). Tyndall Centre for Climate Change Research.
- Burton, I., Kates, R.W., White, G.F., 1978. *The Environment as Hazard*. Oxford, Oxford University.
- Capinha, C., Essl, F., Seebens, H., Moser, D., Pereira, H.M., 2015. The dispersal of alien species redefines biogeography in the Anthropocene. *Science* 348, 1248–1251. <https://doi.org/10.1126/science.aaa8913>
- Carpenter, S.R., Walker, B., Anderies, J., Abel, N., 2001. From Metaphor to Measurement: Resilience of What to What? *Ecosystems* 4, 765–781. <https://doi.org/10.1007/s10021-001-0045-9>
- Chapin, F.S., Matson, P.A., Vitousek, P.M., 2011. *Principles of terrestrial ecosystem ecology*, 2nd ed. ed. Springer, New York.
- Chase, J.M., 2011. Ecological Niche Theory, in: Scheiner, S.M., Willig, M.R. (Eds.), *The Theory of Ecology*. University of Chicago Press.
- Chase, J.M., Leibold, M.A., 2002. Spatial scale dictates the productivity–biodiversity relationship. *Nature* 416, 427–430. <https://doi.org/10.1038/416427a>
- Cox, C.B., Moore, P.D., Ladle, R.J., 2016. *Biogeography: An Ecological and Evolutionary Approach*, Ninth. ed. John Wiley & Sons, Inc.
- Crain, C.M., Kroeker, K., Halpern, B.S., 2008. Interactive and cumulative effects of multiple human stressors in marine systems. *Ecology Letters* 11, 1304–1315. <https://doi.org/10.1111/j.1461-0248.2008.01253.x>
- Cutter, S., 2001. *American Hazardscapes*. Washington, D. C.
- Cutter, S.L., 1996. Vulnerability to environmental hazards. *Progress in Human Geography* 20, 529–539. <https://doi.org/10.1177/030913259602000407>
- Cutter, S.L., Mitchell, J.T., Scott, M.S., 2000. Revealing the Vulnerability of People and Places: A Case Study of Georgetown County, South Carolina. *Annals of the Association of American Geographers* 90, 713–737. <https://doi.org/10.1111/0004-5608.00219>
- David, A.S., Kaser, J.M., Morey, A.C., Roth, A.M., Andow, D.A., 2013. Release of genetically engineered insects: a framework to identify potential ecological effects. *Ecology and Evolution* 3, 4000–4015. <https://doi.org/10.1002/ece3.737>
- De Lange, H.J., Sala, S., Vighi, M., Faber, J.H., 2010. Ecological vulnerability in risk assessment — A review and perspectives. *Science of The Total Environment* 408, 3871–3879. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.11.009>
- De Lange, H.J., Van Der Pol, J.J., Lahr, J., Faber, J.H., 2005. Ecological vulnerability in wildlife. A conceptual approach to assess impact of environmental stressors. Alterra, Wageningen.
- del Monte-Luna, P., Brook, B.W., Zetina-Rejon, M.J., Cruz-Escalona, V.H., 2004. The carrying capacity of ecosystems. *Global Ecology and Biogeography* 13, 485–495. <https://doi.org/10.1111/j.1466-822X.2004.00131.x>
- Díaz, S., Purvis, A., Cornelissen, J.H.C., Mace, G.M., Donoghue, M.J., Ewers, R.M., Jordano, P., Pearse, W.D., 2013. Functional traits, the phylogeny of function, and ecosystem service vulnerability. *Ecology and Evolution* 3, 2958–2975. <https://doi.org/10.1002/ece3.601>

- Dong, Z., Pan, Z., An, P., Wang, L., Zhang, J., He, D., Han, H., Pan, X., 2015. A novel method for quantitatively evaluating agricultural vulnerability to climate change. *Ecological Indicators* 48, 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2014.07.032>
- Elmqvist, T., Folke, C., Nyström, M., Peterson, G., Bengtsson, J., Walker, B., Norberg, J., 2003. Response diversity, ecosystem change, and resilience. *Frontiers in Ecology and the Environment* 1, 488–494. [https://doi.org/10.1890/1540-9295\(2003\)001\[0488:RDECAR\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1890/1540-9295(2003)001[0488:RDECAR]2.0.CO;2)
- Elton, C.S., 1927. *Animal Ecology*. Sidgwick and Jackson, London.
- Estes, J.A., Duggins, D.O., Rathbun, G.B., 1989. The Ecology of Extinctions in Kelp Forest Communities. *Conservation Biology* 3, 252–264. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1739.1989.tb00085.x>
- Filbee-Dexter, K., Pittman, J., Haig, H.A., Alexander, S.M., Symons, C.C., Burke, M.J., 2017. Ecological surprise: concept, synthesis, and social dimensions. *Ecosphere* 8, e02005. <https://doi.org/10.1002/ecs2.2005>
- Folke, C., Carpenter, S., Elmqvist, T., Gunderson, L., Walker, B., Bengtsson, J., Berkes, F., Colding, J., Danell, K., Falkenmark, M., Gordon, L., Kaspersen, R., Kinzig, A., Levin, S., Mäler, K.-G., Ohlsson, L., Olsson, P., Ostrom, E., Reid, W., Rockström, J., Savenije, H., Svedin, U., 2002. *Building Adaptive Capacity in a World of Transformations, Series on Sustainable Development*. Environmental Advisory Council Ministry of the Environment, Stockholm.
- Folke, C., Carpenter, S., Walker, B., Scheffer, M., Elmqvist, T., Gunderson, L., Holling, C.S., 2004. Regime Shifts, Resilience, and Biodiversity in Ecosystem Management. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics* 35, 557–581.
- Fonseca, C.R., Ganade, G., 2001. Species functional redundancy, random extinctions and the stability of ecosystems. *Journal of Ecology* 89, 118–125. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2745.2001.00528.x>
- Frazier, T.G., Thompson, C.M., Dezzani, R.J., 2014. A framework for the development of the SERV model: A Spatially Explicit Resilience-Vulnerability model. *Applied Geography* 51, 158–172. <https://doi.org/10.1016/j.apgeog.2014.04.004>
- Fretwell, D.F., Lucas, H.L., 1969. On territorial behavior and other factors influencing habitat distribution in birds. *Acta Biotheoretica* 19, 16–36.
- Füssel, H.-M., 2007. Vulnerability: A generally applicable conceptual framework for climate change research. *Global Environmental Change* 17, 155–167. <https://doi.org/10.1016/j.gloenvcha.2006.05.002>
- Gleich, A. von, Giese, B., 2019. Resilient Systems as a Biomimetic Guiding Concept, in: Ruth, M., Gößling-Reisemann, S. (Eds.), *Handbook on Resilience of Socio-Technical Systems*. Edward Elgar Publishing, p. 424.
- Gößling-Reisemann, S., Wachsmuth, J., Stührmann, S., von Gleich, A., 2013. Climate Change and Structural Vulnerability of a Metropolitan Energy System: The Case of Bremen-Oldenburg in Northwest Germany. *Journal of Industrial Ecology* 17, 846–858. <https://doi.org/10.1111/jiec.12061>
- Grinnell, J., 1917. The niche-relationships of the California thrasher. *Auk* 34, 427–433.
- Gunderson, L.H., 2000. Ecological Resilience—In Theory and Application. *Annual Review of Ecology and Systematics* 31, 425–439. <https://doi.org/10.1146/annurev.ecolsys.31.1.425>
- Hanski, I., Henttonen, H., Korpimäki, E., Oksanen, L., Turchin, P., 2001. Small-Rodent Dynamics and Predation. *Ecology* 82, 1505–1520. [https://doi.org/10.1890/0012-9658\(2001\)082\[1505:SRDAP\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1890/0012-9658(2001)082[1505:SRDAP]2.0.CO;2)
- Holling, C.S., 1996. Engineering Resilience versus Ecological Resilience, in: Schulze, P.E. (Ed.), *Engineering within Ecological Constraints*. National Academy Press, Washington DC, pp. 31–43.
- Holling, C.S., 1973. Resilience and Stability of Ecological Systems. *Annual Review of Ecology and Systematics* 4, 1–23. <https://doi.org/10.1146/annurev.es.04.110173.000245>
- Huey, R.B., 1991. Physiological Consequences of Habitat Selection. *The American Naturalist* 137, S91–S115. <https://doi.org/10.1086/285141>
- Hughes, T.P., Kerry, J.T., Connolly, S.R., Baird, A.H., Eakin, C.M., Heron, S.F., Hoey, A.S., Hoogenboom, M.O., Jacobson, M., Liu, G., Pratchett, M.S., Skirving, W., Torda, G., 2019. Ecological memory

- modifies the cumulative impact of recurrent climate extremes. *Nature Climate Change* 9, 40–43. <https://doi.org/10.1038/s41558-018-0351-2>
- Hutchinson, E., 1957. Concluding remarks. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 22, 415–427. <https://doi.org/10.1101/SQB.1957.022.01.039>
- Johnstone, J.F., Allen, C.D., Franklin, J.F., Frelich, L.E., Harvey, B.J., Higuera, P.E., Mack, M.C., Meentemeyer, R.K., Metz, M.R., Perry, G.L., Schoennagel, T., Turner, M.G., 2016. Changing disturbance regimes, ecological memory, and forest resilience. *Frontiers in Ecology and the Environment* 14, 369–378. <https://doi.org/10.1002/fee.1311>
- Jonzén, N., Wilcox, C., Possingham, H.P., 2004. Habitat Selection and Population Regulation in Temporally Fluctuating Environments. *The American Naturalist* 164, E103–E114. <https://doi.org/10.1086/424532>
- Kasperson, R.E., Renn, O., Slovic, P., Brown, H.S., Emel, J., Goble, R., Kasperson, J.X., Ratick, S., 1988. The Social Amplification of Risk: A Conceptual Framework. *Risk Analysis* 8, 177–187. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.1988.tb01168.x>
- Kates, R.W., 1985. *Climate Impact Assessment*. Wiley, New York.
- Lepš, J., Osbornová-Kosinová, J., Rejmánek, M., 1982. Community stability, complexity and species life history strategies. *Vegetatio* 50, 53–63. <https://doi.org/10.1007/BF00120678>
- Lewontin, R.C., 1969. The meaning of stability. *Symp Biol* 22, 13–23.
- Liverman, D.M., 1990. Vulnerability to global environmental change, in: Kasperson, R.E., Dow, K., Golding, D., Kasperson, J.X. (Eds.), *Understanding Global Environmental Change: The Contributions of Risk Analysis and Management*. Clark University, Worcester, MA.
- Ludwig, D., Walker, B., Holling, C.S., 1997. Sustainability, Stability, and Resilience. *Conservation Ecology* 1. <https://doi.org/10.5751/ES-00012-010107>
- Lundberg, J., Moberg, F., 2003. Mobile Link Organisms and Ecosystem Functioning: Implications for Ecosystem Resilience and Management. *Ecosystems* 6, 0087–0098. <https://doi.org/10.1007/s10021-002-0150-4>
- Marshall, J.M., Akbari, O.S., 2016. Gene Drive Strategies for Population Replacement, in: *Genetic Control of Malaria and Dengue*. Elsevier, pp. 169–200. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800246-9.00009-0>
- May, R.M., 1977. Thresholds and breakpoints in ecosystems with a multiplicity of stable states. *Nature* 269, 471–477. <https://doi.org/10.1038/269471a0>
- McKinney, M.L., Lockwood, J.L., 1999. Biotic homogenization: a few winners replacing many losers in the next mass extinction. *Trends in Ecology & Evolution* 14, 450–453. [https://doi.org/10.1016/S0169-5347\(99\)01679-1](https://doi.org/10.1016/S0169-5347(99)01679-1)
- Meghani, Z., Kuzma, J., 2017. Regulating Animals with Gene Drive Systems: Lessons from the Regulatory Assessment of a Genetically Engineered Mosquito. *Journal of Responsible Innovation* 5, S203_S222.
- Mitchell, R.J., Auld, M.H.D., Le Duc, M.G., Robert, M.H., 2000. Ecosystem stability and resilience: a review of their relevance for the conservation management of lowland heaths. *Perspectives in Plant Ecology, Evolution and Systematics* 3, 142–160. <https://doi.org/10.1078/1433-8319-00009>
- Mitton, J.B., 2013. Gene Flow, in: *Brenner's Encyclopedia of Genetics*. Elsevier, pp. 192–196. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.00589-1>
- Montgomery, W.I., Montgomery, S.S.J., Reid, N., 2015. Invasive alien species disrupt spatial and temporal ecology and threaten extinction in an insular, small mammal community. *Biological Invasions* 17, 179–189. <https://doi.org/10.1007/s10530-014-0717-y>
- Moro, D., Byrne, M., Kennedy, M., Campbell, S., Tizard, M., 2018. Identifying knowledge gaps for gene drive research to control invasive animal species: The next CRISPR step. *Global Ecology and Conservation* 13, e00363. <https://doi.org/10.1016/j.gecco.2017.e00363>
- Morris, D.W., 2003. Toward an ecological synthesis: a case for habitat selection. *Oecologia* 136, 1–13. <https://doi.org/10.1007/s00442-003-1241-4>

- Mumby, P.J., Chollett, I., Bozec, Y.-M., Wolff, N.H., 2014. Ecological resilience, robustness and vulnerability: how do these concepts benefit ecosystem management? *Current Opinion in Environmental Sustainability* 7, 22–27. <https://doi.org/10.1016/j.cosust.2013.11.021>
- Newell, B., Crumley, C.L., Hassan, N., Lambin, E.F., Pahl-Wostl, C., Underdal, A., Wasson, R., 2005. A conceptual template for integrative human–environment research. *Global Environmental Change* 15, 299–307. <https://doi.org/10.1016/j.gloenvcha.2005.06.003>
- Nils J. Diaz, 2006. MINUTES OF THE 528th MEETING OF THE ADVISORY COIVIIVITTEE ON REACTOR SAFEGUARDS.
- Oliver, T.H., Heard, M.S., Isaac, N.J.B., Roy, D.B., Procter, D., Eigenbrod, F., Freckleton, R., Hector, A., Orme, C.D.L., Petchey, O.L., Proença, V., Raffaelli, D., Suttle, K.B., Mace, G.M., Martín-López, B., Woodcock, B.A., Bullock, J.M., 2015a. Biodiversity and Resilience of Ecosystem Functions. *Trends in Ecology & Evolution* 30, 673–684.
- Oliver, T.H., Heard, M.S., Isaac, N.J.B., Roy, D.B., Procter, D., Eigenbrod, F., Freckleton, R., Hector, A., Orme, C.D.L., Petchey, O.L., Proença, V., Raffaelli, D., Suttle, K.B., Mace, G.M., Martín-López, B., Woodcock, B.A., Bullock, J.M., 2015b. Biodiversity and Resilience of Ecosystem Functions. *Trends in Ecology & Evolution* 30, 673–684.
- Onstad, D.W., Gassmann, A.J., 2014. Concepts and Complexities of Population Genetics, in: *Insect Resistance Management*. Elsevier, pp. 149–183. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396955-2.00005-9>
- Palm, R.I., 1990. Natural hazards: an integrative framework for research and planning. *Progress in Human Geography* 16, 142–144. <https://doi.org/10.1177/030913259201600128>
- Peterson, G., Craig, R.A., Holling, C.S., 1998. Ecological Resilience, Biodiversity, and Scale. *Ecosystems* 1, 6–18. <https://doi.org/10.1007/s100219900002>
- Peterson, G.D., 2002. Contagious Disturbance, Ecological Memory, and the Emergence of Landscape Pattern. *Ecosystems* 5, 329–338. <https://doi.org/10.1007/s10021-001-0077-1>
- Pimm, S.L., 1991. *The balance of nature? Ecological issues in the conservation of species and communities*. University of Chicago Press, Chicago.
- Reuter, H., Hölker, F., Middelhoff, U., Jopp, F., Eschenbach, C., Breckling, B., 2005. The concepts of emergent and collective properties in individual-based models—Summary and outlook of the Bornhöved case studies. *Ecological Modelling* 186, 489–501. <https://doi.org/10.1016/j.ecolmodel.2005.02.014>
- Rosenzweig, M.L., 1991. Habitat Selection and Population Interactions: The Search for Mechanism. *The American Naturalist* 137, S5–S28. <https://doi.org/10.1086/285137>
- Steffen, W., Richardson, K., Rockström, J., Cornell, S.E., Fetzer, I., Bennett, E.M., Biggs, R., Carpenter, S.R., Vries, W. de, Wit, C.A. de, Folke, C., Gerten, D., Heinke, J., Mace, G.M., Persson, L.M., Ramanathan, V., Reyers, B., Sörlin, S., 2015. Planetary boundaries: Guiding human development on a changing planet. *Science* 347, 1259855. <https://doi.org/10.1126/science.1259855>
- Sutherland, J.P., 1974. Multiple stable points in natural communities. *American Naturalist* 108, 859–873.
- Taylor, R.A., White, A., Sherratt, J.A., 2013. How do variations in seasonality affect population cycles? *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 280, 20122714–20122714. <https://doi.org/10.1098/rspb.2012.2714>
- Thrush, S.F., Hewitt, J.E., Dayton, P.K., Coco, G., Lohrer, A.M., Norkko, A., Norkko, J., Chiantore, M., 2009. Forecasting the limits of resilience: integrating empirical research with theory. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 276, 3209–3217. <https://doi.org/10.1098/rspb.2009.0661>
- Turchin, P., 2003. *Complex population dynamics*. Princeton University Press, Princeton.
- Turner, B.L., Matson, P.A., McCarthy, J.J., Corell, R.W., Christensen, L., Eckley, N., Hovelsrud-Broda, G.K., Kasperson, J.X., Kasperson, R.E., Luers, A., Martello, M.L., Mathiesen, S., Naylor, R., Polsky, C., Pulsipher, A., Schiller, A., Selin, H., Tyler, N., 2003. Illustrating the coupled human–environment system for vulnerability analysis: Three case studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100, 8080–8085. <https://doi.org/10.1073/pnas.1231334100>

- Walker, B., 1995. Conserving Biological Diversity through Ecosystem Resilience. *Conservation Biology* 9, 747–752. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1739.1995.09040747.x>
- Walker, B.H., 1992. Biodiversity and Ecological Redundancy. *Conservation Biology* 6, 7.
- Walter, J., Jentsch, A., Beierkuhnlein, C., Kreyling, J., 2013. Ecological stress memory and cross stress tolerance in plants in the face of climate extremes. *Environmental and Experimental Botany* 94, 3–8. <https://doi.org/10.1016/j.envexpbot.2012.02.009>
- Weißhuhn, P., Müller, F., Wiggering, H., 2018. Ecosystem Vulnerability Review: Proposal of an Interdisciplinary Ecosystem Assessment Approach. *Environmental Management* 61, 904–915. <https://doi.org/10.1007/s00267-018-1023-8>
- Werren, J.H., 2011. Selfish genetic elements, genetic conflict, and evolutionary innovation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108, 10863–10870. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102343108>
- White, G.F., 1974. *Natural Hazards*. Oxford, New York.
- Whittaker, R.H., Levin, S., Root, R.B., 1973. Niche, habitat, and ecotope. *American Naturalist* 107, 321–338.
- Williams, L.R.R., Kapustka, L.A., 2000. Ecosystem vulnerability: A complex interface with technical components. *Environmental Toxicology and Chemistry* 19, 1055–1058. <https://doi.org/10.1002/etc.5620190435>



5. Fallstudie 1: Olivenfruchtfliege

Merle Preu, Johannes L. Frieß und Broder Breckling

Die Olivenfruchtfliege *Bactrocera oleae* ist ein phytophages Insekt, das mit Olivenbäumen assoziiert ist. Mit ihren Larven, die sich monophag von Olivenfrüchten ernähren, wird sie als die bedeutendste Schädlingsart des Olivenanbaus angesehen, die erhebliche wirtschaftliche Verluste verursacht. Daher wäre die Olivenfruchtfliege als Zielorganismus für eine suppressive Gene Drive-Anwendung vorstellbar. Die derzeitige Verbreitung von *B. oleae* reicht vom Mittelmeergebiet über Afrika, die Kanarischen Inseln, den Nahen Osten bis hin zu Kalifornien und Zentralamerika (Daane und Johnson, 2010a; Nardi et al., 2005).

Die nachstehende Fallstudie, die auch eine detaillierte Charakterisierung der Olivenfliege beinhaltet, diene zur Identifizierung von ökologischen Implikationen in Hinblick auf den Einsatz von SPAGE-Technologien. Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf die Identifizierung von Kipppunkten gelegt werden. Zudem flossen die erarbeiteten Daten in die Konzeption von Modellierungen als Input ein.

Phänologie

Weibliche Olivenfruchtfliegen legen ihre Eier unter die Cuticula reifender Olivenfrüchte (Nardi et al., 2005b). Normalerweise wird nur ein Ei pro Frucht gelegt (Christenson und Foote, 1960; Genç und Nation, 2008a; Gutierrez et al., 2009). Weibchen legen durchschnittlich vier bis 19 Eier pro Tag und verteilt über ihre Lebensspanne zwischen 200 und 350 Eier. Dabei werden als Eiablageorte schadfreie, noch nicht ganz reife Olivenfrüchte bevorzugt (Genç und Nation, 2008b; Yokoyama und Miller, 2004). Nachdem die Larven geschlüpft sind, ernähren sie sich monophag vom Fruchtfleisch und durchlaufen drei Larvenstadien (Daane and Johnson, 2010a; N.S. Sharaf, 1980). Vor der Verpuppung verlässt das letzte Stadium die Frucht, fällt auf den Boden und verpuppt sich in einer Tiefe von ein bis neun Zentimetern (Dimou et al., 2003; N.S. Sharaf, 1980). Schließlich schlüpfen adulte Fliegen.

Populationsdynamik

Pro Jahr tritt die Olivenfruchtfliege in drei bis fünf überlappenden Generationen mit saisonal schwankenden Populationsdichten auf (Boccaccio and Petacchi, 2009; Hugh N Comins and Fletcher, 1988; Kokkari et al., 2017b; Pontikakos et al., 2010a; Voulgaris et al., 2013a). Dabei liegt das Geschlechterverhältnis nahe bei 1:1 (Ant et al., 2012; Moore, 1962; Speranza et al., 2004). Im Mittelmeerraum erscheinen die ersten Eier im August mit einem Maximum Mitte Oktober (Bento et al., 1999; Kapatos and Fletcher, 1984; Petacchi et al., 2015). Larven werden ab Ende August beobachtet und die Verpuppung findet ab Mitte September statt (Bento et al., 1999). Die lebensstadienspezifischen Entwicklungszeiten und damit die Populationsdynamik von *B. oleae* können jedoch zwischen Standorten und abhängig von den klimatischen Bedingungen erheblich variieren (Marchi et al., 2016; Ordano et al., 2015).

Während *B. oleae* in milden Umgebungen sogar im Herbst und im frühen Winter Eier legen kann (Castrignanò et al., 2012; Petacchi et al., 2015), induzieren raue Winterbedingungen in den meisten Mittelmeerregionen eine Überwinterung der Population. *B. oleae* überwintert als adulte Fliege oder häufiger als Puppe im Boden (Kapatos and Fletcher, 1984; Neuenschwander et al., 1981; N.S. Sharaf,

1980). Niedrige Wintertemperaturen verursachen regelmäßig sehr hohe Sterblichkeitsraten mit einer Verringerung der adulten Population um bis zu 99,7% und der Puppen um 98,5% (Arambourg and Pralavorio, 1970; Bigler and Delucchi, 1981; Gonçalves et al., 2012). Es wird daher angenommen, dass *B. oleae* im Winter häufig einen Populations-Engpass (Bottleneck) durchläuft (Ochando und Reyes, 2000).

Paarungsverhalten

Nach dem Schlüpfen aus der Puppe erreichen adulte Fliegen die Geschlechtsreife innerhalb von drei bis acht Tagen (Canale et al., 2012; Mazomenos, 1984). Nach der Paarung bleiben die Weibchen für einige Tage oder Wochen unempfänglich für weitere Paarungen und speichern den erhaltenen Samen bis zum Eisprung (Solinas and Nuzzaci, 1984; Tzanakakis et al., 1968; Zervas, 1982). Weibchen sind oligogam und paaren sich nur ein- bis dreimal (Zervas, 1982; Zouros and Krimbas, 1970). Der Großteil der Weibchen ist monogam mit einem Anteil von 17% Polygamen (Zouros and Krimbas, 1970). Männchen hingegen sind polygam und paaren sich täglich, wenn aufnahmefähige Weibchen zur Verfügung stehen (Zervas, 1982). Olivenfliegen verfügen über eine starke intraspezifische Konkurrenz auch sexuelle Selektion wurde beobachtet. Während Männchen balzen, konkurrieren Weibchen um Eiablageorte (Benelli, 2014; Benelli et al., 2015, 2013, 2012).

Umwelttoleranzen

Temperatur ist ein wesentlicher Antrieb für die Entwicklung von Olivenfruchtfliegen und bestimmt somit im Wesentlichen die Populationsdynamik (Marchi et al., 2016; Ordano et al., 2015). Infolgedessen werden viele Modellierungen von lokalen Temperaturdaten bestimmt. Im Allgemeinen wird in heißen Sommern und kalten Wintern eine hohe Sterblichkeit beobachtet (Gonçalves et al., 2012). Umgekehrt folgt nach milden Wintern oft ein starker Befall mit Olivenfliegen (Marchi et al., 2016). Auch bei der Vermehrung von *Bactrocera oleae* wurden ausgeprägte Temperatureffekte beobachtet (Tzanakakis and Koveos, 1986). Die untere Reifungsgrenze liegt bei etwa 12 °C, die obere bei 29,3 °C (Fletcher et al., 1978; Fletcher and Kapatatos, 1983). In einigen Mittelmeerregionen findet aufgrund dieser Temperaturanforderungen während der Wintermonate und zu Beginn des Sommers keine Reproduktion statt. In milden Klimazonen kann sich *B. oleae* im Winter sogar aktiv vermehren (Economopoulos et al., 1982; Fletcher et al., 1978).

Die Entwicklung von *Bactrocera oleae*, d.h. Reifung und Lebensdauer sind stark mit der relativen Luftfeuchtigkeit abhängig (Broufas et al., 2009; Broumas et al., 2002; Fletcher et al., 1978). Bei hoher Luftfeuchtigkeit wurden besonders lange Lebenszeiten von adulten Fliegen beobachtet (Broufas et al., 2009).

Ausbreitungsdynamik

Bei geeigneten Umweltbedingungen werden nicht-dispersive Ortsveränderungen für adulte Olivenfruchtfliegen angenommen (Remund et al., 1976), wobei typische Entfernungen von 180 bis 190 m innerhalb von zwei Wochen beobachtet werden (Fletcher and Economopoulos, 1976; Fletcher and Kapatatos, 1981). Der Hauptanteil wilder *B. oleae*-Populationen zerstreute sich innerhalb eines Monats nicht weiter als 1.000 m, dabei wurde keine Migration beobachtet (Pelekassis et al., 1963). Extreme Bedingungen wie hohe Populationsdichte oder das Fehlen von Eiablageplätzen können jedoch Migration induzieren (Economopoulos et al., 1978; Fletcher and Kapatatos, 1981; Remund et al., 1976).

Nach Freisetzung in einen unbebauten Hain migrierten die Fliegen in den ersten sieben Tagen um mehr als 400 m, zerstreuten sich jedoch nur über 180 m, wenn 30% der Oliven auf dem Hain Früchte trugen (Fletcher and Kapatos, 1981). Die in der Literatur angegebenen maximalen Ausbreitungsabstände für *B. oleae* reichen von 4.000 bis 5.000 m (Economopoulos et al., 1978; Pelekassis et al., 1963; Remund et al., 1976).

Genetische Variabilität und Genfluss

Bactrocera oleae weist im Mittelmeerraum ein hohes Maß an genetischer Variabilität auf. Zwar wurde erwartet, dass aufgrund der hohen Spezialisierung auf den Wirt eine geringere genetische Variabilität im Vergleich zu polyphagen Fruchtliegen vorliegen würde. Diese erwies sich jedoch als vergleichbar oder sogar als vergleichsweise höher. Molekulare Analysen zeigen einen hohen Genfluss innerhalb mediterraner Populationen (Augustinos et al., 2005; Ochando and Reyes, 2000; Segura et al., 2008). Selbst der Genfluss zwischen verschiedenen spanischen Populationen, die durch hunderte Kilometer trockenes Klima getrennt waren, war hoch (Ochando and Reyes, 2000). Zusätzlich zur ökologischen Verbreitung müssen sozialökologische Aspekte wie der Handel mit Olivensorten als potentielle Quelle für den Genfluss betrachtet werden (Augustinos et al., 2005; Segura et al., 2008). Winterbedingte Populationsengpässe führen zu Inzucht. Inzucht bewirkt einen Mangel heterozygoter Allele innerhalb einer Population (Augustinos et al., 2005; Ochando and Reyes, 2000). In Verbindung mit Inzucht stehen sowohl genetische Drift als auch „purgung“, die verstärkte Elimination fitnessreduzierender Eigenschaften.

Interspezifische Beziehungen

Aufgrund der monophagen Ernährung der Larven ist das Netzwerk von interspezifischen Beziehungen eng mit Ökosystemen verbunden, in denen kultivierte oder wilde Olivenbäume vorkommen. Zu den Wechselbeziehungen mit anderen Arten zählen Nahrung, Prädation, Symbiose und Parasitismus. Eier werden von Vögeln zusammen mit der Olivenfrucht gefressen (Bigler et al., 1986; Neuenschwander et al., 1983) oder direkt von Larven der Olivengallmücke (*Prolasioptera berlesiana*) (Kalaitzaki et al., 2014). Das späte Larvenstadium, Puppen und schlüpfende Erwachsene, sind am stärksten Prädatoren ausgesetzt (Bateman, 1972; Daane and Johnson, 2010a). Übliche Prädatoren an der Bodenoberfläche sind Arthropoden wie Käfer, Myriapoden und Ameisen (Daane and Johnson, 2010a; Neuenschwander et al., 1983). Es wurde berichtet, dass Ameisen in Kalifornien in besiedelten Habitaten die wichtigsten Prädatoren von *B. oleae* Puppen waren (Orsini, 2006; Orsini et al., 2007). Puppen-Prädation durch Vögel, vor allem die Amsel (*Turdus merula*), das Rotkehlchen (*Erithacus rubecula*) oder der Star (*Sturnus vulgaris*), kann je nach Typ des Hains bis zu 70% ausmachen (Neuenschwander et al., 1983); (Bigler et al., 1986).

Adulte *B. oleae* ernähren sich aus einer Vielzahl von organischen Ressourcen, einschließlich Honigtau, Pflanzennektar und -pollen, Vogeldung, Bakterien und Hefen (Christenson and Foote, 1960; Daane and Johnson, 2010a; Tsiropoulos, 1977). Unreife Stadien der Olivenfliege dienen parasitoiden Wespen als Wirt. Das symbiontische Darmbakterium *Candidatus Erwinia daciola*, das in allen Lebensstadien von *B. oleae* vorkommt (Estes et al., 2009), befähigt adulte Olivenfliegen, nichtessentielle Aminosäuren und Harnstoff als Stickstoffquelle zu nutzen (Ben-Yosef et al., 2014, 2010). Einige Arten der Schnabelkerfe, z.B. e.g. *Pollinia pollini*, *Aspidiotus nerii*, *Hemiberlesia rapax* und *Leucaspis riccae* wirken sich direkt auf Olivenfrüchte aus (Alford, 2014; Daane et al., 2005; Haber and Mifsud, 2007). diese Arten können durch Oberflächenmodifikationen die Eiablage durch *B. oleae* behindern, obwohl sie die Olivenhaut

nicht durchdringen. Im Allgemeinen konnte keine Literatur zur Konkurrenz der Fliege mit anderen Olivenschädlingen gefunden werden. Der intensive intra-spezifische Wettbewerb zeigt, dass freigesetzte gentechnisch veränderte Fliegen in der Lage sein müssen, mit Wildtypen zu konkurrieren, um das veränderte Gen erfolgreich zu verbreiten.

Olivenanbau

Der Olivenertrag, der sich aus der Anzahl und dem Gewicht der Oliven zusammensetzt, ist eine wichtige Determinante für die Populationsdichte der Olivenfruchtfliege. Die Größe und das Gewicht reifer Olivenfrüchte sind kulturspezifisch (Hammami et al., 2011; Rosati et al., 2010), und der resultierende Gesamtertrag wird durch die klimatischen Bedingungen und Eigenschaften des Hains wie Baumpflanzungsdichte, Alter des Hains und mögliche Bewässerung bestimmt (Inglese et al., 1996; León et al., 2007).

Die Bewässerung kann die Erträge von Olivenfrüchten im Vergleich zu nicht bewässerten Bepflanzungen um bis zu 20% steigern (Inglese et al., 1996). Studien zeigten, dass das Gewicht einzelner Früchte unter bewässerten Bedingungen erhöht ist, während das Kerngewicht unbeeinflusst bleibt (Inglese et al., 1996; Proietti and Antognozzi, 1996). Der Fruchtölgehalt ist in bewässerten Proben höher als in nicht bewässerten (Inglese et al., 1996). Die Anzahl der Oliven pro Baum kann anhand von Ertrags- und Fruchtgewichtsdaten auf um die 13-16.000 pro Baum geschätzt werden.

Schadenspotenzial für den Olivenanbau

Die Olivenfruchtfliege *Bactrocera oleae* ist ein Hauptschädling für den Olivenanbau im Mittelmeerraum, der die Olivenproduktion erheblich reduzieren kann. Eine Larve, die sich vom Fruchtfleisch ernährt, reduziert direkt das Erntevolumen (Neuenschwander and Michelakis, 2009). Geerntete Oliven mit einem Befall von 10% bis 30% können weiterhin für die Herstellung von Olivenöl verwendet werden, sind jedoch nicht für die Herstellung von Tafeloliven geeignet (Daane and Johnson, 2010a) persönliches Gespräch mit den Interessengruppen). Größere Probleme treten auf, wenn Stiche oder Larvenfraß unreifer Oliven Pilzen oder anderen Verrottung-begünstigenden Organismen einen Befall ermöglichen (Vossen et al., 2006). Daher ist eine schnelle Ernte nach dem Olivenfliegenbefall ein entscheidender Faktor zur Verringerung von Folgeschäden, kann jedoch zu einem geringeren Ertrag an Olivenöl und zu einem Rückgang des Erntevolumens führen (persönliche Kommunikation mit den Stakeholdern).

Fliegenschäden reduzieren die Konzentration an Phenol-Verbindungen sowie die oxidative Stabilität der Frucht und erhöhen den freien Säuregehalt (Gómez-Caravaca et al., 2008; Gucci et al., 2012). Überschreitet der Säuregehalt einen bestimmten Schwellenwert, kann das Öl nicht als hochwertiges „natives Öl“ verkauft werden, was einen erheblichen wirtschaftlichen Verlust ausmacht. Der Säuregehalt steigt mit der Zeit nach dem Befall (persönliche Kommunikation mit den Stakeholdern).

In einem Praxisbeispiel wurde zum Erntezeitpunkt ohne Insektizideinsatz ein Befall von insgesamt 57% festgestellt (Saour and Makee, 2004). Die wirtschaftlichen Verluste werden bei minimalem Eingriff auf 30% geschätzt (Kabourakis, persönliches Gespräch). Die Befallsraten variieren jedoch beträchtlich über die Vegetationsperiode, wobei der mittlere Prozentsatz befallener Früchte zwischen 10 und 24% liegt (Petacchi et al., 2015). Trotz Pestizideinsatz können wirtschaftliche Verluste immer noch bis zu 15% betragen (Mazomenos et al., 2002).

Möglichkeiten der Populationskontrolle

Die am häufigsten verwendeten Methoden zur Bekämpfung von *B. oleae*-Populationen sind chemische Behandlungen unter Verwendung von Pestiziden. Diese lassen sich in drei Hauptgruppen der herkömmlichen Techniken zur Bekämpfung von Olivenfruchtfliegen einteilen: Ködersprays, flächendeckende Sprays und Fallen wie *McPhail*- oder *Yellow-Sticky*-Fallen. Die Fangratten der letzteren werden weniger von den klimatischen Umgebungsbedingungen beeinflusst im Vergleich zu Pheromon-basierten Fallen (Ordano et al., 2015). Nachteil ist jedoch, dass auch ein hoher Anteil von Parasitoiden und auch Prädatoren von *B. oleae* ungewollt von gelben Klebefallen gefangen wird (Neuenschwander, 1982).

Die Verwendung von Pestiziden für die Behandlung von *B. oleae* ist mit negativen Auswirkungen verbunden, d. h. reduzierten Parasitoiddichten, geringe Diversität des Agro-Ökosystems sowie mit der Möglichkeit einer Verunreinigung des Olivenöls. Ein Hauptziel der Olivenanbaugebiete ist daher die Entwicklung alternativer Bekämpfungsmethoden. Aktuelle Ansätze, die bereits verwendet werden oder sich in der Entwicklung befinden sind weniger problematische Insektizide, sterile Insektentechnik (SIT), Partikelfilme und die biologische Bekämpfung mit natürlichen Feinden (Daane und Johnson, 2010b).

Potentielle Risiken in Hinblick auf Gene Drives

Ein ernstzunehmendes Risiko im Zusammenhang mit der Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen besteht in der Möglichkeit eines unbeabsichtigten Transports zu Nicht-Zielorten. Die Organismen könnten durch natürliche Ausbreitung oder durch menschliche Verschleppung an neue Orten gelangen. Letzteres birgt ein Potenzial für die Verbreitung des veränderten Organismus über weite Strecken. Am Ort der Einschleppung kann der Neuankömmling invasiv werden oder mit dort heimischen verwandten Arten in Kontakt kommen, was die Möglichkeit für einen Transfer veränderter Gene über Artgrenzen hinweg eröffnen könnte.

Eine umfangreiche ökologische Risikobewertung (Gefährdungs- und Expositionspotenziale plus Vulnerabilitätsanalysen) mit Blick auf eine geplante Freisetzung von Gene Drive Organismen in natürliche Populationen ist zwingend notwendig, dabei ist das Risiko einer unbeabsichtigten Übertragung der veränderten Gene über Artengrenzen hinweg zu berücksichtigen. Der Transfer von veränderten Genen zwischen den Arten hängt von der Fähigkeit des Organismus ab, Hybride mit verwandten Arten zu zeugen.

Drei Untergattungen des *Bactrocera dorsalis*-Komplexes (*B. dorsalis*, *B. papayae* und *B. philippinensis*) sind in der Lage, sich zu kreuzen (Schutze et al., 2013). Zwischen *B. dorsalis* und *B. carambolae* wurde in Freilandkäfigen Spermientransfer beobachtet (McInnis et al., 1999). Es konnten keine weiteren Studien zum Hybridisierungspotenzial der Olivenfruchtfliege mit verwandten Arten gefunden werden. *B. oleae* gehört zur Untergattung *Daculus*, einer Schwestergruppe der Untergattung *Bactrocera* (Smith et al., 2003; Zhang et al., 2010). Morphologische Merkmale, wie die Länge der Terminalia, die Pheromonzusammensetzung und die Variation der Balzsignale könnten eine Rolle für die Paarungskompatibilität spielen (Iwaizumi et al., 1997; Schutze et al., 2013).

Eines der erklärten Ziele einer geplanten Freisetzung von Gene Drive-Insekten ist die lokale Unterdrückung bis hin zur Ausrottung von Schädlingarten (National Academies of Sciences, 2016a). Nach einem Aussterben kann die unbesetzte ökologische Nische jedoch von verwandten oder konkurrierenden Arten besetzt werden. Um diese Möglichkeit für die Fallstudie der Olivenfruchtfliege

zu bewerten, wurden potenzielle Konkurrenten der Olivenfliege untersucht. Trotz anderer Olivenschädlinge konnten keine Studien zur Konkurrenz der Fliege mit anderen Olivenschädlingen gefunden werden. Als Folge dieses Mangels an direkten Konkurrenten ist es unwahrscheinlich, dass eine genetisch bedingte Verringerung der Dichte der Olivenfliegenpopulation den Anstieg einer anderen Schädlingspopulation nach sich ziehen würde. Die enge Koevolution von *B. oleae* mit symbiontischen Mikroorganismen, die für die Entwicklung innerhalb einer unreifen Frucht unerlässlich ist, weist bereits darauf hin, dass die ökologische Nische der Olivenfliege nicht leicht von einem anderen Organismus besetzt werden könnte.

Fazit

Die Kontrolle von Schädlingspopulationen ist eines der Hauptziele für mögliche SPAGE-Anwendungen. Die Olivenfliege als Hauptschädling im Olivenanbau ist ein gutes Beispiel für einen potenziellen Zielorganismus im europäischen Kontext. Diese Fallstudie ergab, dass Unsicherheiten hinsichtlich der Ausbreitungskapazität gentechnisch veränderter Olivenfliegen sowie hinsichtlich des hohen Genflusses zwischen verschiedenen Populationen und vor allem hinsichtlich der im Winter regelmäßig auftretenden Populationsengpässe bestehen. Diese würden die genetische Variabilität zwischen den Subpopulationen signifikant erhöhen oder verringern und dadurch das angestrebte Ergebnis einer SPAGE-Anwendung erheblich gefährden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die natürlich auftretende Variabilität im Gegensatz zu vergleichsweise homogenen Laborbedingungen zu großen und leicht zu unterschätzenden Unsicherheiten über mögliche Post-Release-Effekte führt. Dies wird im stochastischen Modell über Winterengpässe und im individuenbasierten Modell, das im übernächsten Kapitel untersucht wird, weiter veranschaulicht. Diese Modelle zeigen deutlich, dass selbst bei einem hocheffizienten Gene Drive Schwankungen eines einzelnen ökologischen Faktors zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen führen können.

Literatur

- Alford, D.V., 2014. Pests of fruit crops: a colour handbook, 2nd ed. Crc Press.
- Ant, T., Koukidou, M., Rempoulakis, P., Gong, H.-F., Economopoulos, A., Vontas, J., Alpey, L., 2012. Control of the olive fruit fly using genetics-enhanced sterile insect technique. *BMC Biol.* 10, 51. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-10-51>
- Arambourg, Y., Pralavorio, R., 1970. Survival of *Dacus oleae* Gmel. during the winter. *Ann. Zool. Ecol. Anim.* 2, 659–622.
- Augustinos, A.A., Mamuris, Z., Stratikopoulos, E., D'Amelio, S., Zacharopoulou, A., Mathiopoulos, K.D., 2005. Microsatellite analysis of olive fly populations in the mediterranean indicates a westward expansion of the species. *Genetica* 125, 231–241. <https://doi.org/10.1007/s10709-005-8692-y>
- Bateman, M.A., 1972. The ecology of fruit. *Annu. Rev. Entomol.* 17, 493–518. <https://doi.org/10.1146/annurev.en.17.010172.002425>
- Benelli, G., 2014. Aggressive Behavior and Territoriality in the Olive Fruit Fly, *Bactrocera oleae* (Rossi) (Diptera: Tephritidae): Role of Residence and Time of Day. *J. Insect Behav.* 27, 145–161.
- Benelli, G., Bonsignori, G., Stefanini, C., Raspi, A., Canale, A., 2013. The production of female sex pheromone in *Bactrocera oleae* (Rossi) young males does not influence their mating chances. *Entomol. Sci.* 16, 47–53. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8298.2012.00538.x>
- Benelli, G., Canale, A., Bonsignori, G., Ragni, G., Stefanini, C., Raspi, A., 2012. Male Wing Vibration in the Mating Behavior of the Olive Fruit Fly *Bactrocera oleae* (Rossi) (Diptera: Tephritidae). *Journal Insect Behav.* 25, 590–603.
- Benelli, G., Desneux, N., Romano, D., Conte, G., Messing, R.H., Canale, A., 2015. Contest experience enhances aggressive behaviour in a fly: when losers learn to win. *Sci. Rep.* 5, 9347. <https://doi.org/10.1038/srep09347>
- Bento, A., Torres, L., Lopes, J., Sismeiro, R., 1999. A contribution to the knowledge of *Bactrocera oleae* (GMEL) in tras-os-Montes region (Northeastern Portugal): Phenology, losses and control. *Acta Hortic.* 474, 541–544.
- Ben-Yosef, M., Aharon, Y., Jurkevitch, E., Yuval, B., 2010. Give us the tools and we will do the job: symbiotic bacteria affect olive fly fitness in a diet-dependent fashion. *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.* 277, 1545–1552. <https://doi.org/10.1098/rspb.2009.2102>
- Ben-Yosef, M., Pasternak, Z., Jurkevitch, E., Yuval, B., 2014. Symbiotic bacteria enable olive flies (*Bactrocera oleae*) to exploit intractable sources of nitrogen. *J. Evol. Biol.* 27, 2695–2705. <https://doi.org/10.1111/jeb.12527>
- Bigler, F., Delucchi, V., 1981. Evaluation of the prepupal mortality of the olive fly, *Dacus oleae* Gmel. (Dipt., Tephritidae), on oleasters and olive trees in western Crete, Greece. *J. Appl. Entomol.* 92, 189–201.
- Bigler, F., Neuenschwander, P., Delucchi, V., Michelakis, S., 1986. Natural enemies of preimaginal stages of *Dacus oleae* Gmel. (Dipt., Tephritidae) in Western Crete. II. Impact on olive fly populations. *Boll. Lab. Entomol. Agrar. Filippo Silvestri Portici* 43, 79–96.
- Boccaccio, L., Petacchi, R., 2009. Landscape effects on the complex of *Bactrocera oleae* parasitoids and implications for conservation biological control. *BioControl* 54, 607–616. <https://doi.org/10.1007/s10526-009-9214-0>
- Bon, M.C., Hoelmer, K.A., Pickett, C.H., Kirk, A.A., He, Y., Mahmood, R., Daane, K.M., 2016. Populations of *Bactrocera oleae* (Diptera: Tephritidae) and Its Parasitoids in Himalayan Asia. *Ann. Entomol. Soc. Am.* 109, 81–91. <https://doi.org/10.1093/aesa/sav114>
- Broufas, G.D., Pappas, M.L., Koveos, D.S., 2009. Effect of relative humidity on longevity, Ovarian maturation, and egg production in the olive fruit fly (Diptera: Tephritidae). *Ann. Entomol. Soc. Am.* 102, 70–75. <https://doi.org/10.1603/008.102.0107>

- Broumas, T., Haniotakis, G., Liaropoulos, C., Tomazou, T., Ragoussis, N., 2002. The efficacy of an improved form of the mass-trapping method, for the control of the olive fruit fly, *Bactrocera oleae* (Gmelin) (Dipt., Tephritidae): Pilot-scale feasibility studies. *J. Appl. Entomol.* 126, 217–223. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0418.2002.00637.x>
- Canale, A., Carpita, A., Conti, B., Canovai, R., Raspi, A., 2012. Effect of age on 1,7-dioxaspiro-[5.5]-undecane production in both sexes of olive fruit fly, *Bactrocera oleae* (Diptera Tephritidae). *IOBCWPRS Bull.* 219–225.
- Castrignanò, A., Boccaccio, L., Cohen, Y., Nestel, D., Kounatidis, I., Papadopoulos, N.T., de Benedetto, D., Mavragani-Tsipidou, P., 2012. Spatio-temporal population dynamics and area-wide delineation of *Bactrocera oleae* monitoring zones using multi-variate geostatistics. *Precis. Agric.* 13, 421–441. <https://doi.org/10.1007/s11119-012-9259-4>
- Christenson, L.D., Foote, R.H., 1960. Biology of fruit flies. *Annu. Rev. Entomol.* 5, 171–192.
- Comins, H.N., Fletcher, B.S., 1988. Simulation of fruit fly population dynamics, with particular reference to the olive fruit fly. *Ecol. Model.* 40, 213–231.
- Daane, K.M., Johnson, M.W., 2010a. Olive Fruit Fly: Managing an Ancient Pest in Modern Times. *Annu. Rev. Entomol.* 55, 151–169. <https://doi.org/10.1146/annurev.ento.54.110807.090553>
- Daane, K.M., Johnson, M.W., 2010b. Olive Fruit Fly: Managing an Ancient Pest in Modern Times. *Annu. Rev. Entomol.* 55, 151–169. <https://doi.org/10.1146/annurev.ento.54.110807.090553>
- Daane, K.M., Rice, R.E., Zalom, F.G., W., B.W., Johnson, M.W., 2005. Arthropod Pests of Olive, in: Sibbett, G.S., Ferguson, L. (Eds.), *Olive Production Manual*. University of California, Agriculture and Natural Resources, pp. 105 – 114.
- Dimou, I., Koutsikopoulos, C., Economopoulos, A.P., Lykakis, J., 2003. Depth of pupation of the wild olive fruit fly, *Bactrocera (Dacus) oleae* (Gmel.) (Dipt., Tephritidae), as affected by soil abiotic factors. *J. Appl. Entomol.* 127, 12–17. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0418.2003.00686.x>
- Economopoulos, A.P., Haniotakis, G.E., Mathioudis, J., Missis, N., 1978. Long-distance flight of wild and artificially-reared *Dacus oleae* (Gmelin) (Diptera, Tephritidae). *J. Appl. Entomol.* 87, 101–108.
- Economopoulos, A.P., Haniotakis, G.E., Michelakis, S., Tsiropoulos, G.J., Zervas, G.A., Tsitsipis, J.A., Manoukas, A.G., Kiritsakis, A., Kinigakis, P., 1982. Population studies on the olive fruit fly, *Dacus oleae* (Gmel.) (Dipt., Tephritidae) in Western Crete. *J. Appl. Entomol.* 93, 463–476. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0418.1982.tb03621.x>
- Estes, A.M., Hearn, D.J., Bronstein, J.L., Pierson, E.A., 2009. The olive fly endosymbiont, “*Candidatus Erwinia dacicola*,” switches from an intracellular existence to an extracellular existence during host insect development. *Appl. Environ. Microbiol.* 75, 7097–7106. <https://doi.org/10.1128/AEM.00778-09>
- Fletcher, B.S., Economopoulos, A.P., 1976. Dispersal of normal and irradiated laboratory strains and wild strains of the olive fly *Dacus oleae* in an olive grove. *Entomol. Exp. Appl.* 20, 183–194.
- Fletcher, B.S., Kapatos, E., 1981. Dispersal of the olive fly, *Dacus oleae*, during the summer period on Corfu. *Entomol. Exp. Appl.* 29, 1–8.
- Fletcher, B.S., Kapatos, E.T., 1983. The influence of temperature, diet and olive fruits on the maturation rates of female olive flies at different times of the year. *Entomol. Exp. Appl.* 33, 244–252. <https://doi.org/10.1111/j.1570-7458.1983.tb03264.x>
- Fletcher, B.S., Pappas, S., Kapatos, E., 1978. Changes in the ovaries of olive flies (*Dacus oleae* (Gmelin)) during the summer, and their relationship to temperature, humidity and fruit availability. *Ecol. Entomol.* 3, 99–107. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2311.1978.tb00908.x>
- Genç, H., Nation, J.L., 2008a. Survival and development of *Bactrocera oleae* Gmelin (Diptera: Tephritidae) immature stages at four temperatures in the laboratory. *Afr. J. Biotechnol.* 7, 2495–2500.

- Genç, H., Nation, J.L., 2008b. Maintaining *Bactrocera oleae* (Gmelin.) (Diptera: Tephritidae) colony on its natural host in the laboratory. *J. Pest Sci.* 81, 167–174. <https://doi.org/10.1007/s10340-008-0203-3>
- Gómez-Caravaca, A.M., Cerretani, L., Bendini, A., Segura-Carretero, A., Fernández-Gutiérrez, A., Carlo, M. Del, Compagnone, D., Cichelli, A., 2008. Effects of Fly Attack (*Bactrocera oleae*) on the Phenolic Profile and Selected Chemical Parameters of Olive Oil. *J. Agric. Food Chem.* 56, 4577–4583.
- Gonçalves, F.M., Rodrigues, M.C., Pereira, J.A., Thistlewood, H., Torres, L.M., 2012. Natural mortality of immature stages of *Bactrocera oleae* (Diptera: Tephritidae) in traditional olive groves from north-eastern Portugal. *Biocontrol Sci. Technol.* 22, 837–854. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1080/09583157.2012.691959>
- Gucci, R., Caruso, G., Canale, A., Loni, A., Raspi, A., Urbani, S., Taticchi, A., Esposto, S., Servili, M., 2012. Qualitative changes of olive oils obtained from fruits damaged by *Bactrocera oleae* (Rossi). *HortScience* 47, 301–306.
- Gutierrez, A.P., Ponti, L., Cossu, Q.A., 2009. Effects of climate warming on Olive and olive fly (*Bactrocera oleae* (Gmelin)) in California and Italy. *Clim. Change* 95, 195–217. <https://doi.org/10.1007/s10584-008-9528-4>
- Haber, G., Mifsud, D., 2007. Pests and Diseases Associated With Olive Trees in the Maltese Islands (Central Mediterranean). *Cent. Mediterr. Nat.* 4, 143–161.
- Hammami, S.B.M., Manrique, T., Rapoport, H.F., 2011. Cultivar-based fruit size in olive depends on different tissue and cellular processes throughout growth. *Sci. Hortic.* 130, 445–451. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scienta.2011.07.018>
- Inglese, P., Barone, E., Gullo, G., 1996. The effect of complementary irrigation on fruit growth, ripening pattern and oil characteristics of olive (*Olea europaea* L.) cv. Carolea. *J. Hortic. Sci. Biotechnol.* 71, 257–263. <https://doi.org/10.1080/14620316.1996.11515404>
- Iwaizumi, R., Kaneda, M., Iwahashi, O., 1997. Correlation of length of terminalia of males and females among nine species of *Bactrocera* (Diptera: Tephritidae) and differences among sympatric species of *B. dorsalis* Complex. *Ann Entomol Soc Am* 90, 664–666.
- Kalaitzaki, A., Perdakis, D., Marketaki, M., Gyftopoulos, N., Paraskevopoulos, A., 2014. Natural enemy complex of *Bactrocera oleae* in organic and conventional olive groves. *IOBCWPRS Bull.* 108, 61–68.
- Kapatos, E.T., Fletcher, B.S., 1984. The Phenology of the Olive Fly, *Dacus oleae* (Gmel.) (Diptera, Tephritidae), in Corfu. *J. Appl. Entomol.* 97, 360–370. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0418.1984.tb03760.x>
- Kokkari, A.I., Pliakou, O.D., Floros, G.D., Kouloussis, N.A., Koveos, D.S., 2017. Effect of fruit volatiles and light intensity on the reproduction of *Bactrocera* (*Dacus*) *oleae*. *J. Appl. Entomol.* 1–9. <https://doi.org/10.1111/jen.12389>
- León, L., De La Rosa, R., Rallo, L., Guerrero, N., Barranco, D., 2007. Influence of spacing on the initial production of hedgerow “Arbequina” olive orchards. *Span. J. Agric. Res.* 5, 554–558. <https://doi.org/10.5424/sjar/2007054-5358>
- Marchi, S., Guidotti, D., Ricciolini, M., Petacchi, R., 2016. Towards understanding temporal and spatial dynamics of *Bactrocera oleae* (Rossi) infestations using decade-long agrometeorological time series. *Int. J. Biometeorol.* 60, 1681–1694.
- Mazomenos, B.E., 1984. Effect of Age and Mating on Pheromone Production in the Female Olive Fruit-Fly, *Dacus oleae* (Gmel). *J. Insect Physiol.* 30, 765–769.
- Mazomenos, B.E., Pantazi-Mazomenou, A., Stefanou, D., 2002. Attract and kill of the olive fruit fly *Bactrocera oleae* in Greece as a part of an integrated control system. *IOBC Wprs Bull.* Vol 25.

- McInnis, D.O., Rendon, P., Jang, E.B., van Sauers-Muller, A., Sugayama, R., Malavasi, A., 1999. Interspecific mating of introduced, sterile *Bactrocera dorsalis* with wild *B. carambolae* (Diptera: Tephritidae) in Suriname: a potential case for cross-species sterile insect technique. *Ann. Entomol. Soc. Am.* 92, 758–765.
- Moore, I., 1962. Further investigations on the artificial breeding of the olive fly - *Dacus oleae* GMEL. - under aseptic conditions (1). *Entomophaga* 7, 53–57.
- Nardi, F., Carapelli, A., Dallai, R., Roderick, G.K., Frati, F., 2005. Population structure and colonization history of the olive fly, *Bactrocera oleae* (Diptera, Tephritidae). *Mol. Ecol.* 14, 2729–2738. <https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.2005.02610.x>
- Neuenschwander, P., 1982. Beneficial insects caught by yellow traps used in the mass-trapping of the olive fruit fly, *Dacus oleae*. *Entomol. Exp. Appl.* 32, 286–296.
- Neuenschwander, P., Bigler, F., Delucchi, V., Michelakis, S., 1983. Natural enemies of preimmaginal stages of *Dacus oleae* Gmel. (Dipt., Tephritidae) in Western Crete. I. Bionomics and phenologies. *Boll. Lab. Entomol. Agrar. Filippo Silvestri Portici* 40, 3–32.
- Neuenschwander, P., Michelakis, S., 2009. Infestation of *Dacus oleae* (Gmel.) (Diptera, Tephritidae) at harvest time and its influence on yield and quality of olive oil in Crete. *J. Appl. Entomol.* 86, 420–433.
- Neuenschwander, P., Michelakis, S., Bigler, F., 1981. Abiotic factors affecting mortality of *Dacus oleae* larvae and pupae in the soil. *Entomol. Exp. Appl.* 30, 1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1570-7458.1981.tb03577.x>
- Ochando, M.D., Reyes, A., 2000. Genetic population structure in olive fly *Bactrocera oleae* (Gmelin): Gene flow and patterns of geographic differentiation. *J. Appl. Entomol.* 124, 177–183. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0418.2000.00460.x>
- Ordano, M., Engelhard, I., Rempoulakis, P., Nemny-Lavy, E., Blum, M., Yasin, S., Lensky, I.M., Papadopoulou, N.T., Nestel, D., 2015. Olive fruit fly (*Bactrocera oleae*) population dynamics in the Eastern Mediterranean: Influence of exogenous uncertainty on a monophagous frugivorous Insect. *PLoS ONE* 10, 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127798>
- Orsini, M., 2006. Mortality and Predation of Olive Fly (*Bactrocera oleae*) Pupae on the Soil in a Davis, California Olive Orchard 1–18.
- Orsini, M., Daane, K.M., Sime, K.R., Nelson, E.H., 2007. Mortality of olive fruit fly pupae in California. *Biocontrol Sci. Technol.* 17, 797–807.
- Pelekassis, C.E.D., Mourikos, P.A., Bantzios, D.N., 1963. Preliminary studies of the field movement of the olive fruit fly (*Dacus oleae* Gmel.) by labelling a natural population with radioactive phosphorus (P32), in: *Radiation and Radioisotopes Applied to Insects of Agricultural Importance*. pp. 105–114.
- Petacchi, R., Marchi, S., Federici, S., Ragolini, G., 2015. Large-scale simulation of temperature-dependent phenology in wintering populations of *Bactrocera oleae* (Rossi). *J. Appl. Entomol.* 139, 496–509. <https://doi.org/10.1111/jen.12189>
- Pontikakos, C.M., Tsiligiridis, T.A., Drougka, M.E., 2010. Location-aware system for olive fruit fly spray control. *Comput. Electron. Agric.* 70, 355–368. <https://doi.org/10.1016/j.compag.2009.07.013>
- Proietti, P., Antognozzi, E., 1996. Effect of irrigation on fruit quality of table olives (*Olea europaea*), cultivar “Ascolana tenera.” *N. Z. J. Crop Hortic. Sci.* 24, 175–181. <https://doi.org/10.1080/01140671.1996.9513950>
- Remund, U., Boller, E.F., Economopoulos, A.P., Tsitsipis, J.A., 1976. Flight performance of *Dacus oleae* reared on olives and artificial diet. *J. Appl. Entomol.* 82, 330–339. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0418.1976.tb03420.x>

- Rosati, A., Zipančič, M., Caporali, S., Paoletti, A., 2010. Fruit set is inversely related to flower and fruit weight in olive (*Olea europaea* L.). *Sci. Hortic.* 126, 200–204.
<https://doi.org/10.1016/j.scienta.2010.07.010>
- Saour, G., Makee, H., 2004. A kaolin-based particle film for suppression of the olive fruit fly *Bactrocera oleae* Gmelin (Dip., Tephritidae) in olive groves. *J. Appl. Entomol.* 128, 28–31.
<https://doi.org/10.1046/j.1439-0418.2003.00803.x>
- Schutze, M.K., Jessup, A., Ul-Haq, I., Vreysen, M., Wornoayporn, V., Vera, M., Clarke, A., 2013. Mating compatibility among four pest members of the *Bactrocera dorsalis* fruit fly species complex (Diptera: Tephritidae). *J. Econ. Entomol.* 106, 695–707. <https://doi.org/10.1603/EC12409>
- Segura, M.D., Callejas, C., Ochando, M.D., 2008. *Bactrocera oleae*: A single large population in Northern Mediterranean basin. *J. Appl. Entomol.* 132, 706–713. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0418.2008.01366.x>
- Sharaf, N.S., 1980. Life history of the olive fruit fly, *Dacus oleae* Gmel. (Diptera: Tephritidae), and its damage to olive fruits in Tripolitania. *J. Appl. Entomol.* 89, 390–400.
- Smith, P.T., Kambhampati, S., Armstrong, K.A., 2003. Phylogenetic relationships among *Bactrocera* species (Diptera: Tephritidae) inferred from mitochondrial DNA sequences. *Mol Phylogenet Evol* 26, 8–17.
- Solinas, M., Nuzzaci, G., 1984. Functional anatomy of *Dacus oleae* Gmel. Female genitalia in relation to insemination and fertilization process. *Entomologica* 19, 135–165.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.15162/0425-1016/584>
- Speranza, S., Bellocchi, G., Pucci, C., 2004. IPM trials on attract-and-kill mixtures against the olive fly *bactrocera oleae* (Diptera Tephritidae). *Bull. Insectology* 57, 111–115.
- Tsiropoulos, G.J., 1977. Reproduction and Survival of the Adult *Dacus oleae* Feeding on Pollens and Honeydews. *Environ. Entomol.* 6, 390–392.
- Tzanakakis, M.E., Koveos, D.S., 1986. Inhibition of Ovarian Maturation in the Olive Fruit Fly, *Dacus oleae* (Diptera: Tephritidae), under Long Photophase and an Increase of Temperature. *Ann. Entomol. Soc. Am.* 79, 15–18.
- Tzanakakis, M.E., Tsitsipis, J.A., Economopoulos, A.P., 1968. Frequency of Mating in Females of the Olive Fruit Fly Under Laboratory Conditions. *J. Econ. Entomol.* 61, 1309–1312.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1093/jee/61.5.1309>
- Vossen, J.P., Varela, L., Devarenne, A., 2006. Olive Fruit Fly. University of California Cooperative Extension – Sonoma County.
- Voulgaris, S., Stefanidakis, M., Floros, A., Avlonitis, M., 2013. Stochastic Modeling and Simulation of Olive Fruit Fly Outbreaks. *Procedia Technol.* 8, 580–586.
<https://doi.org/10.1016/j.protcy.2013.11.083>
- Yokoyama, V.Y., Miller, G.T., 2004. Quarantine strategies for olive fruit fly (Diptera: Tephritidae): low-temperature storage, brine, and host relations. *J. Econ. Entomol.* 97, 1249–1253.
<https://doi.org/10.1603/0022-0493-97.4.1249>
- Zervas, G., 1982. Reproductive Physiology of *Dacus oleae* (GMELIN) Diptera Tephritidae. Comparison of wild and Laboratory reared flies. *Geoponika*.
- Zhang, B., Liu, Y.Y.H., Wu, W.W.X., Wang, Z.Z. Le, 2010. Molecular Phylogeny of *Bactrocera* Species (Diptera: Tephritidae: Dacini) Inferred from Mitochondrial Sequences of 16S rDNA and COI Sequences. *Fla. Entomol.* 93, 369–377. <https://doi.org/DOI: 10.1653/024.093.0308>
- Zouros, E., Krimbas, C.B., 1970. Frequency of female digamy in a natural population of the olive fruit fly *Dacus oleae* as found using enzyme polymorphism. *Entomol. Exp. Appl.* 13, 1–9.
<https://doi.org/10.1111/j.1570-7458.1970.tb00080.x>

6. Fallstudie 2: Raps

Johannes L. Frieß, Broder Breckling, Winfried Schröder

Zielsetzung der Fallstudie Raps (*Brassica napus*)

Die Möglichkeiten und Implikationen, die sich aus Anwendungen von SPAGE Technologien ergeben, sind im GeneTip Projekt anhand von zwei Fallstudien im Hinblick auf Behandlungsweisen und wirkungsanalytische Erfordernisse untersucht worden. Neben einem Schädling als Zielorganismus (Fallstudie Olivenfliege) wurde in der Fallstudie Raps an einem pflanzlichen Organismus untersucht, welche Wirkungs- und Folgedimensionalitäten in den Blick zu nehmen wären.

Die derzeit geplanten Entwicklungen von SPAGE zielen hauptsächlich auf eine Verringerung oder Unterdrückung von Tierpopulationen ab, die als schädlich oder unerwünscht gelten (Oye et al., 2014). Die Anwendung von SPAGE ist jedoch nicht nur auf Tiere beschränkt. Grundsätzlich können auch Pflanzenpopulationen ein Ziel von SPAGE sein (National Academies of Sciences, 2016). Die GeneTip-Fallstudie zu Raps (*Brassica napus*) soll zeigen, welche Wechselwirkungen in einem für Pflanzen spezifischen Zusammenhang eine Rolle spielen, um relevante ökologische Wechselwirkungen anzugehen. Diese müssen so weit wie möglich untersucht und verstanden sein, um potenzielle Risiken abzuschätzen. Für eine solche Bewertung ist der Raps von besonderem Interesse, obwohl derzeit keine Anwendungsentwicklungen mit SPAGE bekannt sind. Da die Umweltbeziehungen von Raps einerseits komplex, andererseits aber auch vergleichsweise gut untersucht sind, eignet sich Raps in besonderer



Abb. 13: Blühende Rapspflanzen (*Brassica napus*)

Weise, um mit SPAGE verbundene Zusammenhänge zu erörtern. Mit gentechnisch verändertem Raps gibt es bereits umfangreiche Erfahrungen, die als Hintergrund herangezogen werden können.

Die Umweltinteraktionstypen, die bei Raps vorkommen, sind für viele andere Pflanzen prototypisch, insbesondere die Beziehungen von Anbau und genetischem Austausch mit verwandten Pflanzen außerhalb des Anbaus (Landbo et al., 1996; Pascher et al., 2017, 2010, 2006). Raps ist eine der Arten, die ihren Ursprung in Europa hat, und daher kann eine besondere Verantwortung der Europäischen Union für die Gewährleistung von Nachhaltigkeitsbedingungen impliziert werden. Eine Analyse der Umweltbeziehungen von Raps hilft, den Kontext zu verstehen, der von vergleichbarer Bedeutung ist wie die Voraussetzungen für verschiedene andere Pflanzenarten.

Die Pflanze ist eine der Hauptkulturarten in Mitteleuropa mit hohem wirtschaftlicher Bedeutung. Raps spielt auch im Rahmen des Welthandels eine große Rolle und hat eine Vielzahl von technischen Anwendungen, darunter Biodiesel oder Schmierstoff für Industriemaschinen (Moser et al., 2013). Raps wird am häufigsten für Lebensmittel (z.B. Speiseöl, Honig) sowie in der Tierernährung eingesetzt (Sarwar et al., 2013).

Der Pollen der Pflanze wird durch Wind und Insekten über sehr große Entfernungen verbreitet, in seltenen Fällen sogar bis zu 26 km (Devaux et al., 2005; Ramsey et al., 1999). Raps wächst nicht nur häufig außerhalb von Kulturlächen und etabliert wilde Populationen, sondern bildet auch Samenbanken, die bis zu 15-20 Jahre lebensfähig sind (D'Hertefeldt et al., 2008; Lutman, 1993; Schlink, 1998 a). Seine weitreichende Ausbreitung und Persistenz ist weiterhin mit einem bemerkenswerten Ausmaß an Hybridisierungspotenzial verbunden mit einer großen Anzahl verwandter Arten innerhalb der Gattung *Brassica* und teilweise sogar mit anderen Gattungen wie *Raphanus*, *Sinapis* und *Erucastrum* (Chèvre et al., 2004). Ein möglicher Genfluss zu den verwandten Arten ist relativ gut untersucht, und es gibt Modelle zur Populationsdynamik (Colbach et al., 2001 a, b; Habekotté, 1997a b; Middelhoff et al., 2011). Darüber hinaus wurden umfangreiche Studien über das Auftreten von transgenen Rapspflanzen durchgeführt, die sich außerhalb des Anbaus verbreitet haben, auch in Ländern, in denen kein Anbau der gentechnischen Varietäten erfolgt (Knispel und McLachlan, 2010; Simard et al., 2005; Warwick et al., 2008, 2003; Yoshimura et al., 2006). Es konnte auch gezeigt werden, dass in wildwachsenden Populationen innerhalb kurzer Zeit selbstorganisiert neue Kombinationen von Transgenen auftreten können, die hinsichtlich ihrer Kombinationswirkung keiner Risikobewertung unterzogen worden sind (Hall et al., 2000; Warwick et al., 2008). Darüber hinaus gibt es ein noch weitgehend unbekanntes Hybridisierungsnetzwerk zu anderen Arten der Brassicaceae Familie über Brückenarten (Eschmann-Grupe et al., 2003; Sobrino-Vesperinas, 1988). Aus der Invasionsbiologie ist bekannt, dass Pflanzen eine Anpassungsphase durchlaufen können, während sie unerkannt bleiben, bevor die Populationen in Reichweite und Häufigkeit expandieren (Prentis et al., 2008).

Die Zielsetzung dieser Fallstudie ist es, mögliche Ursache-Wirkungs-Pfade zu betrachten, die in einem pflanzlichen Kontext untersucht werden sollen, insbesondere was einige Unterschiede zur tierischen Anwendung von SPAGE-Techniken betrifft.

Raps – biologische und ökologische Charakteristiken

Brassica napus (Abbildung 13) ist eine allotetraploide Kombination aus den beiden diploiden Elternarten Rübsen (*Brassica rapa*) und Kohl (*Brassica oleracea*). Beide Elternarten kamen ursprünglich wild an den Küsten des Atlantiks und der Nordsee vor. Dies deutet darauf hin, dass amphiploide Rapsformen aus der Kreuzung von *B. rapa* und *B. oleracea* mehrmals und ggf. auch an verschiedenen Standorten und mit unterschiedlichen Varianten der diploiden Elternarten aufgetreten sein können (Song et al., 1990). Vergleichende Genomanalysen deuten darauf hin, dass die diploiden Arten *B. nigra*, *B. rapa* und *B. oleracea* ihrerseits von hexaploiden Vorfahren stammen.

Die ältesten archäologisch belegten Funde von Raps in Europa stammen aus dem 13. Jahrhundert. Es gibt keine Belege für ein älteres Wildvorkommen von Raps (Chalhoub et al., 2014). Es wird davon ausgegangen, dass *Brassica napus* seinen Ursprung im Mittelmeerraum hat, dem gemeinsamen Verbreitungsgebiet, der Ausgangsarten (Körper-Grohne, 1995). Aufgrund seines Ursprungs ist *B. napus* an die mediterranen und mitteleuropäischen Klimabedingungen angepasst.

Obwohl Raps Merkmale von Wildpflanzen wie Samenruhe (Dormanz) und Anpassung der Saatgutkeimfähigkeit an den Jahreszyklus aufweist, gilt er nicht als Wildpflanze (Ammann und Vogel, 1999; Janchen, 1972). (Adler et al., 1993) beschreiben Raps als weitgehend kulturabhängig, obwohl die langfristige Persistenz von Wildpopulationen bereits in mehreren europäischen Ländern bestätigt wurde (Frankreich: z.B. (Pessel et al., 2001); Großbritannien: z.B. (Crawley und Brown, 2004); Deutschland: z.B. (Menzel, 2006); Österreich: z.B. (Pascher et al., 2010); Niederlande: z.B. (Tamis und De Jong, 2010).

Neben dem Ruderal-Raps, der auf Deponien, am Straßenrand und auf Brachland wächst, wird Raps, der in späteren Gliedern der Fruchtfolge auf derselben Anbaufläche als Unkraut vorkommt, als Durchwuchs bezeichnet. Dies ist auf sekundäre Dormanz zurückzuführen, die es ermöglicht, mehrere Jahre in der Samenbank des Bodens zu überdauern. Bis zu zwölf Pflanzen Raps-Durchwuchs pro 21,6 m² wurden von (Förster et al., 1998) auf ehemaligen Rapsfeldern in Folgekulturen gefunden. Durchwuchs stellt somit einen wesentlichen Faktor dar, der bei der Risikobewertung von transgenen Pflanzensorten berücksichtigt werden muss (Pekrun et al., 1998 b). So konnten beispielsweise 70% der im Boden befindlichen Raps-Samen nach 1,5 Jahren noch keimen und bis zu 58% auch nach fünf Jahren (Schlink, 1998, 1994). Durch sekundäre Dormanz kann die Keimfähigkeit in tieferen Bodenschichten sogar über 10 Jahre erhalten bleiben. Solche hohen Überlebensraten werden ansonsten nur bei Unkrautsamen beobachtet (Mayer et al., 1995).

Raps als di-genomische Art besitzt das komplette Genom seiner beiden Elternarten. Aus diesem Grund haben sich in der Vergangenheit verschiedene interspezifische Kreuzungen mit den elterlichen Arten als erfolgreich erwiesen (Chen et al., 1988; Gland, 1982). Die Hybridisierung von *Brassica napus subsp. napus* mit anderen eng verwandten Arten wurde mehrfach nachgewiesen (z.B. (Kerlan et al., 1992; OECD, 1997; Scheffler und Dale, 1994). Um zwei Arten erfolgreich zu hybridisieren, muss der Polyploidiegrad der weiblichen Pflanze mindestens so hoch sein wie der der männlichen pollenspendenden Pflanze. Daher schneidet Raps als tetraploide Pflanze bei Hybridisierungen mit verwandten diploiden Arten oft besser als Pollenakzeptor ab (Harberd und McArthur, 1980; Sikka, 1940).

Die allotetraploide Hybridisierung aufgrund des doppelten Genoms von Raps erhöht die genetische Variabilität, die in den resultierenden Hybriden auftreten kann. Durch die Rückkreuzung mit der Elternart können neue Gene in den Genpool aufgenommen werden (Introgression).

Potentielle Hybridisierungspartner

Neben der Fähigkeit des Rapses, in der Samenbank zu überdauern und entweder als wildwachsender Ruderal- oder als Durchwuchsrap in späteren Fruchtfolgen wieder in Erscheinung zu treten, kann die Pflanze mit mehreren anderen verwandten Arten zum Teil fortpflanzungsfähige Hybride bilden. Mit abnehmender Hybridisierungswahrscheinlichkeit laut einer Studie in Österreich (Pascher et al., 2000) sind dies:

- | | |
|-------------------------------|---|
| • Rübsen (wild) | <i>Brassica rapa</i> (wild): Eltern-Art |
| • Kohl | <i>Brassica oleracea</i> (wild): Eltern-Art |
| • Langrispen-Kohl | <i>Brassica elongata</i> |
| • Brauner Senf | <i>Brassica juncea</i> |
| • Schwarzer Senf | <i>Brassica nigra</i> |
| • Hederich | <i>Raphanus raphanistrum</i> |
| • Ackersenf | <i>Sinapis arvensis</i> |
| • Weißer Senf | <i>Sinapis alba</i> |
| • Schmalblättriger Doppelsame | <i>Diplotaxis tenuifolia</i> |
| • Mauer- Doppelsame | <i>Diplotaxis muralis</i> |
| • Gartenrettich | <i>Raphanus sativus</i> |
| • Garten-Senfrauke | <i>Eruca sativa</i> |
| • Stumpfkantige Hundsrauke | <i>Erucastrum nasturtiifolium</i> |
| • Französische Hundsrauke | <i>Erucastrum gallicum</i> |
| • Stauden-Rapsdotter | <i>Rapistrum perenne</i> |
| • Grausenf | <i>Hirschfeldia incana</i> (ehemals <i>Brassica geniculata</i>) |
| • Runzeliger Rapsdotter | <i>Rapistrum rugosum</i> |
| • Österreichischer Ackerkohl | <i>Coringia austriaca</i> |
| • Orientalischer Hasenohrsenf | <i>Conringia orientalis</i> |
| • Tatarischer Meerkohl | <i>Crambe tataria</i> (gefährdete Arten in Österreich, ein Fundort) |
| • Rauke | <i>Sisymbrium</i> spp. |

Weitere Arten für einzelne europäische Länder sind in (Chèvre et al., 2004) aufgeführt. Eine Studie aus Belgien (Devos et al., 2009) erstellte einen Genflussindex, um das introgressive Hybridisierungspotenzial (IHP) der verwandten Arten in Flandern zu bewerten. Sie kommt zu dem Schluss, dass *Brassica rapa* als einer der Elternteile von Raps die höchste introgressive Hybridisierungsneigung aufweist (IHP-Wert = 11,5), gefolgt von *Hirschfeldia incana* und *Raphanus raphanistrum* (IHP = 6,7), *Brassica juncea* (IHP = 5,1), *Diplotaxis tenuifolia* und *Sinapis arvensis* (IHP = 4,5).

Nachweis unerwünschter Ausbreitung von transgenem Raps in verschiedenen Ländern

Zur Kenntnis der ökologischen Beziehungen von Raps hat die Untersuchung von Ausbreitungsprozessen transgener Rapspopulationen in verschiedenen Ländern beigetragen (Bauer-Panskus et al., 2013). Danach ist selbstorganisierte Verbreitung sogar über den Bereich der Länder hinaus bekannt, in denen Anbau gentechnischer Varietäten stattfindet.

Kanada

Kanada ist eines der Länder, in dem herbizidtoleranter transgener Raps in großen Mengen angebaut wird. Transgene wurden als Verunreinigungen auch in fast allen konventionellen kanadischen Rapssamen gefunden (Friesen et al., 2003). Wildwachsende Populationen haben sich an den Rändern von Feldern und entlang von Straßen entwickelt. In der Provinz Manitoba enthielten 88% der untersuchten Populationen gentechnische Veränderungen (Glyphosat-Toleranz). Etwa 50% der Pflanzen waren sowohl gegenüber den Herbiziden Imidazolin als auch Glufosinat tolerant (Knispel et al., 2008, p. 2). 93 von 100 wildwachsenden Rapspflanzen enthielten transgene Konstrukte (Knispel und McLachlan, 2010). Alle wilden Populationen, die in einer anderen Studie getestet wurden, enthielten Hybride mit *Brassica rapa* (Simard et al., 2006). Tests ergaben, dass mit der Akkumulation mehrerer Transgene in Rapspflanzen (gene stacking) fast keine Fitnesskosten verbunden sind (Simard et al., 2005). Die Persistenz solcher Hybridpopulationen im Laufe der Zeit wurde durch eine Langzeitstudie bestätigt, die zeigte, dass wilde Hybridpopulationen von *B. napus* × *B. rapa* auch bei verminderter Fitness über sechs aufeinander folgende Jahre persistierten (Warwick et al., 2008). Auch transgener Durchwuchs konnte bis zu sieben Jahre nach der ursprünglichen Kultivierung gefunden werden (Beckie und Warwick, 2010).

USA

Die USA waren eines der ersten Länder, in denen der kommerzielle Anbau von gentechnisch verändertem Raps begann. Er macht derzeit mehr als 90 Prozent des gesamten Anbaus aus. Die unbeabsichtigte großflächige Verbreitung von herbizidtolerantem Raps entlang der Straßenränder wurde in North Dakota nachgewiesen (Schafer et al., 2011). Von den Rapspflanzen, die am Straßenrand wachsen, wurden 80 Prozent positiv auf die Anwesenheit gentechnischer Veränderungen getestet. Von diesen Pflanzen enthielt eine Hälfte das *cp4epsps*-Gen für Glyphosat-Toleranz, die andere Hälfte das *Pat*-Gen, das eine Toleranz gegenüber Glufosinat kodiert. Einige Pflanzen waren gegenüber beiden Herbiziden tolerant.

Japan

Japan baut keinen gentechnisch veränderten Raps an, aber importiert gentechnisch veränderten Raps zur Weiterverarbeitung. Die ersten Studien über das Vorhandensein von transgenem Raps auf Brachflächen in Japan wurden 2005 veröffentlicht (Saji et al., 2005). In der Nähe von Häfen wie Kashima, Chiba, Nagoya und Kobe sowie entlang von Transportwegen zu Industrieanlagen, in denen Raps verarbeitet wird, wurden Pflanzen gefunden, die sich als resistent gegenüber Glyphosat oder Glufosinat erwiesen. Wildwachsende Raps-Populationen treten zusammen mit Wildpopulationen von *Brassica juncea* in Hafengebieten auf (Kawata et al., 2009). Es wurden transgene hybride Rapspflanzen nachgewiesen, die gegenüber beiden Herbiziden (Glyphosat und Glufosinat) tolerant waren (Aono et al., 2006). In Folgestudien wurden wilde Populationen entlang weiterer Transportwege (Nishizawa et al., 2009) und in Gebieten in der Nähe aller anderen großen Häfen (Shimizu, Yokkaichi, Mizushima, Hakata oder Fukushima) gefunden (siehe z.B. (Kawata et al., 2009). Im Jahr 2008 erwiesen sich in der Nähe des Yokkaichi-Hafens 90 Prozent der getesteten Pflanzen als gentechnisch verändert. Auch in diesem Bereich wurden die ersten transgenen Hybride zwischen *B. napus* und *B. rapa* gefunden (Aono et al., 2011). Unter dem Einfluss der klimatischen Bedingungen könnten sich die Eigenschaften von wilden transgenen Rapspflanzen verändert haben. Es wurden auch mehrjährige, höher gewachsene Pflanzen gefunden (Kawata et al., 2009), während Raps und die anderen in Japan wachsenden Brassica-Arten meist einjährig sind.

Australien

In Westaustralien wird herbizidtolanter Raps nur in bestimmten Gebieten angebaut und macht weniger als zehn Prozent der gesamten Rapsanbaufläche aus (McCauley et al., 2012). Mehr als 60 Prozent der Proben aus Wildraps-Populationen wurden positiv auf Glyphosatoleranz getestet (Conservation Council of Western Australia CCWA, 2012).

Europäische Union

Auch wenn transgener Raps in der Europäischen Union nie zum Anbau zugelassen wurde, fanden mehrere Feldversuche statt. Die Website www.transgen.de (letzter Zugriff am 23.05.2019) listet 383 Freisetzungsversuche in 11 Ländern der EU auf. In Deutschland (Nordrhein-Westfalen) wurde gentechnisch veränderter Raps wildwachsend 700 m von einem ehemaligen Versuchsfeld entfernt gefunden (Hofmann et al., 2007). Noch zehn Jahre nach Feldversuchen wurde in Schweden transgener Raps gefunden (D’Hertefeldt et al., 2008). In Österreich wurden regelmäßig wilde konventionelle Einzelpflanzen bis hin zu großen Populationen sowie verwandte Wildhybridisierungspartner entlang von Transportwegen, Grenzbahnhöfen, Bahnhöfen, auf Schaltanlagen, Häfen und Ölmühlen identifiziert (Pascher et al., 2017). Wildwachsende Populationen wurden auch in Frankreich (Garnier et al., 2008; Pivard et al., 2008), den Niederlanden (Tamis und De Jong, 2010) und Großbritannien (Crawley und Brown, 2004; Squire et al., 2011) nachgewiesen.

Schweiz

Fünzig von 2.400 Rapspflanzen, die entlang von Bahngleisen in der Schweiz gesammelt wurden, erwiesen sich als positiv für das Vorhandensein des transgenen Enzyms, das Resistenz gegen Roundup Ready (Glyphosat) verleiht. Eine weitere Studie bestätigte diese Ergebnisse und identifizierte Hot Spots von transgenen Pflanzen an Entladestellen (Hecht et al., 2014). Diese Hot Spots waren Häfen und Bahnhöfe an der Grenze zu Frankreich und Italien, trotz des Importverbots für gentechnisch veränderten Raps, das in der Schweiz besteht (Schulze et al., 2015, 2014).

Es kann mithin als empirisch bestätigt angesehen werden, dass Transgene im Raps nicht nur auf den Anbau beschränkt sind, sondern regelmäßig als Wild- und Durchwuchspflanzen unter den unterschiedlichsten geografischen und ökologischen Bedingungen gefunden werden können.

Modellansätze für die Modellierung von Gene Drives

Es gab mehrere Versuche, den Genfluss von *B. napus* zu modellieren. Hier werden zwei der am weitesten entwickelten Ansätze vorgestellt. Um die Populationsdynamik eines Gene Drives zu modellieren, wurden mögliche Änderungen bzw. Weiterentwicklungen von bestehenden Modellen vorgeschlagen. Die beiden hierzu untersuchten Modelle sind das Modell GeneSys von Colbach (2001a,b) und GeneTraMP von Middelhoff et al., (2011).

Darüber hinaus etablierte Habekotté (1997a, 1997b, 1993) ein empirisches Modell BRASNAP-PH, um Entwicklungs- und Blühzeiten sowie Reife von Winterraps basierend auf Temperatur und Sonneneinstrahlung abzuleiten. Einige Ergebnisse daraus wurden auch als Eingabedaten in GeneSys und GeneTraMP verwendet.

Modelleignung zur Darstellung von Gene Drive-Populationsdynamiken

Beide Modelle werden in Tabelle 1 verglichen. Es wird erkennbar, dass das neuere GeneTraMP-Modell, das in einigen Teilen Zusammenhänge aus dem GeneSys-Modell aufnimmt, nicht nur mehr ökologische Details enthält, sondern auch besser geeignet wäre, die Ausbreitung von gentechnisch veränderten Rapsarten mit SPAGE zu modellieren. Allerdings müsste das Modell angepasst werden und es bedarf zu diesem Zweck weiterer zusätzlicher Entwicklungsarbeit. So ist das Modell beispielsweise zwar bereits in der Lage, Genotypen von transgenen Sorten und deren Verbreitung als Durchwuchs und als wildwachsende Populationen zu simulieren. Für die Darstellung von Gene Drives müssten die Vererbung eines solchen Organismus sowie seine genotypischen Eigenschaften implementiert werden. Darüber hinaus müssten mögliche Nebenwirkungen des Gene Drives, wie z.B. eine eventuell verminderte Fitness, umgesetzt werden. Nach dem derzeitigen Stand der Forschung würden die Parameter für diese Nebenwirkungen jedoch auf Annahmen beruhen müssen oder würden neue empirische Daten erfordern. Es wäre zu entscheiden, ob ein Träger des Gene Drives eine von den konventionellen Pflanzen abweichende Menge an Pollen oder Samen bilden oder hinsichtlich bestimmter Aspekte des Lebenszyklus abweichen würde. Abgesehen von solchen Überlegungen könnte ein noch wichtigeres Thema darin bestehen, die Einbeziehung der Hybridisierungspartner von Raps fortzuführen, was mangels geeigneter Daten noch nicht geschehen ist. Darüber hinaus, wenn diese einbezogen würden, wäre das nächste Thema die Berücksichtigung von Introgression.

Das GeneTraMP-Modell wurde bereits erfolgreich eingesetzt, um das Auftreten von Pflanzen mit mehreren Herbizidresistenzen aus einzelresistenten GVO-Rapskulturen auf angrenzenden Feldern zu simulieren, wie es zuvor in Kanada beobachtet wurde (Hall et al., 2000). Mit dem Modell könnte nicht nur die Ausbreitung von Resistenzgenen simuliert werden, sondern auch die Kombination von Resistenzen (gene stacking), und von Gene Drives und Resistenzen.

Tabelle 1: Vergleich der Modelle GeneSys und GeneTraMP

Aspekt	GeneSys	GeneTraMP
Regionen	Klein (Ile-de-France)	Großräumig (Norddeutschland), 4 verschiedene Klimazonen
Pollentransfer	Deterministisch, Feld-zu-Feld, Zufälliger Polleneintrag	Regionaler Pollentransport, Pollenerbreitung durch Insekten
Samenverbreitung	Empirische Werte	Durch Zufallsprozesse-
Saatgut-Verluste	Benutzerdefinierte Anteile	Aus Literaturwerten abgeleitet
Pflanzenentwicklung	Einheitlich, aus empirischen Daten abgeleitet 4 Samen-Zustände, 2 Keimlings- Stadien, 2-3 adulte Stadien, Blüte, 2 reife-Stadien	Temperatur- und Niederschlagsabhängig. Samen, Keimling, Blühbeginn, Ende der Blühzeit, Reife
Fruchtfolge	Benutzerdefiniert	10 häufig angewandte regionsspezifische Fruchtfolgen
Anbaudichte	-	3 verschiedene
Genotypen	Dominant-rezessiv, Zygotität	Dominant-rezessiv, Zygotität, Ploidie
Herbizide	Bis zu 2 (unspezifisch)	1 (unspezifisch)
Anbau-Management	Benutzerdefiniert, Bodenbearbeitung, Ernte, Herbizid- Anwendung	Bodenbearbeitung
Dargestellte Populationen	Raps im Anbau und als Durchwuchs	Raps im Anbau, als Durchwuchs und als ruderales Vorkommen
Bodenschichten	4	4, wie bei GeneSys
Hybridisierungspartner	-keine-	Noch nicht vollständig

Eignung und Voraussetzungen von Gene Drives bei Raps

Im günstigen Fall kommen die für einen Gene Drive-Einsatz vorgesehenen Zielorganismen in geografisch möglichst vollständig isolierten Populationen vor. Zielorganismen müssen sich sexuell mit relativ kurzen Generationszeiten vermehren. Nicht-überlappende Generationen würden eine einfachere Beurteilung der Ausbreitung des Gene Drives in der Population ermöglichen. Darüber hinaus sollte der Zielorganismus diploid sein und sein Genom bereits im Hinblick auf Genexpressionsmuster im Laufe seiner Entwicklung gut untersucht sein. Sequenzvariationen innerhalb der Zielgene sollten selten vorkommen. Die Mutationsrate des Zielorganismus sollte ebenfalls niedrig sein. Darüber hinaus sollte es keine Fortpflanzung mit potenziellen Hybridisierungspartnern geben, um die Bildung von Gene Drive-tragenden Hybriden zu verhindern, die diesen in andere Populationen einbringen könnten. Die Freisetzung eines Gene Drives ist ein riskanter Eingriff in den Genpool einer Zielart, aber auch in das jeweilige Ökosystem, der schwer vorherzusehende Folgen haben kann (Esvelt und Gemell, 2017). Experten empfehlen daher, (zumindest CRISPR/Cas-basierte Gene Drives) nur für Anwendungen in Betracht zu ziehen, die im Erfolgsfall einen außerordentlich hohen Nutzen haben. Als Beispiele hierfür wird die Kontrolle bzw. Unterdrückung von Vektorarten diskutiert, die wesentlich zur Verbreitung von Krankheiten beitragen, wie z.B. verschiedene Mücken-Arten für Malaria. Es wurden

mehrere Ansätze zur Bekämpfung solcher Arten vorgeschlagen (Burt et al., 2018). Die Anwendung von Gene Drives für Naturschutz-Ziele wie die Kontrolle invasiver Arten ist dagegen noch stärker umstritten und wird meist als zu riskant eingestuft – für einige Experten überwiegen die Risiken den beabsichtigten Nutzen (Esvelt und Gemell, 2017).

Es ist offensichtlich, dass Raps die Kriterien für einen geeigneten Zielorganismus nicht erfüllt. Raps ist eine allotetraploide Pflanze. Schon dadurch ist die Entwicklung eines effizienten Gene Drive-Systems erschwert, auch wenn das Genom aufgrund der vielen kommerzialisierten transgenen Sorten insgesamt als gut untersucht gelten kann. Die genetische Variabilität moderner Rapsorten ist aufgrund der beiden Flaschenhälse, die die Züchtung zur Entwicklung von Erucasäure- und Glucosinolat-armen Sorten durchlaufen hat, verhältnismäßig gering (Bus et al., 2011). In einer Studie über die Allel-Vielfalt von 72 Rapsorten aus fünf verschiedenen Ländern fanden Chen et al. (2007) jedoch insgesamt 59 charakteristische Allele, von denen 21 mit anderen Brassica-Arten geteilt werden. Da Raps weltweit angebaut wird und viele wildwachsende Populationen existieren, insbesondere durch Saatgutverluste entlang der Transportwege, wäre eine räumliche Einschränkung eines Gene Drives nahezu unmöglich. Zusätzlich wird der Pollen über weite Strecken verbreitet. Die zeitliche Eingrenzung der Ausbreitung ist ebenfalls ein großes Problem aufgrund der langen Persistenz-Zeiten der Samen im Boden (Pekrun, 1994).

Ein weiteres Problem besteht darin, dass Raps als Agrarprodukt außerordentlich vielfältig genutzt wird. Es ist daher wahrscheinlich, dass gentechnisch veränderte Pollen konventionell angebauten Raps befruchten könnten. Zwar würde dies die Ausbreitung von Gene Drives verringern, da die Pflanzen jährlich geerntet werden. Andererseits wird es aber wahrscheinlich zu Auskreuzungen kommen, die für konventionell wirtschaftende oder ökologisch anbauende Betriebe schädlich wären.

Mögliche Einsatzzwecke von Gene Drives bei Raps

Im Allgemeinen können Gene Drives entsprechend ihres Einsatzzwecks unterschieden werden. Sie können Wildpopulationen entweder unterdrücken oder ersetzen/modifizieren, bestimmte Allele in einer Population ausbreiten oder den genetischen Austausch mit anderen Populationen begrenzen. In den meisten Fällen wird dies durch die mit dem Gene Drive verbundenen Cargo-Gene determiniert. Die Unterdrückung einer Population könnte beispielsweise dadurch erreicht werden, dass für Veränderungen in Umweltparametern kritische Empfindlichkeiten (z.B. Reaktion auf niedrige oder hohe Temperaturen oder auf bestimmte Chemikalien) in die Population getrieben werden. Eine Modifikation zur Unterdrückung von Durchwuchs könnte die Ausschaltung der Gene bewirken, die für die Ausbildung der sekundären Dormanz verantwortlich sind. Die Unterdrückung könnte auch durch Unfruchtbarkeit erreicht werden. Insbesondere die weibliche Unfruchtbarkeit kann ein insofern gewünschtes Merkmal sein, um die Hybridisierung mit anderen Pflanzenarten zu verhindern, da die Hybridisierung von Raps als weiblichem Elternteil am erfolgreichsten ist (Scheffler und Dale, 1994). Organismen mit unfruchtbaren weiblichen Geschlechtsorganen würden auch keine Samen, aber dennoch Pollen produzieren und dieser würde verbreitet. Damit könnte sich ein entsprechendes Merkmal in der Population vermehren.

Wie bereits vor 2004 prognostiziert, hat der Anbau von transgenem Raps zur Ausbreitung von Transgenen in wilden Populationen geführt (Breckling und Menzel, 2004). Wie die Beispiele von fünf verschiedenen Ländern und der EU zeigen, ist die transgene Kontamination und die damit verbundene Verbreitung von Herbizidresistenzgenen ein ernsthaftes Problem, das eine Ausbreitung von wildwachsendem transgenem Raps in vielen Ökosysteme ermöglicht. Dies kann die Integrität der genetischen Ressourcen bei wilden Verwandten negativ beeinflussen (Londo et al., 2010). Dennoch

lassen sich Anwendungsgebiete zumindest diskutieren, auch wenn deren Umsetzung vollständig hypothetisch und ein praktischer Einsatz auch künftig nicht wahrscheinlich ist.

Dieser Abschnitt beschäftigt sich daher mit einer Erörterung denkbarer gentechnischer Anwendungen mit dem Ziel, transgene wildwachsende Populationen und Raps-Durchwuchs zu reduzieren oder zu eliminieren.

Gene Drives zur Ausschaltung von Herbizidresistenzen

Wir erörtern die Möglichkeit, das Auftreten von Herbizidresistenzen durch Ausbreitung von Transgenen außerhalb des Anbaus und deren Persistenz in Wildpopulationen zu unterbinden oder zu reduzieren. Um das Auftreten von herbizidresistenten Wildpopulationen zu reduzieren, wären die Resistenzgene selbst ein offensichtlicher Ziellokus für einen Gene Drive. Die Resistenzgene verleihen einen Fitnessgewinn und sind daher wahrscheinlich persistent.

CRISPR/Cas-basierte Ansätze

Es erscheint vorstellbar, einen CRISPR/Cas-basierten Gene Drive zu verwenden, um verschiedene Herbizidresistenzloki zu deletieren, indem sie durch das Einbringen von Cargo-Genen exzidiert werden. Der Gene Drive würde einen Fitnessverlust mit sich bringen, der dazu führen könnte, dass er nach mehreren Generationen verschwindet. Mehrfache Freisetzungen über mehrere Jahre können notwendig sein. Darüber hinaus würde diese Fitnessreduktion die Selektion von Gene Drive-resistenten Allelen begünstigen. Angesichts der großen Anzahl von herbizidresistenten Varianten würde dies jedoch viele unterschiedliche gRNAs erfordern, was höchstwahrscheinlich zu einer höheren genetischen Belastung führt, die zu noch höheren Fitnessverlusten führen kann.

Die Bildung von Resistenzallelen würde einerseits das Kopieren der Gene Drive-Kassette behindern, kann aber auch eine Null-Mutation im vorliegenden Resistenzallel bewirken. Dies wäre ein positiver Nebeneffekt der unvollkommenen Reparatur, der in anderen derzeit diskutierten Ansätzen nicht vorhanden ist.

Das wohl problematischste Thema dieses Ansatzes ist die mögliche Befruchtung von (wildwachsendem) gentechnisch verändertem Raps mit angebauten transgenen Sorten. Die Samen dieser Kreuzungen würden auch den Gene Drive tragen und könnten jahrzehntlang in der Samenbank verbleiben und den Gene Drive potenziell neu starten. Darüber hinaus kann dieser Gene Drive-Raps als Durchwuchs in späteren Fruchtfolgen auftreten. Ein weiterer problematischer Aspekt wäre die Gefahr einer Auskreuzung zu verwandten Arten.

Blockierung von (Herbizid-)Resistenzen

Alternative Wege könnten entweder miRNA- Cargo-Gene sein, die auf die mRNAs der Resistenzgene abzielen, oder Cargo-Gene für Proteine, die entweder die Genexpression der Resistenzen unterdrücken oder das Genprodukt posttranslational inaktivieren. Während ein CRISPR/Cas-basierter Ansatz nur einmal in der Keimbahn wirken würde, würde dieser alternative Ansatz eine konstitutive Genexpression während des gesamten Lebenszyklus der Pflanze erfordern, um die Resistenz zu blockieren. Diese Cargo-Gene würden daher eine relativ höhere Fitness-Reduktion nach sich ziehen. Da eine Deletion einzelner Basenpaare zu Verschiebungen des Leserahmens von Genen führen könnte, kann dies letztendlich dazu führen, dass Trägerorganismen eine Teilresistenz beibehalten. Dieser Effekt wäre wahrscheinlich weniger ausgeprägt, wenn man miRNAs verwendet, um die Resistenz selbst

anstelle der Proteine zu blockieren. Aber dann sollten mehrere RNAs in die Genträgerkassette aufgenommen werden, um ein einzelnes Resistenzgen stillzulegen. Trotz einer erfolgreichen Gene Drive-Anwendung würde die Population dann noch immer die Resistenzgene behalten, auch wenn diese in ihrer Ausprägung blockiert oder reduziert wären.

Überschreiben mehrerer Herbizid-Resistenzen durch eine einzelne Resistenz

Es könnte möglich sein, den Gene Drive mit einer Resistenz gegen ein neu entwickeltes Herbizid auszustatten. Die vorhandenen Resistenzen könnten mit diesem neuen überschrieben werden. Würde dieses neu entwickelte Herbizid bei der gesamten Unkrautbekämpfung gegen die herkömmlichen Herbizide ausgetauscht, würde der Gene Drive einen deutlichen Fitnessgewinn einbringen. Dies würde es dem Gene Drive-Raps ermöglichen, andere transgene Wildpopulationen schneller zu verdrängen. Es ist jedoch höchst unwahrscheinlich, dass die Unkrautbekämpfung in den Ruderalgebieten auf die Verwendung eines einzigen hypothetischen Herbizids beschränkt würde. Darüber hinaus müssten aufgrund der langen Perioden sekundärer Dormanz sowohl der Gene Drive-Raps als auch das neu entwickelte Herbizid vermehrt und über sehr lange Zeiträume kontinuierlich freigesetzt werden. Diese Zeitspanne kann sich aufgrund der aufkommenden mehrjährigen wildwachsenden Populationen noch weiter verlängern. Während die Zahl der Generationen, die die exponierten Populationen Zeit haben würden, sich an das hypothetische, neuentwickelte Herbizid anzupassen, sollte so gering wie möglich gehalten werden. Da längere Zeitspannen die natürliche Entstehung von Resistenzen gegen die neu entwickelte Chemikalie begünstigen würden und noch mehr wilde Subpopulationen darstellen würden, die in der Lage wären, die gentechnisch veränderte Rapsorte zu verdrängen.

Würde entgegen aller Erwartungen alles wie geplant klappen, wären nach wahrscheinlich 15 oder mehr Jahren die meisten transgenen Wildpopulationen durch den Gene Drive-Raps ersetzt worden. Sie würden dann den Gene Drive tragen und ihre transgenen Resistenzen gegen ein oder mehrere Herbizide wären durch eine einzige Herbizidresistenz gegenüber dem hypothetischen Herbizid überschrieben worden, die im besten Fall das einzige verwendete Herbizid wäre. Dann müsste ein plötzlicher Wechsel der ausgebrachten Herbizide erfolgen und nur noch diese Verbindung sollte in den kommenden Jahrzehnten auf Ruderalflächen angewendet werden, bis kein gentechnisch veränderter Raps mehr aus den Samenbanken hervorgeht.

Es ist offensichtlich, dass dieser Ansatz auf einigen maßgeblichen Annahmen basiert, die kaum realisierbar erscheinen. Ein weiteres problematisches Thema wäre die nahezu unmögliche Überwachung der Ausbreitung eines solchen Gene Drives in wildwachsenden Populationen. Außerdem wäre es notwendig, Gene Drive-Raps in identifizierten wildwachsenden Populationen zu säen. Das ist besonders zeitaufwendig und macht die Anwendung eines Gene Drives überflüssig, da stattdessen einfach die Wildpopulation vernichtet werden könnte.

Selbstbegrenzende auch CRISPR/Cas basierende Ansätze

Eine selbstbegrenzende CRISPR-basierte Technik würde einfach die Resistenzallele ausschalten, ohne das CRISPR/Cas-System selbst zu verbreiten. Dieser selbstlimitierende Ansatz würde somit keinen Gene Drive darstellen. Daher wären mehrere Massenfreisetzungen erforderlich, obwohl das Saatgut auch über mehrere Generationen im Boden in der Samenbank verbleibt. Die Individuen, die nicht-

funktionale Resistenzgene tragen, wären vermutlich weniger fit als die herbizidresistenten Individuen und wahrscheinlich auch weniger fit als konventionelle, nicht-gentechnisch veränderte Rapsbestände.

Schließlich besteht die Möglichkeit, selbstlimitierende CRISPR/Cas-basierte Gene Drives, z.B. Daisy-Chains, einzusetzen. Ein Daisy-Drive-System besteht aus mehreren Gene Drives, bei denen jedes Element das nächste Element in der Kette antreibt. Das unterste Element der Kette geht mit der Zeit als erstes in der Population verloren, dann wird das folgende Element nicht mehr angetrieben und geht dann ebenfalls verloren und so weiter. Dieser Prozess setzt sich in der Kette nach oben fort, bis die Population schließlich in den Wildtypzustand zurückkehrt, zumindest was die Expression von Genen betrifft, die beabsichtigte künstliche Funktionalitäten exprimieren (Noble et al., 2016). Dieser Ansatz würde die Ausbreitung eines Gene Drives in Zeit und Raum begrenzen, was einerseits die Kontrollierbarkeit erhöhen würde, andererseits aber bei den weit verbreiteten wildwachsenden Populationen weniger effizient wäre.

Gene Drives als Mittel in Anbau und Züchtung

Um diesen Gedanken noch weiter zu vertiefen, auch wenn ökologisch nicht wirklich wünschenswert, wäre es möglich, den Gene Drive-Raps auf landwirtschaftlichen Flächen zu säen. Obwohl es unwahrscheinlich ist, dass Landwirte bereit sind, gentechnisch veränderten Raps in der EU zu säen, kann es im Prinzip nutzbare Eigenschaften eines solchen Ansatzes geben. Die beabsichtigte Wirkung des Gene Drives könnte darin bestehen, Resistenzen zu überschreiben – ggf. auch mehrere bestehende Herbizidresistenzen (oder auch Gene Drives) durch einen einzigen zu überschreiben. Dies könnte auch dazu beitragen, die Zuchtverfahren zur Vermehrung von Basissaatgut zu beschleunigen. Nach mehreren Generationen der Ausbreitung des Gene Drives auf wilde Populationen und der Persistenz in Samenbanken, wäre ein Beitrag zur Reduktion der Selbstausbreitung unerwünschter Transgene in der Umwelt möglich.

Während derzeit immer wieder neue Herbizide entwickelt werden müssen, um die sich abzeichnende Bildung und Auskreuzung von Resistenzen zu überwinden, würde dieser Ansatz es ermöglichen, zwischen einem begrenzten Satz von Herbiziden zu wechseln, wenn er auf zusätzliche Unkrautarten ausgedehnt würde. Denn der massive Einsatz einer begrenzten Anzahl von Herbizid-Wirkstoffen führte weltweit zur Selektion problematischer Unkräuter insbesondere in denjenigen landwirtschaftlichen Systemen, die Herbizide weitgehend einsetzen (Heap, 2014).

Weibliche Unfruchtbarkeit

Als Cargo eines Gene Drives könnte ein Konstrukt verwendet werden, das eine Blockierung der Funktion oder Entwicklung von Stigmata oder Gametenproduktion der Pflanzen bewirkt. Um solche Organismen im Labor massenhaft produzieren zu können, müssen sie mit einem Repressor-Mechanismus ausgestattet werden, der eine normale Entwicklung in Gegenwart einer bestimmten Chemikalie ermöglicht, wie dies bei der Freisetzung von Insekten mit einem dominant letalem (RIDL)-System der Fall ist (Thomas et al., 2000). Die transformative Wirkung eines CRISPR/Cas-basierten Gene Drives würde eine hohe Konversionsrate erwarten lassen. Der Gene Drive würde sich nur über Pollen ausbreiten. Er würde nicht in der Samenbank verbleiben, weil kein Saatgut produziert würde. Um das gesteckte Ziel der Unterdrückung transgener Wildpopulationen zu verfolgen, könnte der Gene Drive auf verschiedene Resistenzgensequenzen abzielen. So würden nur die Nachkommen transgener Eltern in homozygote Träger umgewandelt, während Nicht-GVO-Partner heterozygote Nachkommen

hervorbrächten. Unter der Zusatzannahme, dass die weibliche Unfruchtbarkeit nur homozygot wirksam ist, würde die Bestäubung von Kulturpflanzen mit dem Gene Drive in funktioneller Hinsicht keine direkte Bedrohung für die konventionelle Landwirtschaft darstellen. Stattdessen würde es das Auftreten von Durchwuchs in späteren Fruchtfolgen reduzieren. Außerdem würde dies dazu führen, dass der Drive beinahe selbstlimitierend wäre, da er seine Vermehrung stoppen würde, wenn mehrere Generationen lang keine transgenen Pflanzen befruchtet würden. In diesem Szenario wären jedoch erneut mehrfache Freisetzungen über mehrere Jahre notwendig.

Andere Gene Drive Techniken neben CRISPR/Cas

Bis hierher drehten sich die betrachteten Gene Drive-Anwendungen um Konstrukte, die auf CRISPR/Cas-basieren. Um den Überblick über weitere verfügbare Drive-Systeme zu vervollständigen, werden im Folgenden die wesentlichen Typen erläutert.

Medea (Maternal Effect Dominant Embryonic Arrest)

Diese Technik verwendet eine Toxin-Antidot-Kombination, die bewirkt, dass sie mit einer höheren als der Mendelschen Frequenz vererbt wird. Das mütterlich exprimierte Toxin wirkt auf den Embryo ein und nur wenn dieser Embryo aus einer Eizelle hervorgegangen ist, die das mütterlichen Gen für das Antidot mit ererbt hat, kann die Wirkung des Toxins blockiert werden. Eine solche natürlich vorkommende genetische Funktionalität wurde in *Tribolium*-Mehlkäfern entdeckt. Sie wurde synthetisch hergestellt und erstmals in *Drosophila*-Laborpopulationen eingebracht (Akbari et al., 2014). *Medea* stellt im Prinzip einen Modifikations-Drive dar, der in der Lage sein soll, Wildpopulationen zu ersetzen. Im Pflanzenbau könnte man vermuten, dass ein solcher Ansatz dazu beitragen könnte, den Erfolg der externen Fremdbestäubung zu begrenzen und Befruchtungen auf den feldinternen Pollentransfer zu beschränken.

Underdominance (Unterdominanz)

Das Phänomen der Unterdominanz führt dazu, dass heterozygote Träger eine geringere Fitness aufweisen als homozygote Träger des Merkmals. Dies kann durch Toxin-Antidot-Kombinationen erreicht werden, die entweder der *Medea*-Technik ähnlich sind (Akbari et al., 2013) oder ein miRNA-Toxin enthalten, das auf ein lebenswichtiges aber haploinsuffiziente Gen und abzielt eine rekodierte Version dieses Gens (Reeves und Reed, 2015). Unterdominanz stellt ebenfalls einen Modifikations-Drive dar, aber anders als *Medea* benötigt er einen höheren Anteil von Merkmalsträgern, die ausgesetzt werden müssen, um die gewünschten Eigenschaften in der gesamten Population auszubreiten und den Wildtyp zu verdrängen. Ähnlich wie bei *Medea* könnte man darüber spekulieren, ob ein solcher Ansatz eine Rolle bei der Erhaltung der Sortenreinheit spielen könnte.

Killer-Rescue

Unabhängig vererbte Toxin- (Killer) und Antidot- (Rettungs-) Allele erhöhen vorübergehend die Prävalenz der Rettungsallele (fusioniert mit Cargo-Genen) innerhalb einer Population. Die tödlichen Killer-Allele werden schnell aus der Population selektiert, und sobald dies geschieht, werden die Rettungs-Allele keinen Fitnessgewinn mehr bringen und somit auch in der Population an Häufigkeit verlieren (Gould et al., 2008). Was die oben genannten Techniken betrifft, so könnte sie zur genetischen Isolierung der Sorte und zur Verhinderung von Auskreuzungen beitragen.

Alle drei Toxin-Antidot-Techniken können potenziell für Gene Drives in Raps eingesetzt werden. Bislang wurde jedoch keine dieser Techniken für den Einsatz in Pflanzen entwickelt. Ob ihre Funktionalität in allotetraploiden Pflanzen mit der bei diploiden Tieren vergleichbar ist, ist daher unbekannt. Die oben vorgestellten Ideen könnten auch in diese Drive-Mechanismen integriert werden, mit Ausnahme des

weiblichen Unfruchtbarkeitsmerkmals in Kombination mit dem Medea- oder dem Medea-verwandten Unterdominanz-Drive-System, da diese Techniken auf einem maternal verabreichten Toxin beruhen, um gegen Nachkommen zu selektieren, die nicht das Drive-Konstrukt tragen.

Meiotic drives

Diese natürlich vorkommenden Drive-Systeme beruhen auf einer Störung der Chromosomen-Aufteilung während der Meiose. Der am häufigsten diskutierte Ansatz in dieser Kategorie ist die X-Shredder-Technik, die bei der sexuellen Vermehrung von Tieren das Geschlechterverhältnis verändert, indem das X-Chromosom mit Nukleasen angegriffen wird. Befinden sich die dazu notwendigen Gene auf dem Y-Chromosom, kann dies zu einem männlichen Übergewicht in der Nachkommenschaft von bis zu 95% führen (Galizi et al., 2014). Obwohl die Geschlechtsbestimmung in Pflanzen komplexer ist als bei Tieren und Raps monözisch ist, da jede Pflanze beide Geschlechter in den Blüten vereint, gehört die Familie der Brassicaceae zur Gruppe der Eurosiden II, bei denen Geschlechtschromosomen nachgewiesen wurden (Charlesworth, 2002). Daher könnte es möglich sein, ein System zu entwickeln, das der X-Shredder-Technik ähnelt. Darin können Trägerorganismen einen hohen Prozentsatz an nur männlichen Nachkommen produzieren. Diese wären in der Lage, sich über Pollen zu verbreiten.

Dieser Drive, der zur Unterdrückung von wildwachsenden Populationen führen könnte, wäre im Hinblick auf die Befruchtung von Kulturpflanzen wieder problematisch. Darüber hinaus könnte dieser Drive auch durch Hybridisierungsereignisse in andere Arten eindringen und auch deren Geschlechterverhältnis verzerren. Dies würde sich höchstwahrscheinlich als schädlich für die Flora erweisen, zumal es in einer Vielzahl von Ökosystemen zusätzlich potenzielle Nebenwirkungen auf die Fauna geben könnte. Selbst wenn ein solches Ereignis nur eine extrem geringe Wahrscheinlichkeit besäße, wäre das ein Problem, wenn man bedenkt, dass ein solches Konstrukt aufgrund von Durchwuchs, wildwachsenden Populationen und langfristiger Persistenz in der Samenbank auf lange Sicht vorhanden und aktiv bleiben könnte. Selbst Ereignisse mit extrem geringer Wahrscheinlichkeit werden bei ausreichender langer Zeitspanne und großer Stichprobengröße signifikant (Diaconis and Mosteller, 1989).

Schlussfolgerung

In dieser Fallstudie wurde der Raps in seiner landwirtschaftlichen Bedeutung, seinen ökologischen Zusammenhängen sowie seinen Überlebens- und Verbreitungsstrategien untersucht. Verwiesen wurde auf die zahlreichen potenziellen Hybridisierungspartner. Es wurden einige der transgenen Eigenschaften benannt und der Bezug der Thematiken auf die Risikoanalyse hergestellt, die für bereits in der landwirtschaftlichen Praxis angebauten gentechnisch veränderten Sorten untersucht wurden. Dabei spielt das Problem der Ausbreitung von Transgenen in der Umwelt eine wesentliche Rolle. Bestehende Computerprogramme zur Modellierung des Genflusses von Raps und der Ausbreitung der austretenden Transgene wurden untersucht und verglichen, insbesondere erforderliche Verbesserungen bzw. Ergänzungen im Hinblick auf die Simulation von Gene Drives wurden hervorgehoben. Schließlich wurde die Eignung von Raps als Zielorganismus für Gene Drives hinterfragt. Darüber hinaus wurden mehrere Ideen für die verschiedenen, derzeit diskutierten Drives in Gedankenexperimenten in verschiedenen Modi mit unterschiedlichen potenziellen Cargo-Genen hypothetisch erwogen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Anwendung eines Gene Drives für Raps als Zielorganismus wahrscheinlich mühsam zu entwickeln, sehr schwer im Hinblick auf Ausbreitungsprozesse einzugrenzen, fast unmöglich zu überwachen wäre und mehrfache Massenfreisetzungen über große

Gebiete und lange Zeiträume hinweg erfordern würde. Ein solches Vorhaben wäre zudem sehr kostspielig. Das Risiko eines Kontrollverlusts würde mit der Zeit zunehmen und wäre in Anbetracht der Zeiträume und der räumlichen Ausdehnung sicherlich vorprogrammiert. Angesichts des aus heutiger Sicht als gering einzustufenden Nutzens einer solchen Anwendung würde ein erfolgreicher Gene Drive die Reduktion der Ausbreitung von Transgenen in wilde Populationen verwandter (hybridisierungsfähiger) Arten ermöglichen. Zwar könnte es durch die Ausschaltung von Herbizid-Resistenzgenen in wildwachsenden Populationen möglich werden die Pestizid-Tretmühle zu verlangsamen, die damit verbundenen Begleitumstände lassen die Anwendung eines Gene Drives für Raps insgesamt jedoch als eher nachteilig erscheinen. Es gibt daher wenig Grund, eine solche Anwendung zu empfehlen. Es wurde nachgewiesen, dass erhebliche Risikodimensionen zu berücksichtigen sind. Dazu gehören Stabilitäts- und Ausbreitungsprobleme, Genfluss und komplexe räumliche Interaktionen zwischen Kultur- und Wildpflanzen, ganz zu schweigen von der Frage, ob dafür eine Akzeptanz in der Öffentlichkeit vorhanden wäre.

Obwohl Raps kein guter Zielorganismus für gene drive Anwendungen ist, weist die Analyse von Umweltbeziehungen der Spezies auf eine Reihe relevanter Probleme hin, die ganz oder in verschiedenen Kombinationen auftreten können, wenn man andere mögliche pflanzliche Zielorganismen für Gene Drives in Betracht zieht. Der eigentliche Wert der Überlegungen in dieser Fallstudie ist daher nicht die Erwartung einer Anwendung von SPAGE in Raps in naher Zukunft. Stattdessen soll diese Fallstudie die vielfältigen Fragestellungen akzentuieren, die für eine Implikationsanalyse zu untersuchen und zu entscheiden wären. Raps ist ein ausgezeichnetes Beispiel für eine solche Übung, da er es ermöglicht, die Dimensionen des physiologischen, ökologischen, ökonomischen und agronomischen Kontextes zu veranschaulichen, was auch für die Risikobewertung anderer potenzieller botanischer Kandidatinnen für eine genetische Veränderung der betrachteten Arten vergleichbar relevant ist.

Literatur

- Adler, L.S., Wikler, K., Wyndham, F.S., Linder, C.R., Schmitt, J., 1993. Potential for persistence of genes escaped from canola: germination cues in crop, wild, and crop-wild hybrid *Brassica rapa*. *Funct. Ecol.* 736–745.
- Akbari, O.S., Chen, C.-H., Marshall, J.M., Huang, H., Antoshechkin, I., Hay, B.A., 2014. Novel synthetic *Medea* selfish genetic elements drive population replacement in *Drosophila*, and a theoretical exploration of *Medea*-dependent population suppression. *ACS Synth Biol.* 3, 015–928.
- Akbari, O.S., Matzen, K.D., Marshall, J.M., Huang, H., Ward, C.M., Hay, B.A., 2013. A synthetic gene drive system for local, reversible modification and suppression of insect populations. *Curr. Biol.* 23, 671–677. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.02.059>
- Ammann, K., Vogel, B., 1999. Langzeitmonitoring gentechnisch veränderter Organismen. Bestandsaufnahme, Fallbeispiele und Empfehlungen. Kanton. Lab. Basel-Stadt Kontrollstelle Für Chem. Biosicherheit KCB 70.
- Aono, M., Wakiyama, S., Nagatsu, M., Kaneko, Y., Nishizawa, T., Nakajima, N., Tamaoki, M., Kubo, A., Saji, H., 2011. Seeds of a possible natural hybrid between herbicide-resistant *Brassica napus* and *Brassica rapa* detected on a riverbank in Japan. *GM Crops* 2, 201–210.
- Aono, M., Wakiyama, S., Nagatsu, M., Nakajima, N., Tamaoki, M., Kubo, A., Saji, H., 2006. Detection of feral transgenic oilseed rape with multiple-herbicide resistance in Japan. *Environ. Biosafety Res.* 5, 77–87.
- Bauer-Panskus, A., Hamberger, S., Then, C., 2013. Transgene Escape—Atlas der unkontrollierten Verbreitung gentechnisch veränderter Pflanzen.
- Beckie, H.J., Warwick, S.I., 2010. Persistence of an oilseed rape transgene in the environment. *Crop Prot.* 29, 509–512.
- Burt, A., Coulibaly, M., Crisanti, A., Diabate, A., Kayondo, J.K., 2018. Gene Drive to reduce Malaria Transmission in Sub-Saharan Africa. *J. Responsible Innov.* 5, S66–S80. <https://doi.org/10.1080/23299460.2017.1419410>
- Bus, A., Körber, N., Snowdon, R.J., Stich, B., 2011. Patterns of molecular variation in a species-wide germplasm set of *Brassica napus*. *Theor. Appl. Genet.* 123, 1413–1423. <https://doi.org/10.1007/s00122-011-1676-7>
- Chalhoub, B., Denoeud, F., Liu, S., Parkin, I.A., Tang, H., Wang, X., Chiquet, J., Belcram, H., Tong, C., Samans, B., 2014. Early allopolyploid evolution in the post-Neolithic *Brassica napus* oilseed genome. *Science* 345, 950–953.
- Charlesworth, D., 2002. Plant sex determination and sex chromosomes. *Heredity* 88.
- Chen, B.Y., Heneen, W.K., Jönsson, R., 1988. Resynthesis of *Brassica napus* L. through Interspecific Hybridization between *B. alboglabra* Bailey and *B. campestris* L. with Special Emphasis on Seed Colour. *Plant Breed.* 101, 52–59.
- Chen, S., Nelson, M.N., Ghamkhar, T., Fu, T., Cowling, W.A., 2007. Divergent patterns of allelic diversity from similar origins: the case of oilseed rape (*Brassica napus* L.) in China and Australia. *Genome* 51, 1–10. <https://doi.org/10.1139/G07-095>
- Chèvre, A.M., Ammitzbold, H., Breckling, B., Dietz-Pfeilstetter, A., Eber, F., Meier, M.S., Den Nijs, H.C.M., Pascher, K., Seguin-Swartz, G., Sweet, J.B., Stewart, C.N.J., Warwick, S.I., 2004. A Review on Interspecific Gene Flow from Oilseed Rape to Wild Relatives, in: *Introgression from Genetically Modified Plants into Wild Relatives*. CABI Publishing, Cambridge.
- Colbach, Nathalie, Clermont-Dauphin, C., Jean-Marc, M., 2001. GENESYS: a model of the influence of cropping system on gene escape from herbicide tolerant rapeseed crops to rape volunteers - I. Temporal evolution of a population of rapeseed volunteers in a field.
- Colbach, N., Clermont-Dauphin, C., Meynard, J.M., 2001. GeneSys: a model of the influence of cropping system on gene escape from herbicide tolerant rapeseed crops to rape volunteers: II. Genetic exchanges among volunteer and cropped populations in a small region. *Agric. Ecosyst. Environ.* 83, 255–270. [https://doi.org/10.1016/S0167-8809\(00\)00175-4](https://doi.org/10.1016/S0167-8809(00)00175-4)

- Conservation Council of Western Australia CCWA, 2012. A survey of roadside fugitive GM (Roundup Ready) canola plants at Williams, Western Australia. CCWA.
- Crawley, M.J., Brown, S.L., 2004. Spatially structured population dynamics in feral oilseed rape. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 271, 1909–1916.
- Devaux, C., Lavigne, C., Falentin-Guyomarc'h, H., Vautrin, S., Lecomte, J., Klein, E.K., 2005. High diversity of oilseed rape pollen clouds over an agro-ecosystem indicates long-distance dispersal. *Mol. Ecol.* 14, 2269–2280.
- Devos, Y., De Schrijver, A., Reheul, D., 2009. Quantifying the introgressive hybridisation propensity between transgenic oilseed rape and its wild/weedy relatives. *Environ. Monit. Assess.* 149, 303–322.
- D’Hertefeldt, T., Jørgensen, R.B., Pettersson, L.B., 2008. Long-term persistence of GM oilseed rape in the seedbank. *Biol. Lett.* 4, 314–317.
- Diaconis, P., Mosteller, F., 1989. Methods for Studying Coincidences. *J. Am. Stat. Assoc.* 84, 853–861.
- Eschmann-Grupe, G., Hurka, H., Neuffer, B., 2003. Species relationships within *Diplotaxis* (Brassicaceae) and the phylogenetic origin of *D. muralis*. *Plant Syst. Evol.* 243, 13–29.
- Esvelt, K.M., Gemmell, N.J., 2017. Conservation demands safe gene drive. *PLOS Biol.* 15, e2003850.
- Förster, K., Schuster, C., Belter, A., Diepenbrock, W., 1998. Agrarökologische Auswirkungen des Anbaus von transgenem herbizidtoleranten Raps (*Brassica napus* L.). *Bundesgesundheitsblatt* 41, 547.
- Friesen, L.F., Nelson, A.G., Van Acker, R.C., 2003. Evidence of contamination of pedigreed canola (*Brassica napus*) seedlots in western Canada with genetically engineered herbicide resistance traits. *Agron. J.* 95, 1342–1347.
- Galizi, R., Doyle, L.A., Menichelli, M., Bernardini, F., Deredec, A., Burt, A., Windbichler, N., Crisanti, A., 2014. A synthetic sex ratio distortion system for the control of the human Malaria mosquito. *Nat. Commun.* 5, 3977. <https://doi.org/1038/ncomms4977>
- Garnier, A., Pivard, S., Lecomte, J., 2008. Measuring and modelling anthropogenic secondary seed dispersal along roadverges for feral oilseed rape. *Basic Appl. Ecol.* 9, 533–541.
- Gland, A., 1982. Gehalt und Muster der Glucosinolate in Samen von resynthetisierten Rapsformen. *Z Pflanzenzücht.* 87, 613–617.
- Gould, F., Huang, Y., Legros, M., Lloyd, A.L., 2008. A Killer–Rescue system for self-limiting gene drive of anti-pathogen constructs. *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.* 275, 2823–2829. <https://doi.org/10.1098/rspb.2008.0846>
- Habekotté, B., 1997a. Evaluation of seed yield determining factors of winter oilseed rape (*Brassica napus* L.) by means of crop growth modelling. *Field Crops Res.* 54, 137–151.
- Habekotté, B., 1997b. A model of the phenological development of winter oilseed rape (*Brassica napus* L.). *Field Crops Res.* 54, 127–136.
- Habekotté, B., 1993. Quantitative analysis of pod formation, seed set and seed filling in winter oilseed rape (*Brassica napus* L.) under field conditions. *Field Crops Res.* 35, 21–33.
- Hall, L., Topinka, K., Huffman, J., Davis, L., Good, A., 2000. Pollen flow between herbicide-resistant *Brassica napus* is the cause of multiple-resistant *B. napus* volunteers. *Weed Sci.* 48, 688–694.
- Harberd, D.J., McArthur, E.D., 1980. Meiotic analysis of some species and genus hybrids in the Brassicaceae. *Meiotic Anal. Some Species Genus Hybrids Brassicaceae.*
- Heap, I., 2014. Herbicide Resistant Weeds, in: Pimentel, D., Peshin, R. (Eds.), *Integrated Pest Management*. Springer Netherlands, Dordrecht, pp. 281–301. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7796-5_12
- Hecht, M., Oehen, B., Schulze, J., Brodmann, P., Bagutti, C., 2014. Detection of feral GT73 transgenic oilseed rape (*Brassica napus*) along railway lines on entry routes to oilseed factories in Switzerland. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 21, 1455–1465.
- Hofmann, N., Neubert-Kester, G., Gellermann, M., Thienel, T., 2007. Untersuchungen zur Verbreitung und Anreicherung von Transgensequenzen in der Umwelt über Auskreuzung und Bodeneintrag am Beispiel von HR-Raps. *Bundesamt für Naturschutz.*

- Janchen, E., 1972. Flora von Wien, Niederösterreich und Nordburgenland. Ver. Für Landeskd. Von Niederösterr. Wien 353.
- Kawata, M., Murakami, K., Ishikawa, T., 2009. Dispersal and persistence of genetically modified oilseed rape around Japanese harbors. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 16, 120–126.
- Kerlan, M.C., Chèvre, A.M., Eber, F., Baranger, A., Renard, M., 1992. Risk assessment of outcrossing of transgenic rapeseed to related species. *Euphytica* 62, 145–153.
- Knispel, A.L., McLachlan, S.M., 2010. Landscape-scale distribution and persistence of genetically modified oilseed rape (*Brassica napus*) in Manitoba, Canada. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 17, 13–25.
- Knispel, A.L., McLachlan, S.M., Van Acker, R.C., Friesen, L.F., 2008. Gene flow and multiple herbicide resistance in escaped canola populations. *Weed Sci.* 56, 72–80.
- Körber-Grohne, U., 1995. Nutzpflanzen in Deutschland von der Vorgeschichte bis heute. Theiss Verlag, Stuttgart.
- Landbo, L., Andersen, B., Jørgensen, R.B., 1996. Natural hybridisation between oilseed rape and a wild relative: hybrids among seeds from weedy *B. campestris*. *Hereditas* 125, 89–91.
- Londo, J.P., Bautista, N.S., Sagers, C.L., Lee, E.H., Watrud, L.S., 2010. Glyphosate drift promotes changes in fitness and transgene gene flow in canola (*Brassica napus*) and hybrids. *Ann. Bot.* 106, 957–965.
- Lutman, P.J.W., 1993. The occurrence and persistence of volunteer oilseed rape (*Brassica napus*). *Asp. Appl. Biol.* 35, 29–36.
- Mayer, M., Wurtz, A., Jülich, R., Roller, G., Tappeser, B., 1995. Anforderungen an die Überwachung von Freisetzungen gentechnisch veränderter Pflanzen und Mikroorganismen als Landesaufgabe im Rahmen des Vollzugs des Gentechnikgesetzes. Minist. Für Umw. Naturschutz Raumordn. Sachs.-Anhalt.
- McCauley, R., Davies, M., Wyntje, A., 2012. The Step-wise Approach to Adoption of Genetically Modified (GM) Canola in Western Australia.
- Menzel, G., 2006. Verbreitungsdynamik und Auskreuzungspotential von *Brassica napus* L. (Raps) im Großraum Bremen. GCA-Verlag, Waabs. ISBN 3-89863-213-X.
- Middelhoff, U., Reuter, H., Breckling, B., 2011. GeneTraMP, a spatio-temporal model of the dispersal and persistence of transgenes in feral, volunteer and crop plants of oilseed rape and related species. *Ecol. Indic.* 11, 974–988.
- Moser, D., Eckerstorfer, M., Pascher, K., Essl, F., Zulka, K.P., 2013. Potential of genetically modified oilseed rape for biofuels in Austria: Land use patterns and coexistence constraints could decrease domestic feedstock production. *Biomass Bioenergy* 50, 35–44.
<https://doi.org/10.1016/j.biombioe.2012.10.004>
- National Academies of Sciences, 2016. Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values. The National Academies Press, Washington, DC. <https://doi.org/10.17226/23405>
- Nishizawa, T., Nakajima, N., Aono, M., Tamaoki, M., Kubo, A., Saji, H., 2009. Monitoring the occurrence of genetically modified oilseed rape growing along a Japanese roadside: 3-year observations. *Environ. Biosafety Res.* 8, 33–44.
- Noble, C., Min, J., Olejarz, J., Buchthal, J., Chavez, A., Smidler, A.L., DeBenedictis, E.A., Church, G.M., Nowak, M.A., Esvelt, K.M., 2016. Daisy-Chain Gene Drives for the Alteration of Local Populations.
- OECD, 1997. Consensus document on the biology of *Brassica napus* L. (oilseed rape), OECD, Series on Harmonization of Regulatory Oversight in Biotechnology.
- Pascher, K., Hainz-Renetzedler, C., Gollmann, G., Schneeweiss, G.M., 2017. Spillage of Viable Seeds of Oilseed Rape along Transportation Routes: Ecological Risk Assessment and Perspectives on Management Efforts. *Front. Ecol. Evol.* 5, 104.
- Pascher, K., Macalka, S., Rau, D., Gollmann, G., Reiner, H., Glössl, J., Grabherr, G., 2010. Molecular differentiation of commercial varieties and feral populations of oilseed rape (*Brassica napus* L.). *BMC Evol. Biol.* 10, 63.
- Pascher, K., Macalka-Kampfer, S., Reiner, H., 2000. Vegetationsökologische und genetische Grundlagen für die Risikobeurteilung von Freisetzungen von transgenem Raps und Vorschläge für

- ein Monitoring, Bundesministerium f. soziale Sicherheit und Generationen, Forschungsberichte 7/2000.
- Pascher, K., Narendja, F., Rau, D., 2006. Feral Oilseed Rape: Investigations on Its Potential for Hybridisation; Final Report in Commission of the Federal Ministry of Health and Women (BMGH), Section IV; GZ: 70420/0116-IV/B/12/2004. Bundesministerium für Gesundheit u. Frauen.
- Pekrun, C., 1994. Untersuchungen zur sekundären Dormanz bei Raps (*Brassica napus* L.). Cuvillier.
- Pekrun, C., Ripfel, H., Albertin, A., Lutman, P.J.W., Claupein, W., 1998. Einfluß der Bodenbearbeitung auf die Ausbildung einer Samenbank bei Raps – Ergebnisse von sechs Standorten in England und einem in Österreich im Jahre 1997. *Mitteilungen Ges. Für Pflanzenbauwissenschaften* 11, 51–52.
- Pessel, D., Lecomte, J., Emeriau, V., Krouti, M., Messean, A., Gouyon, P.H., 2001. Persistence of oilseed rape (*Brassica napus* L.) outside of cultivated fields. *Theor. Appl. Genet.* 102, 841–846. <https://doi.org/10.1007/s001220100583>
- Pivard, S., Adamczyk, K., Lecomte, J., Lavigne, C., Bouvier, A., Deville, A., Gouyon, P.H., Huet, S., 2008. Where do the feral oilseed rape populations come from? A large-scale study of their possible origin in a farmland area. *J. Appl. Ecol.* 45, 476–485.
- Prentis, P.J., Wilson, J.R., Dormontt, E.E., Richardson, D.M., Lowe, A.J., 2008. Adaptive evolution in invasive species. *Trends Plant Sci.* 13, 288–294.
- Ramsey, G., Thompson, C.E., Neilson, S., Mackay G. R., 1999. Honeybees as vectors of GM oilseed rape pollen. *BCPC Symp. Proc.* 72.
- Reeves, R.G., Reed, F.A., 2015. Stable Transformation of a Population and a Method of Biocontainment using Haploinsufficiency and Underdominance Principles.
- Saji, H., Nakajima, N., Aono, M., Tamaoki, M., Kubo, A., Wakiyama, S., Hatase, Y., Nagatsu, M., 2005. Monitoring the escape of transgenic oilseed rape around Japanese ports and roadsides. *Environ. Biosafety Res.* 4, 217–222.
- Sarwar, M.F., Sarwar, M.H., Sarwar, M., Qadri, N.A., Moghal, S., 2013. The role of oilseeds nutrition in human health: A critical review. *J. Cereals Oilseeds* 4, 97–100.
- Schafer, M.G., Ross, A.A., Londo, J.P., Burdick, C.A., Lee, E.H., Travers, S.E., Van de Water, P.K., Sagers, C.L., 2011. The establishment of genetically engineered canola populations in the US. *PLoS One* 6, e25736.
- Scheffler, J.A., Dale, P.J., 1994. Opportunities for gene transfer from transgenic oilseed rape (*Brassica napus*) to related species. *Transgenic Res.* 3, 263–278.
- Schlink, S., 1998. 10 years survival of rape seed (*Brassica napus* L.) in soil. *Z. Pflanzenkrankh. PFLANZENSCHUTZ-Sonderh.* 16, 169–172.
- Schlink, S., 1994. Ökologie der Keimung und Dormanz von Körnerraps (*Brassica napus* L.) und ihre Bedeutung für eine Überdauerung der Samen im Boden. *Dissertationes Botanicae*.
- Schulze, J., Brodmann, P., Oehen, B., Bagutti, C., 2015. Low level impurities in imported wheat are a likely source of feral transgenic oilseed rape (*Brassica napus* L.) in Switzerland. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 22, 16936–16942.
- Schulze, J., Frauenknecht, T., Brodmann, P., Bagutti, C., 2014. Unexpected diversity of feral genetically modified oilseed rape (*Brassica napus* L.) despite a cultivation and import ban in Switzerland. *PLoS One* 9, e114477.
- Sikka, Sm., 1940. Cytogenetics of *Brassica* hybrids and species. *J. Genet.* 40, 441–474.
- Simard, M.-J., Légère, A., Séguin-Swartz, G., Nair, H., Warwick, S., 2005. Fitness of double vs. single herbicide-resistant canola. *Weed Sci.* 53, 489–498.
- Simard, M.-J., Légère, A., Warwick, S.I., 2006. Transgenic *Brassica napus* fields and *Brassica rapa* weeds in Quebec: sympatry and weed-crop in situ hybridization. *Botany* 84, 1842–1851.
- Sobrino-Vesperinas, E., 1988. Obtainment of some new intergeneric hybrids between wild *Brassicaceae*. *Candonella* 43, 499–504.
- Song, K.M., Osborn, T.C., Williams, P.H., 1990. *Brassica* taxonomy based on nuclear restriction fragment length polymorphisms (RFLPs) 3. Genome relationships in *Brassica* and related genera and the origin of *B. oleracea* and *B. rapa* (syn. *campestris*). *Theor. Appl. Genet.* 79, 497–506.

- Squire, G.R., Breckling, B., Pfeilstetter, A.D., Jorgensen, R.B., Lecomte, J., Pivard, S., Reuter, H., Young, M.W., 2011. Status of feral oilseed rape in Europe: its minor role as a GM impurity and its potential as a reservoir of transgene persistence. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 18, 111–115.
- Tamis, W.L.M., De Jong, T.J., 2010. Transport chains and seed spillage of potential GM crops with wild relatives in the Netherlands. COGEM report: CGM 2010-02.
- Thomas, D.D., Donnelly, C.A., Wood, R.J., Alphey, L., 2000. Insect population control using a dominant, repressible, lethal genetic system. *Science* 287, 2474–2476.
- Warwick, S.I., Legere, A., SIMARD, M.-J., James, T., 2008. Do escaped transgenes persist in nature? The case of an herbicide resistance transgene in a weedy *Brassica rapa* population. *Mol. Ecol.* 17, 1387–1395.
- Warwick, S.I., Simard, M.-J., Légère, A., Beckie, H.J., Braun, L., Zhu, B., Mason, P., Séguin-Swartz, G., Stewart, C.N., 2003. Hybridization between transgenic *Brassica napus* L. and its wild relatives: *Brassica rapa* L., *Raphanus raphanistrum* L., *Sinapis arvensis* L., and *Erucastrum gallicum* (Willd.) OE Schulz. *Theor. Appl. Genet.* 107, 528–539.
- Yoshimura, Y., Beckie, H.J., Matsuo, K., 2006. Transgenic oilseed rape along transportation routes and port of Vancouver in western Canada. *Environ. Biosafety Res.* 5, 67–75.



7. Modellkonzepte

Johannes L. Frieß, Merle Preu und Broder Breckling

In den vergangenen Jahren hat sowohl die wissenschaftliche Erörterung von Gene Drives als auch die Rezeption der Thematik in der Öffentlichkeit wesentlich an Intensität zugenommen (Fischer, 2018; Thomas, 2016). Die absichtliche Freisetzung von gentechnisch veränderten Organismen (GVOs), die mit genetischen Systemen ausgestattet sind, um die Muster der Mendelschen Vererbung zu überwinden, kann entweder gewünschte Eigenschaften in eine wilde Population hineintreiben oder deren Populationsgröße unter Umständen sogar bis zur Ausrottung reduzieren. Da diese Möglichkeiten wenigstens im Prinzip für alle sich sexuell vermehrenden Organismen mit relativ kurzer Generationsdauer umsetzen lassen, birgt diese Technologie weitreichende Implikationen in Bezug auf Wirtschaft, Ethik, Genetik und Ökologie.

Um ökologische Implikationen an grundlegend unterschiedlichen prototypischen Organismen analytisch zu durchdringen, wurden eine Reihe von Modellkonzepten um den möglichen Zielorganismus, die Olivenfruchtfliege *Bactrocera oleae* entwickelt. Dabei werden die verschiedenen Modellierungsansätze in ihren aktuellen Prototypenstadien diskutiert und die Bedeutung von Modellsimulationen hervorgehoben, um ökologische Gefahren vor der Freisetzung potenziell unerwünschter Gefährdungen wie der Fähigkeit der Selbstreproduktion.

Das GeneTip-Projekt befasste sich mit der Konzeption und dem Design zur Modellierung von Populationsdynamiken, die von Gene Drives beeinflusst werden. In diesem Bestreben wurden mehrere unterschiedliche Ansätze und Konzepte entwickelt, um einerseits eine breite Perspektive auf das Thema abdecken zu können, andererseits aber auch auf verschiedene Schlüsselaspekte zu fokussieren. Im Folgenden werden sieben Konzepte erörtert, die auf unterschiedlichen Modellierungsansätzen basieren. In diesen Modellkonzepten dient die Olivenfruchtfliege (*Bactrocera oleae*) als Modellorganismus, welche eine Hauptschädlingsart in der landwirtschaftlichen Olivenproduktion darstellt.

Die Olivenfliege (*Bactrocera oleae*) als Modellorganismus

Weibliche Olivenfliegen legen ihre Eier direkt unter die Außenhaut reifender Olivenfrüchte (Nardi et al., 2005), dabei legen die Weibchen ein Ei pro Frucht und können innerhalb eines Lebens 250 bis 350 Eier legen (Genç und Nation, 2008). Aus einem Ei schlüpft eine monodietäre Larve, die sich durch das Fruchtfleisch frisst (Daane und Johnson, 2010; Sharaf, 1980). Olivenfliegen können drei bis fünf überlappende Generationen pro Jahr haben (Bocaccio und Petacchi, 2009; Comins und Fletcher, 1988; Kokkari et al., 2017; Pontikakos et al., 2010; Voulgaris et al., 2013). Sie verursachen dadurch jährliche Verluste, die auf 5% der gesamten Olivenproduktion geschätzt werden, was 800 Millionen US-Dollar pro Jahr bedeutet (Montiel Bueno and Jones, 2002). Aufgrund ihrer Rolle als landwirtschaftliche Schädlingsart gilt die Olivenfliege als Zielart für verschiedene Schädlingsbekämpfungsmethoden.

Neben konventionellen Bekämpfungsstrategien kam dabei auch die sterile Insektentechnik (SIT) (Knippling, 1955) zum Einsatz. Dabei werden im Labor gezüchtete sterile Männchen in die Wildnis freigesetzt. Die sterilen Männchen übersteigen die Zahl fertiler wilder Männchen und reduzieren so die Anzahl der Nachkommen in der folgenden Generation. Langfristige SIT-Anwendungen erwiesen sich jedoch als kostspielig und waren nur begrenzt erfolgreich, da die dezimierte Population schnell

wieder zu ihrer früheren Größe zurückkehrt, sobald die Freisetzungen steriler Männchen eingestellt wurden. Daher könnte die Anwendung eines Gene Drives zwecks Populationskontrolle in Betracht gezogen werden (ausführlichere Informationen zur Olivenfliege finden Sie im Kapitel zu Fallstudie 1)

Gene Drives

Ein Gene Drive ist ein Phänomen, das die Verbreitung bestimmter Gene innerhalb einer Population erhöht. Künstliche Gene Drive-Systeme können mit der Absicht freigesetzt werden, bestimmte Gene in einer Population zu verbreiten, wobei diese Gene ein bestimmtes Merkmal wie verringerte Fruchtbarkeit oder eine Verzerrung des Geschlechterverhältnisses einer Population bewirken können, oder aber auch potentielle Nachkommen einfach abtöten. Gene Drives können aufgrund der komplexen Interaktionen innerhalb des ökosystemaren Gefüges unvorhergesehene und schädliche ökologische Folgen haben. Beispielsweise könnte ein auf Suppression ausgerichteter Gene Drive eine Ausrottung der Zielspezies bewirken, die sich auf miteinander verbundene Spezies und das Nahrungsnetz des Ökosystems auswirken kann. Daher ist es wichtig, Vorhersagen über die möglichen Auswirkungen von Gene Drives auf eine Population und ihren Lebensraum treffen zu können. Hierbei können verschiedene Modellierungsansätze dienlich sein.

Modellkonzepte

Zunächst werden die Möglichkeiten zur Modellierung von Populationsdynamiken auf Basis von Stock-Flow-Modellen untersucht. Das erste Modellkonzept berücksichtigt die temperaturabhängige Mortalität der verschiedenen Lebensstadien der Fliegen. Ein weiteres Stock-Flow-Modell wurde entwickelt, um die Populationsdynamik eines, wie von Reeves et al. (2014) konstruierten, Single-Locus-Underdominance Gene Drives zu simulieren. Als nächstes wird ein auf Differentialgleichungen basierendes Konzept eingeführt, das einen Gene Drive modelliert, der in einer wilden Population von Olivenfliegen freigesetzt wird. Das folgende stochastische, auf Differenzgleichungen basierende Modell wird ferner die veränderungsfördernden Auswirkungen ökologischer Störungen wie Winterpopulations-Bottlenecks auf eine Olivenfliegenpopulation berücksichtigen, die bereits einem Gene Drive ausgesetzt ist. Abschließend wird dieses Kapitel mit einem Ausblick auf ein Individuen-basiertes Modell abgeschlossen, das auch die räumlich-zeitliche Dynamik einer Olivenfliegenpopulation berücksichtigt, die Gene Drive-tragenden Fliegen ausgesetzt sind.

Stock-Flow Modell einer Olivenfliegen-Population

Das Stock-Flow-Modell wurde mit der Software STELLA® Professional, Version 1.1.2 von „isee systems“ erstellt. Im aktuellen Zustand berücksichtigt es Literaturdaten bezüglich der temperaturabhängigen Mortalität (Genç und Nation, 2008; Sánchez-Ramos et al., 2013; Tsiropoulos, 1972; Tsitsipis, 1980) im Vergleich zu den jährlichen Durchschnittstemperaturen auf der griechischen Insel Kreta zwischen 1961 und 1990 (Deutscher Wetterdienst).

Dieses Modell wurde als Mittel zur Visualisierung des Wachstums und der Entwicklung einer Population von Olivenfliegen in einem Olivenhain konzipiert. Als Datensätze für diesen Ansatz wurden die gesammelten Daten aus der Literatur zu *B. oleae* verwendet. In seiner jetzigen Form ist jedes Lebensstadium (Ei, Larve, Puppe, Adulte) als Stock integriert. In der jetzigen Form beträgt die Dauer eines jeden Lebensstadiums einen Monat. Während jedes Stadiums kann das Individuum entweder

sterben oder in die nächste Lebensphase übergehen. Die Sterblichkeitsraten der verschiedenen Stadien in Bezug auf die Temperatur, die im Zyklus der Jahre auf der griechischen Insel Kreta auftraten, wurden als einziger zeitabhängiger Faktor in das Modell integriert. Die Modellstruktur ist in Abbildung 14 gezeigt. Ob ein Individuum sich weiterentwickelt oder stirbt wird durch „Mortality“-Operatoren reguliert. Abbildung 15 zeigt die nach Lebensstadien differenzierten temperaturabhängigen Mortalitäten. Die adulten Fliegen schließlich, können entweder sterben oder sich im "Mating"-Stock vereinigen. Das Modell geht von einer einzigen Paarung pro erwachsener Fliege aus. Die Anzahl der Individuen im "Mating"-Stock bestimmt die Zahl der Paarungen. Bei jeder Paarung werden stochastisch zwischen 150 und 400 Eier erzeugt. Erste Simulationsdurchläufe von 60 Monaten mit einer ursprünglichen Population aus 1.000 männlichen und 1.000 weiblichen Fliegen zeigen eine rasante Entwicklung (Abbildung 16). Die Anzahl der Eier erreicht erstmals vor dem Ende des zweiten Jahres die gesetzte Höchstgrenze von 100 Millionen. Deutliche Jahreszyklen sind in den verschiedenen Populationen der Entwicklungsstadien erkennbar, diese sind auf die variablen temperaturabhängigen Mortalitätsraten zurückzuführen. Weitere geplante Implementierungen in das Modell beinhalten variable Lebensdauer, mehrere Paarungen pro Generation und eine saisonale Variabilität der Anzahl für die Eiablage verfügbarer Oliven.

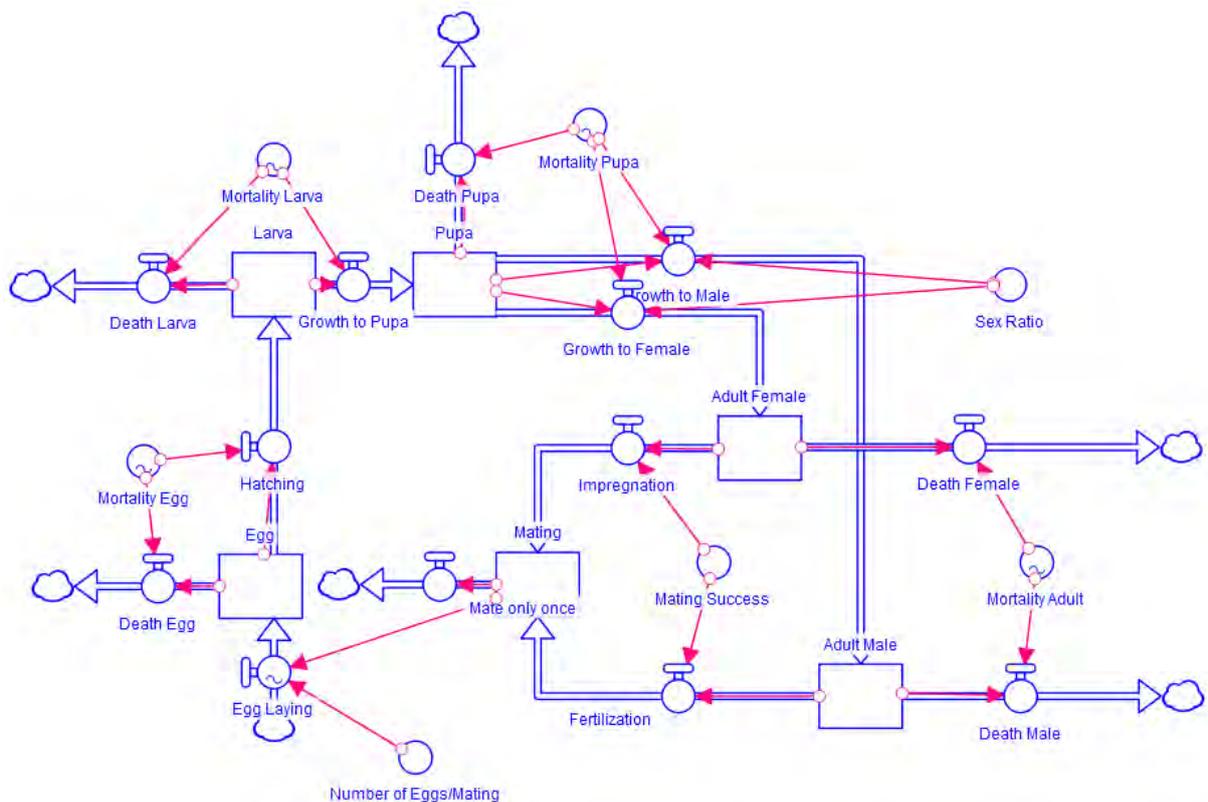


Abb. 14: Stock-Flow-Modell einer Olivenfliegenpopulation.

Die Fliegen durchlaufen die verschiedenen Stadien von Ei, Larve und Puppe, bis hin zu männlichen und weiblichen Erwachsenen. Jede Lebensphase wird durch einen anderen Stock repräsentiert. Männliche und weibliche Erwachsene vereinigen sich im "Mating"-Stock, der den Zufluss in den "Egg"-Stock stimuliert. In jedem Stadium kann der einzelne Organismus entweder an Temperaturschwankungen sterben oder in die nächste Phase übergehen.

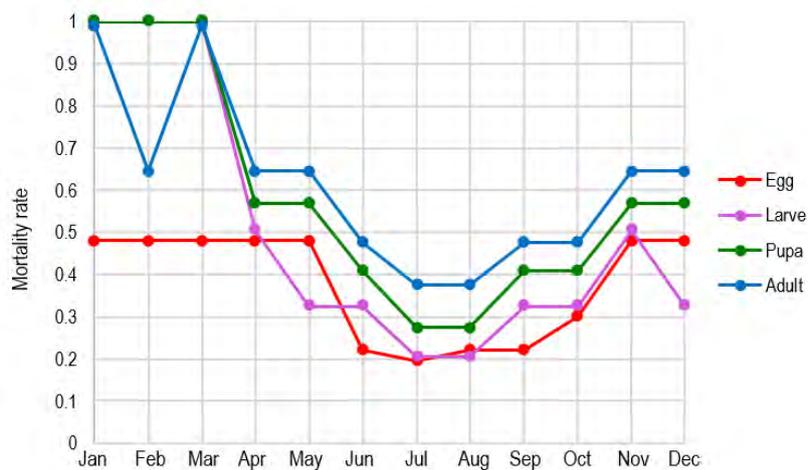


Abb. 15: Geschätzte Sterblichkeitsraten der verschiedenen Lebensstadien der Olivenfliegen auf der Insel Kreta. Temperaturabhängige Mortalitätsraten wurden aus Literaturbefunden entnommen und an die durchschnittlichen jährlichen Temperaturbedingungen auf Kreta (Deutscher Wetterdienst) angepasst.

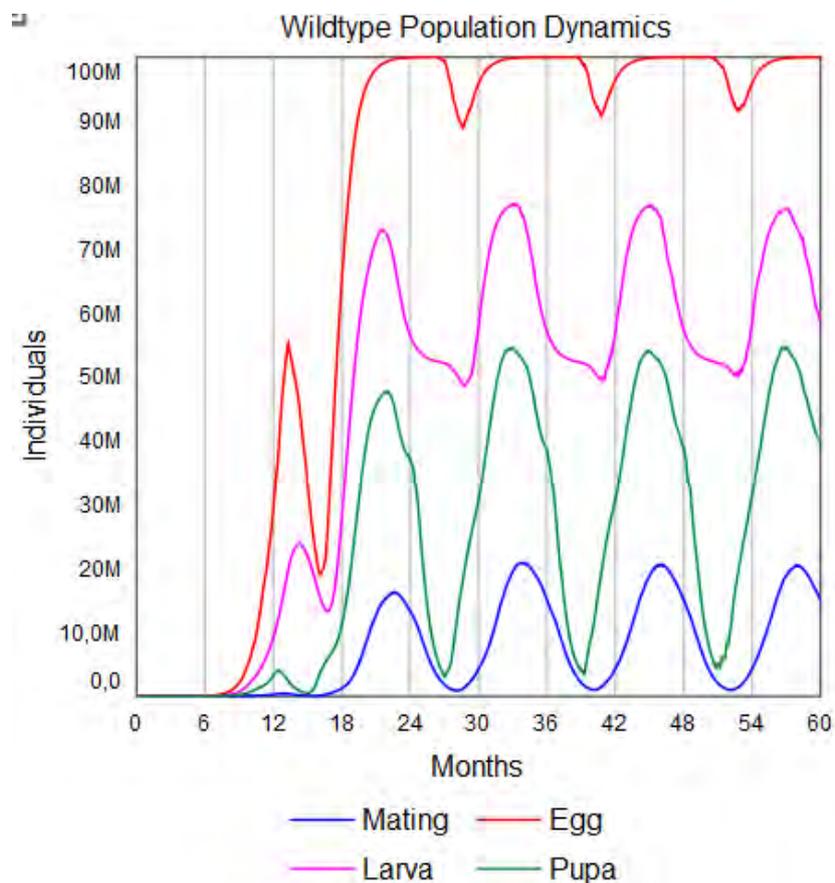


Abb. 16: Populationsdynamik des Wildtyps über eine simulierte Zeit von 60 Monaten. Es ist zu beachten, dass in diesem vereinfachten Modell die Dauer jeder Lebensphase einem Monat entspricht. Die maximale Anzahl der Eier wird durch die Anzahl der Oliven begrenzt, die auf 100 Millionen festgelegt wurde. Die Population begann mit 1.000 männlichen und 1.000 weiblichen adulten Fliegen. Die Populationen einzelner Lebensphasen scheinen stabile Jahreszyklen zu erreichen.

Der nächste Schritt für dieses Modell wäre die Einbeziehung verschiedener Gene Drive-Techniken, um die Auswirkungen auf die Populationsdynamik zu untersuchen. Die geplanten Gene Drive-Techniken sind Medea (Akbari et al., 2014), Two-Locus-Underdominance (Akbari et al., 2013), Y-linked X-Shredder (Galizi et al., 2014), CRISPR / Cas basierende Gene Drives (Burt et al., 2018; Esvelt et al., 2014; Hammond et al., 2016) und Killer-Rescue (Gould et al., 2008).

Stock-Flow-Modell eines Single-Locus Underdominance Gene Drives

Unterdominanz, auch Heterozygotie-Minderwertigkeit genannt, ist ein Phänomen, bei dem heterozygote Träger eines unterdominanten Gens eine höhere Fitness einbüßen aufweisen als homozygote Träger. Modellierung der Populationsdynamik eines Single-Locus-Underdominance-Gene Drives erfordert die Implementierung von drei genotypischen Subpopulationen: Wildtypen (W/W), Homozygoten (U/U) und heterozygoten Gene Drive-Trägern (W/U). Diese Subpopulationen werden im Modell als Stocks dargestellt.

Dieses einfache Modell geht lediglich von einem statischen Wachstum mit einer vorbestimmten Wachstumsvariablen aus und berechnet die Anzahl der Nachkommen pro Paarung. Die Anzahl der Nachkommen, die den Gene Drive tragen, wird jedoch weiterhin durch die jeweiligen Fitnessvariablen beeinflusst, die in Form von Operatoren enthalten sind. Darüber hinaus ist das Wachstum aller Teilpopulationen durch eine universelle Kapazitätsgrenze limitiert. Neben dem Wachstum können die Subpopulationen natürlich auch aufgrund der für alle Subpopulationen angenommenen Mortalität in diesem Modell abnehmen. Es wird ein Geschlechterverhältnis von 1: 1 und eine zufällige Verpaarung angenommen, daher hängen Anzahl und Genotyp der Nachkommen direkt von der Größe der jeweiligen Subpopulationen ab. Da die wahrscheinlichsten Zielorganismen für Gene Drives Insekten sind, bei denen weit mehr als zehn Nachkommen pro Paarung entstehen, ist das Wachstum auf 100 gesetzt, und auch die ursprüngliche Population beträgt 1.000 Individuen. Die Fitness der homozygoten, respektive heterozygoten Gene Drive-Träger kann frei gewählt werden, ebenso wie die Anzahl der jeweiligen Träger bei Freisetzung. Dieses Modell ist geeignet um ungeachtet von ökologischen Faktoren die Invasivität von Single-Locus Underdominance Gene Drives zu untersuchen.

Die Modellierung der Populationsdynamik eines Single-Locus Underdominance-Gene Drives. Erfordert die Implementierung von drei genotypischen Subpopulationen, Wildtypen (W/W), homozygoten (W/U) und heterozygoten Gene Drive-Trägern (U/U). Diese Teilpopulationen werden, wie in Abbildung 17 dargestellt, als Stocks dargestellt.

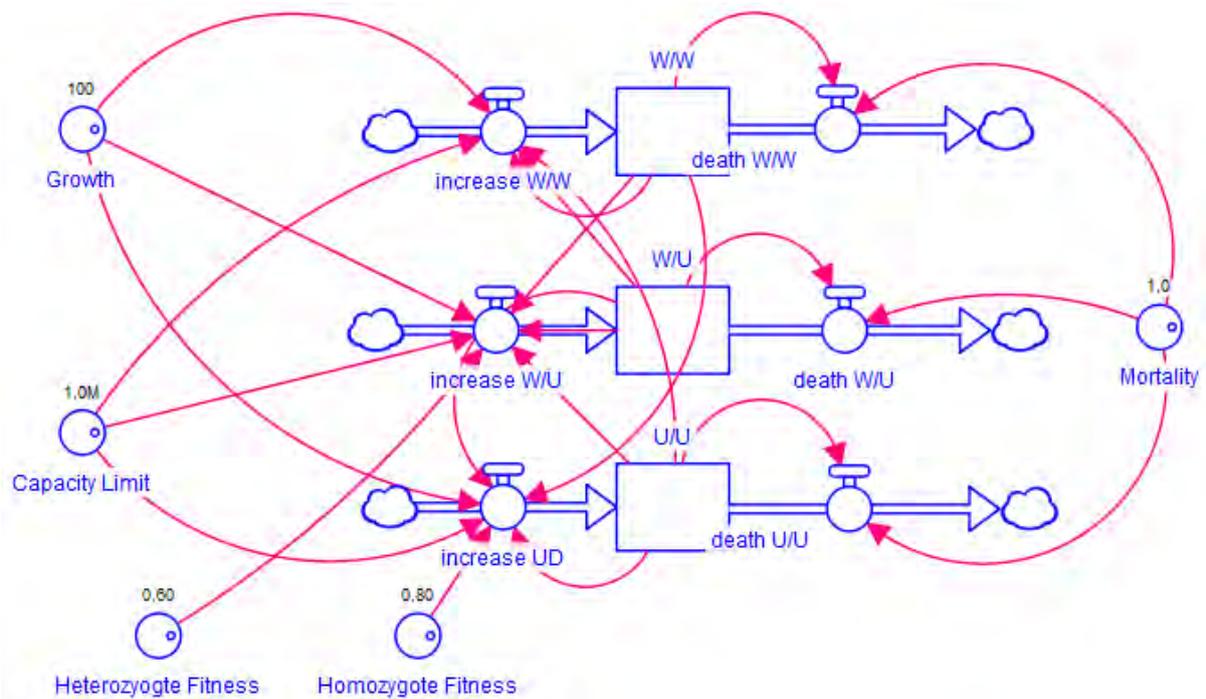


Abb. 17: Modellstruktur des Stock-Flow-Modells zur Populationsdynamik eines Single-Locus Underdominance-Gene Drives.

Um das Modell in einem Kontrollscenario ohne Gene Drive zu testen, wird eine anfängliche Wildtyppopulation von zehn Individuen mit einem Wachstum von 2, einer Mortalität von 1 und einer Kapazitätsgrenze von 10 Millionen simuliert. Dies ist in Abbildung 18 dargestellt. Es zeigt sich eine klare logistische Wachstumskurve, die bei 500.000 Individuen nach 18 Generationen ihre Sättigung erreicht.

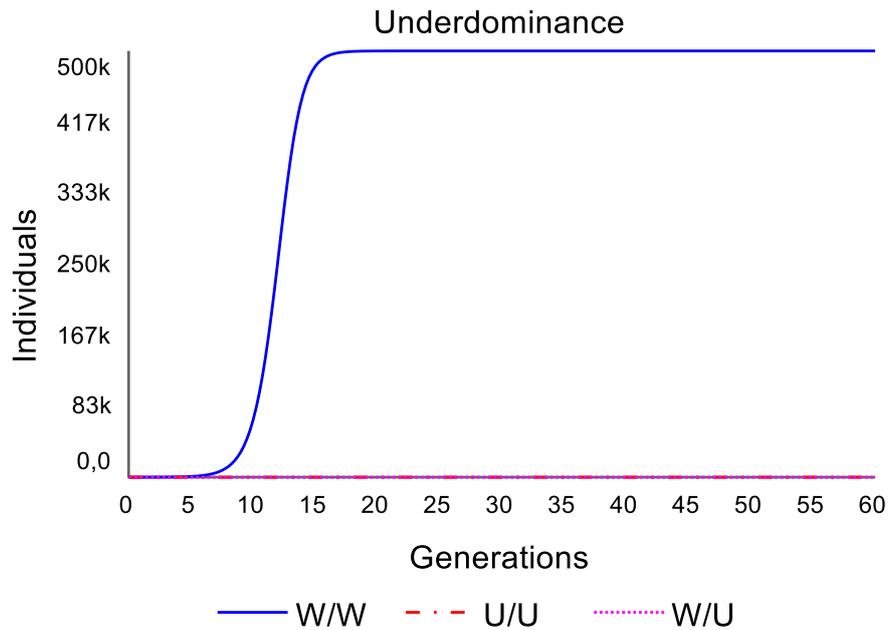


Abb. 18: Test-Szenario mit $W/W = 10$; Wachstum = 2; Mortalität = 1, Kapazitätslimit 10 Millionen.

Da die wahrscheinlichsten Zielorganismen für Gene Drives Insekten sind, die mehr als zehn Nachkommen pro Paarung zeugen, wird das Wachstum als nächstes auf 100 gesetzt, auch die Ausgangspopulation auf 1.000 Individuen. Hierbei treten nach Erreichen der Sättigung deutlich erhöhte Schwankungen auf (Abbildung 19). Dieses Szenario dient als Kontrollbasis. Im nächsten Schritt werden homozygote Gene Drive-Träger in die Population eingebracht. Die Fitness von Homozygoten ist auf 0,8 und die von Heterozygoten auf 0,6 eingestellt.

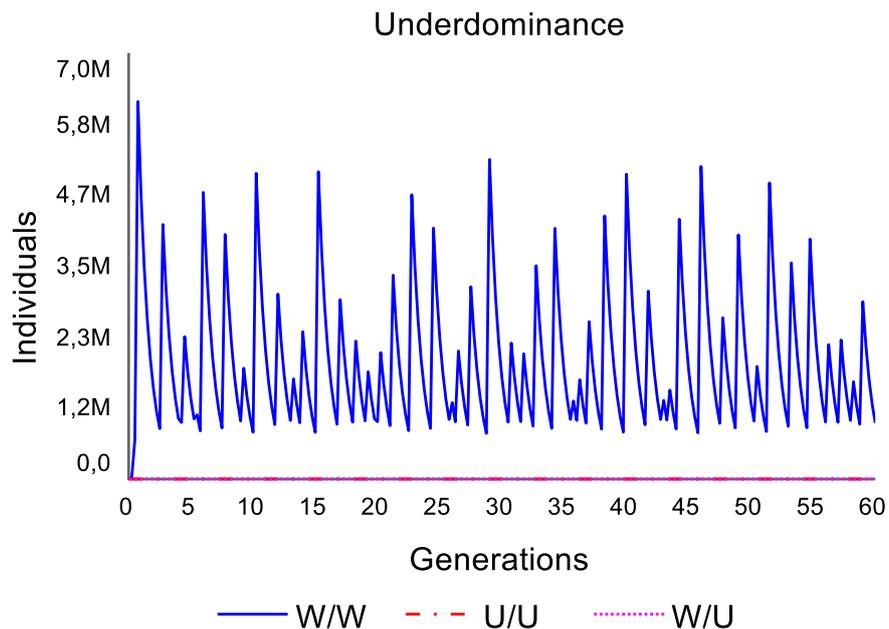


Abb. 19: Test-Szenario mit $W/W = 1.000$; Wachstum = 100; Mortalität = 1, Kapazitätslimit 10 Millionen.

Zuerst wird eine gleichgroße Anzahl an Homozygoten in die Wildpopulation freigesetzt. Dies ist in Abbildung 20 dargestellt. Offensichtlich wird der Gene Drive, obwohl er zunächst das Wachstum der Wildtyppopulation verlangsamt, schnell aus der Population ausselektiert. In den folgenden Testläufen wird die Anzahl der anfänglichen homozygoten Trägerindividuen schrittweise erhöht. Abbildung 21 zeigt daher eine Freisetzung mit 1.300 und Abbildung 22 mit 1.400 Individuen. Mit diesen Einstellungen liegt der Freigabeschwellenwert, der notwendig ist, um eine eventuelle Populationsersetzung zu bewirken, zwischen dem 1,3- und 1,4-fachen der nativen Populationszahlen. Ein wichtiger Faktor für die Wirksamkeit eines Underdominance-Gene Drives ist die Fitness der Heterozygoten. Wird beispielsweise dieser Wert von 0,6 auf 0,8 geändert, also gleich der Homozygoten-Fitness. Dann führt eine 1,4-fache Freisetzungsratio zur Selektion des Gene Drives aus der Population. Andererseits führt eine verminderte Heterozygoten-Fitness zu einem früheren Populationsaustausch. Für die homozygote Fitness ist dieser Effekt nicht derartig kontra-intuitiv, da eine höhere Fitness zu einem schnelleren Austausch führt und eine geringere Fitness sie entweder verzögert oder ganz verhindert. Die Bedeutung der Fitness wird auch durch eine Abweichung der Sterblichkeitsrate unterstrichen. Eine höhere Sterblichkeitsrate begünstigt die Persistenz von Wildtypen, eine niedrigere Sterblichkeitsrate begünstigt den Austausch der Population.

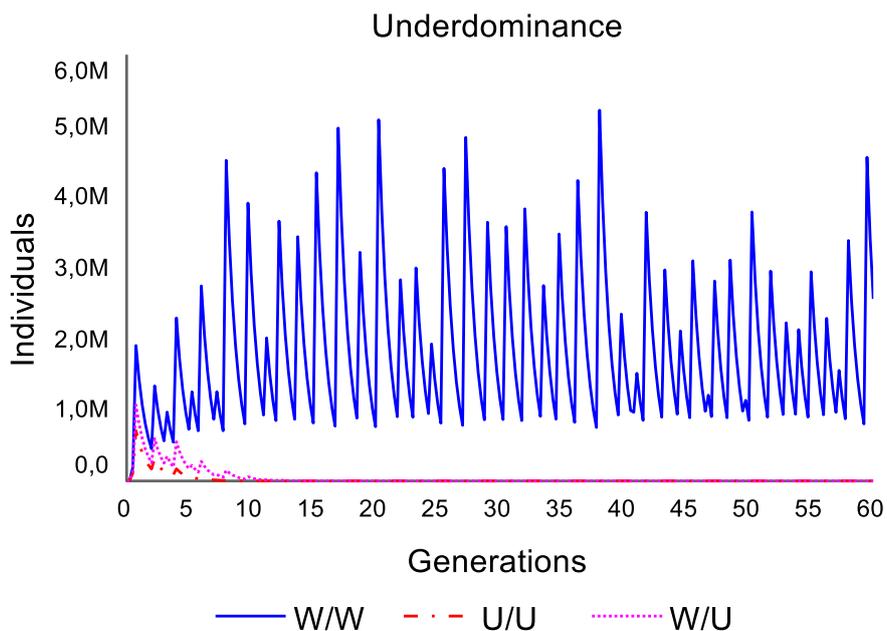


Abb. 20: Test-Szenario mit $W/W = 1.000$; $U/U = 1.000$; Growth = 100; Mortality = 1, Kapazitätslimit 10 Millionen.

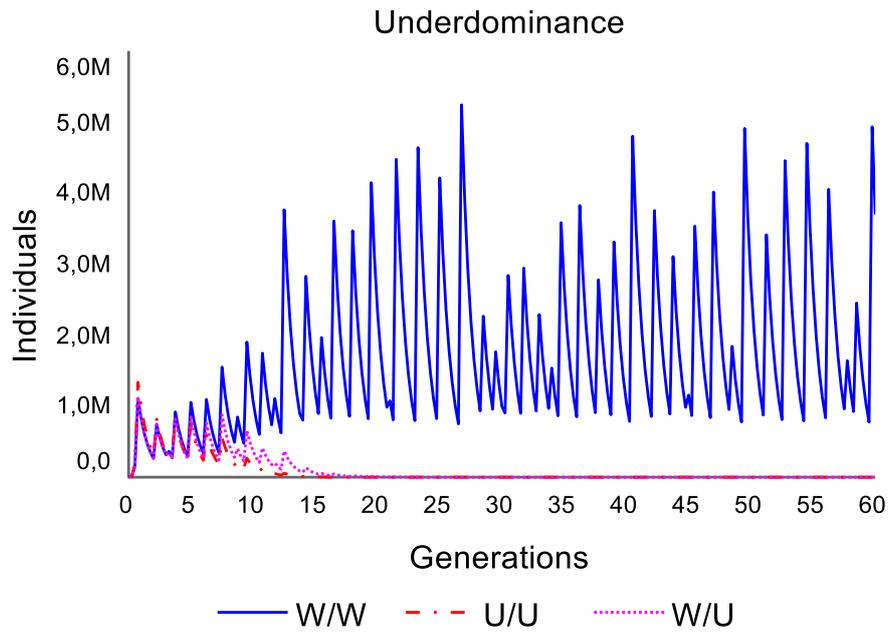


Abb. 21: Test-Szenario mit $W/W = 1.000$; $U/U = 1.300$; Wachstum = 100; Mortalität = 1, Kapazitätslimit 10 Millionen.

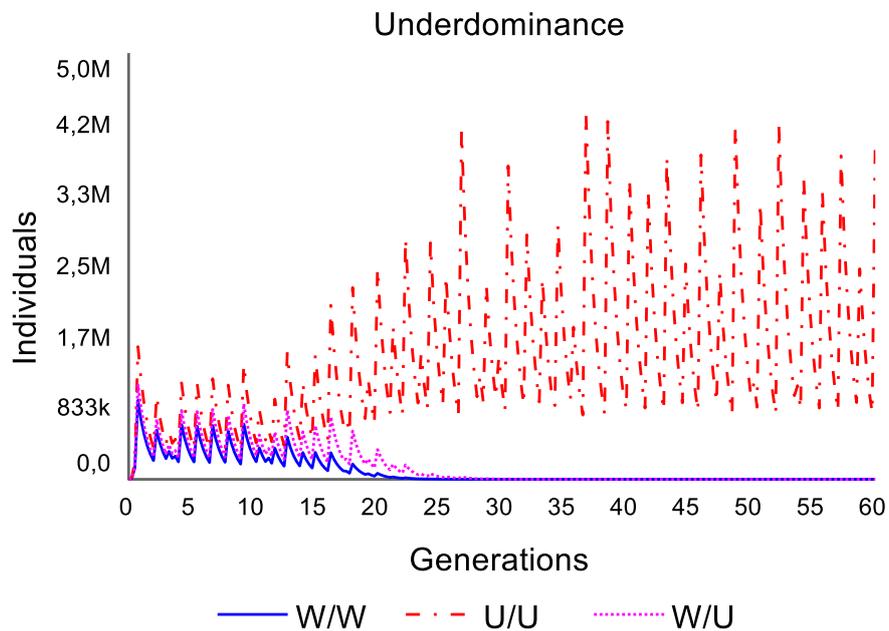


Abb. 22: Test-Szenario mit $W/W = 1,000$; $U/U = 1,400$; Wachstum = 100; Mortalität = 1, Kapazitätslimit 10 Millionen.

Stock-Flow-Modell eines Medea Gene Drives

Ähnlich, aber komplexer als Underdominance in ihrer Vererbung, kann die Medea-Gene Drive-Technik in einem Stock-Flow-Modell simuliert werden. Wie im Underdominance-Modell spiegelt sich jede genotypische Subpopulation in einem Stock wider. Darüber hinaus werden die verschiedenen Geschlechter wichtig, da Medeas Letalität maternal-bedingt ist. Daher umfasst das Modell sechs Stocks, die beide Geschlechter von drei verschiedenen Genotypen darstellen. Das Wachstum jeder genotypischen Subpopulation wird durch einen entsprechenden "Birth Rate" -Konverter reguliert, während die Mortalität aller Subpopulationen durch einen einzigen "Mortalitätskonverter" festgelegt wird. Wie schon bei Underdominance, wird die Geburtenrate wieder auf 100 Nachkommen pro Paarung festgelegt und angenommen, dass die Paarung zufällig ist und von der Größe der jeweiligen Subpopulationen abhängt. Das Populationswachstum wird ebenfalls durch die bereits im vorherigen Modell definierte Wachstumskapazität von 10 Millionen begrenzt. Die Gene Drive-Träger-subpopulationen werden weiterhin durch ihre jeweiligen Fitness-Konverter in ihrem Wachstum beeinflusst. Die Fitness der Homozygoten wurde initial mit 0,35 und die Fitness der Heterozygoten mit 0,72 angenommen (Buchman et al., 2018). Die Modellstruktur ist in Abbildung 23 dargestellt. Nur die Nachkommen einer heterozygoten Medea-tragenden Mutter, die keine Kopie des Gene Drives besitzen, werden sterben. Von 36 verschiedenen Gameten-Kombinationen sind drei tödlich, sechs entsprechen dem Wildtyp, achtzehn sind heterozygot und neun sind homozygot für das Gene Drive-Allel (Tabelle 2).

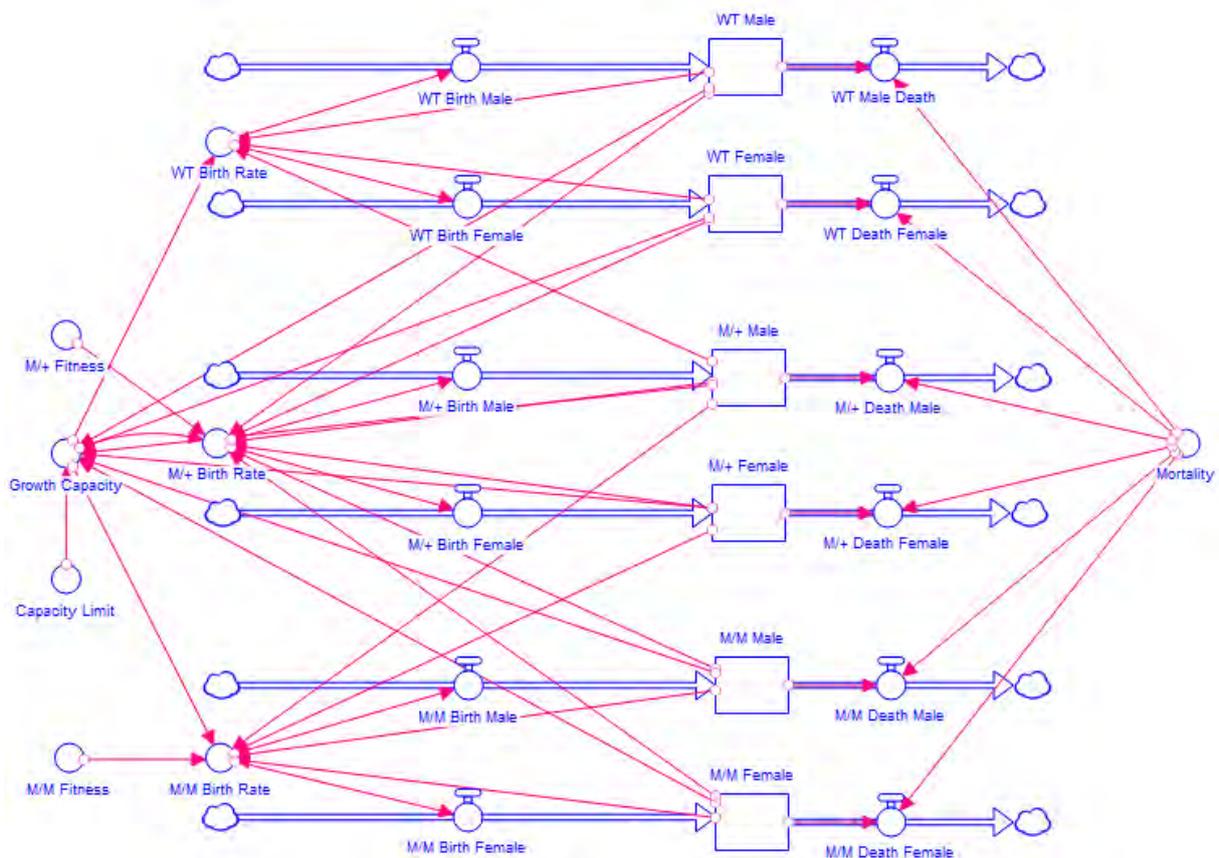


Abb. 23: Modellstruktur des Stock-Flow-Modells zur Populationsdynamik eines Medea Gene Drives.

Tabelle 2: Vererbungs-Schema eines Medea Gene Drives

Geschlecht			♂					
	Genotypen		+/+		M/+		M/M	
		Gameten	+	+	M	+	M	M
♀	+/+	+	+/+	+/+	M/+	+/+	M/+	M/+
		+	+/+	+/+	M/+	+/+	M/+	M/+
	M/+	M	M/+	M/+	M/M	M/+	M/M	M/M
		+	☠	☠	M/+	☠	M/+	M/+
	M/M	M	M/+	M/+	M/M	M/+	M/M	M/M
		M	M/+	M/+	M/M	M/+	M/M	M/M

Um das Modell zu testen, wird eine Ausgangspopulation von 500 männlichen und weiblichen Wildtyp Individuen mit einer Wachstumsrate von 10 Nachkommen pro Paarung angenommen. Dieser Kontrolllauf ohne Gene Drive -Träger ist in Abbildung 24 dargestellt. Die Population erreicht ihre maximale Größe bei 5 Millionen pro Geschlecht und schwankt um diesen Wert. Wenn das Wachstum pro Paarung auf 100 Nachkommen verzehnfacht wird, nehmen diese Schwankungen deutlich zu, wie in Abbildung 25 dargestellt.

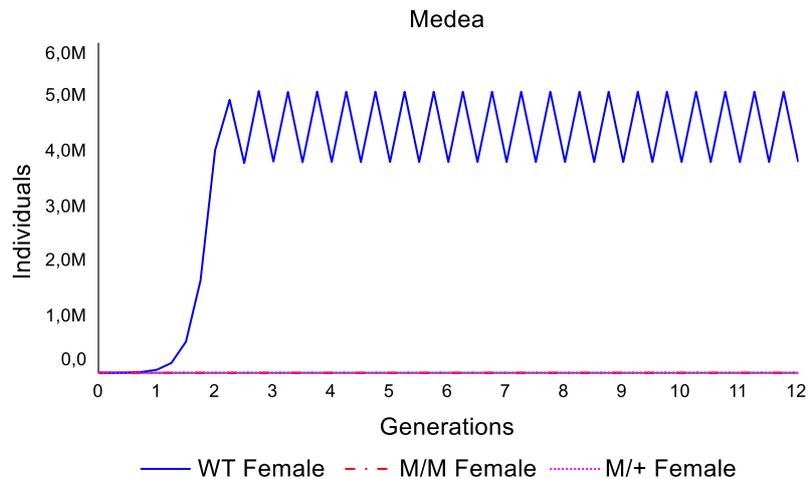


Abb. 24: Kontrolllauf: WT Weibchen = 500; WT Männchen = 500; Wachstum = 10; Mortalität = 1, Kapazitätslimit 10 Millionen.

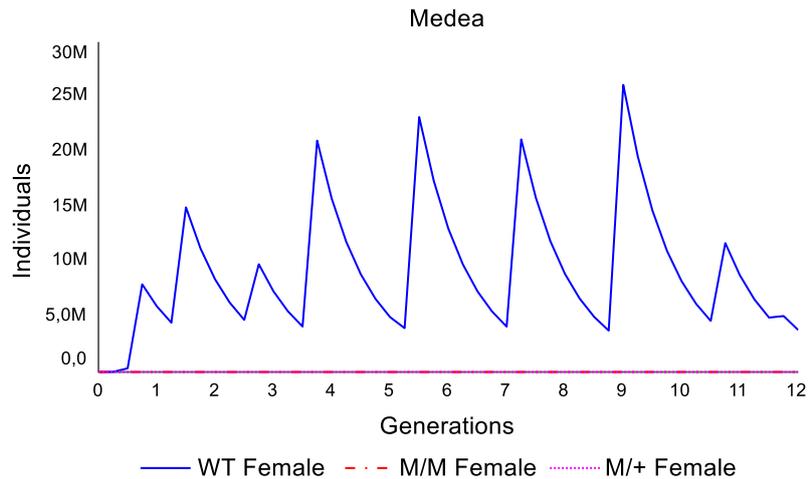


Abb. 25: Kontrolllauf: WT Weibchen = 500; WT Männchen = 500; **Wachstum = 100**; Mortalität = 1, Kapazitätslimit 10 Millionen.

Als nächstes werden 500 homozygote weiblichen Gene Drive-Träger freigesetzt. Dies ist ein Modelllauf, wie in Abbildung 26 dargestellt. Obwohl eine hohe Anzahl heterozygoter Träger erreicht wird, scheint es, dass die Fitness der Homozygoten zu niedrig ist, um einen Populationsaustausch zu bewirken. Und dies kann bestätigt werden, da homozygote Träger innerhalb von 12 Generationen auf das gleiche Niveau wie die Wildtyppopulation steigen können, wenn die Fitness für Homozygoten auf 0,76 erhöht wird. Eine erhöhte Fitness der Heterozygoten zeigt dagegen einen weniger ausgeprägten Effekt.

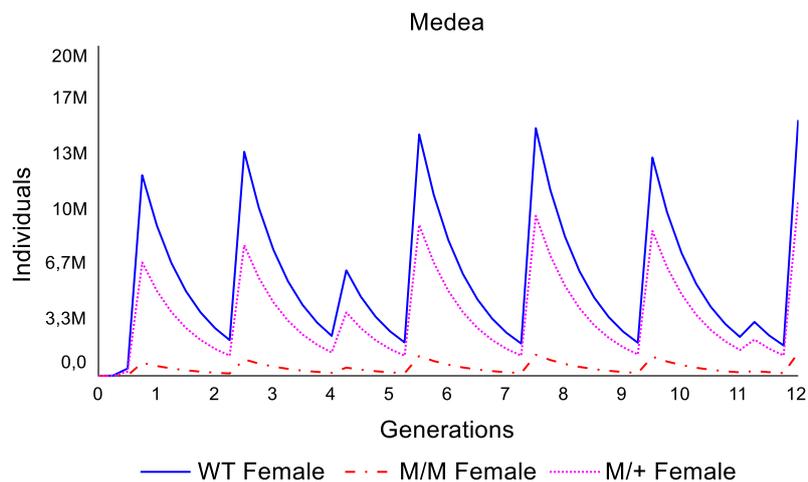


Abb. 26: WT Weibchen = 500; WT Männchen = 500; **M/M Weibchen = 500**; Wachstum = 100; Mortalität = 1, Kapazitätslimit 10 Millionen.

Diese geringe Fitness der Homozygoten ist der einzige Faktor, der einen Populationsaustausch verhindert. Dies ist in Abbildung 27 zu sehen, wo Homozygoten beiderlei Geschlechts mit jeweils 5.000.000 Individuen freigesetzt werden, doch innerhalb von 20 Generationen sinkt die Zahl der homozygoten Träger deutlich unter die Zahl der Wildtypen. Daher scheint es, dass der Gene Drive nicht stark genug ist, um die von Buchmann et al. (2018) angenommenen hohen Fitnesskosten auszugleichen.

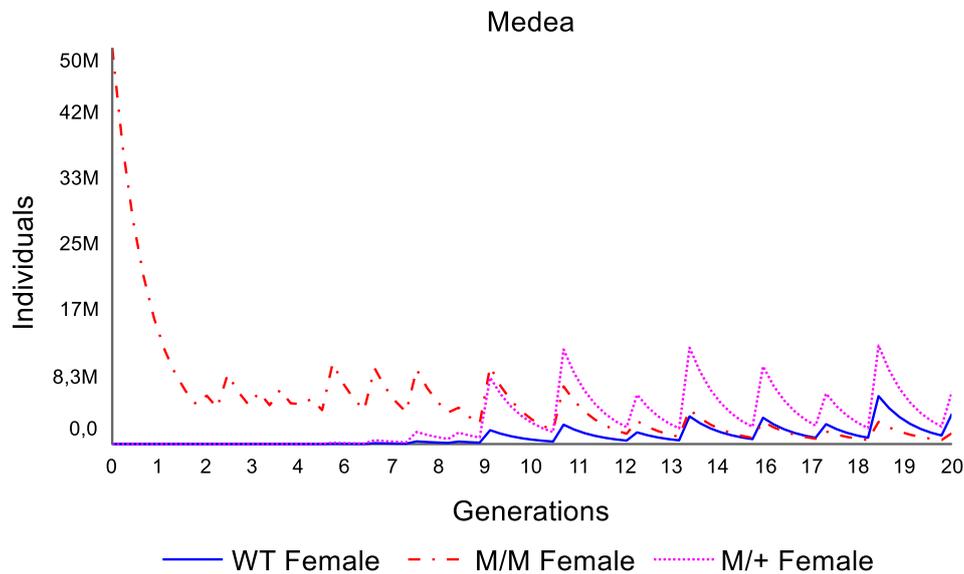


Abb. 27: WT Weibchen = 500; WT Männchen = 500; **M/M Weibchen = 5.000.000; M/M Männchen = 5.000.000;** Wachstum = 100; Mortalität = 1, Kapazitätslimit 10 Millionen.

Deterministische differenzgleichungs-basierte Berechnung der Gene Drive Invasivität

Das Modell basiert auf den Vererbungsschemata der verschiedenen Gene Drive-Techniken. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines bestimmten Genotyps wurde dazu mit seiner jeweiligen Fitness multipliziert. Es wurde eine zufällige Paarung basierend auf dem Anteil der jeweiligen Genotypen in einer unendlichen Population angenommen. Die Genotyp-Fitness und der anfängliche Anteil in der Population mit Gene Drive Konstrukt können vom Benutzer ausgewählt werden. Um die Invasivität der Gene Drive-Techniken zu berechnen, wurde die Variation der Parameter für die Fitness und der Populationsanteil bei Freisetzung für eine gegebene Post-Freisetzungsgeneration automatisiert und in einer farbcodierten Grafik dargestellt, in der den Populationsanteilen je nach gewählten Schwellenwerten unterschiedliche Farben zugeordnet sind. Ziel dieser Bewertung ist der Vergleich verschiedener Gene Drive Techniken in Hinblick auf die Fähigkeit einen Populationsaustausch zu erreichen. Zu diesem Zweck wurde ein einfaches populationsgenetisches Modell gewählt, das die prozentualen Anteile des Genotyps als Funktion der Fitness und der relativen FreisetzungsgroÙe von Gene Drive Organismen (GDOs) liefert. Modelle mit ähnlichem Ansatz wurden auch von Gould et al. (2008); Ward et al. (2011) und Dhole et al. (2018) in der Literatur beschrieben.

Als Grundlage verwendet das differenzgleichungs-basierte, deterministische Modell Vererbungsschemata in einer hypothetischen Population von relativer GröÙe. Daher ist es in diesem Modell nicht möglich, eine Suppression oder Ausrottung der Population zu erreichen. Alle

genotypischen Subpopulationen werden als relative Prozentsätze der Gesamtpopulation betrachtet. Two-locus Underdominance, Medea, ein CRISPR/Cas-Gene Drive einschließlich Resistenz-Allelbildung, Killer-Rescue und ein Y-linked X-Shredder wurden für einen quantitativen Vergleich ihrer Invasivität ausgewählt. Als positive und negative Kontrollen wurde die Ausbreitung zweier verschiedener Transgene berechnet, denen die GD-spezifische Funktionalität der Super-Mendelschen-Vererbung fehlte: a) Freisetzung von Insektenweibchen, die ein dominantes letales Gen tragen (fsRIDL, Fu et al., 2010) und b) ein Transgen welches einen Fitnessgewinn vermittelt, z.B. eine Pestizidresistenz.

Die durch Gene Drives hervorgerufenen Änderungen in der Populationszusammensetzung können für verschiedene Generationen nach Freisetzungen in allen Varianten von Freisetzungsgröße und Fitnessseinbußen der Gene-Drive Träger als Querschnitt dargestellt werden. Dabei werden für jeden Datenpunkt drei Szenarien farblich unterschieden: a) Die GDOs haben sich in der Population durchgesetzt (rot); b) der Wildtyp konnte sich durchsetzen (blau); oder c) sowohl GDOs als auch Wildtypen kommen in der Population vor (grau). In der Folge können dann die Anzahl der Datenpunkte nach Szenario gegen einander verrechnet werden (rot/blau). Wird dieses Verhältnis gegen die Generationen aufgetragen, zeigt sich für alle Gene Drive-Techniken ein asymptotischer Verlauf. Wird die jeweilige horizontale Tangente einer jeden Technik bestimmt, ergibt sich für die Invasivität, dass CRISPR/Cas-Gene Drives am invasivsten sind, mit großem Abstand gefolgt von Medea, anschließend dem Y-linked X-Shredder, dicht gefolgt von Two-Locus-Underdominance und weit dahinter Killer-Rescue. Dieses Modell wurde zusammen mit der Technikcharakterisierung in Frieß et al (2019) publiziert.

Stochastisches Modell einer Olivenfliegenpopulation mit Gene Drive und Bottlenecks

Ein stochastisches Modell wurde entwickelt, um allgemeine ökologische Fragen für eine Modellpopulation von Olivenfruchtfliegen in einem abgeschlossenen System zu bewerten. Bei der in der wissenschaftlichen Literatur diskutierten Freisetzung von Gene Drives werden Aspekte der artenspezifischen Populationsdynamik häufig nicht mit abgebildet. Ein Hauptziel dieses Modells war es daher, die Bedeutung der artenspezifischen Populationsdynamik für die Verbreitung von Gene Drives hervorzuheben. Dafür stellen die regelmäßig im Winter auftretenden Populationsengpässe (Bottlenecks) in der Phänologie von Olivenfliegen eine interessante Forschungsfrage dar. Daher wurde die Frage: „Wie wirken sich häufige Bottlenecks der Population auf die Ausbreitung des Gene Drives in der natürlichen Population aus?“ mit diesem stochastischen Ansatz bearbeitet.

Das Modell wurde in der auf statistische Auswertungen spezialisierten Programmiersprache „R“ mit den Paketen RLab und LaPlaces Demon Library programmiert. Es wurde entwickelt, um die Größe und demografischen Merkmale der Wildtyp-Population und der Gene Drive-Population in verschiedenen Rechenzeitschritten darzustellen. Stochastische Formulierungen werden zur Simulation der Paarung und Vererbung sowie zur Geschlechtsbestimmung eingesetzt. Die Ausgangspopulation besteht aus einer bestimmten Anzahl von Männchen und Weibchen des Wildtyps sowie von Männchen, die einen Gene Drive tragen. Das Modell geht von einem bestimmten Prozentsatz an Paaren für die Paarung aus, die für jedes Paarungsereignis mithilfe einer Bernoulli-Verteilung ausgewählt werden. Es wurden zufällige Paarung und Monogamie angenommen. Die Größe der Folgegeneration wird anhand der logistischen Populationswachstumsfunktion berechnet.

Für dieses Modell wurde eine Gene Drive-Technik angenommen, die einem CRISPR/Cas-basierten Gene Drive ähnelt, der ein spezifisch für Weibchen tödliches Gen trägt, ähnlich wie bei der fsRIDL-Technologie (Thomas et al., 2000). Es wurde daher angenommen, dass 99% der Nachkommen, die aus einer Verpaarung eines Wildtyps und eines GDOs resultieren, ebenfalls GDOs sind, was einer Konversionsrate entspricht, ähnlich der von DiCarlo et al., (2015) berichteten. Außerdem wird angenommen, dass diese Nachkommen, wenn sie weiblich sind, nicht lebensfähig sind und im Larvenstadium sterben. Es wurde angenommen, dass nach jeder sechsten Generation ein Winterbottleneck stattfindet, wodurch 98% der Population unabhängig von der genetischen Konstitution sterben.

Es wurden zwei verschiedene Simulationsszenarien umgesetzt, eines mit regelmäßig auftretenden Bottlenecks und als Kontrolle eines ohne. In beiden Szenarien wurde von einer ursprünglichen Wildpopulation von 200.000 Wildtyp-Olivenfliegen ausgegangen. Insgesamt wurden 400.000 GDOs (alles Männchen) freigesetzt. Es wurden zehn Replikationssimulationläufe durchgeführt, die jeweils 24 Generationen umfassen.

Ohne das Auftreten eines Bottlenecks führt die Freisetzung von GDOs im Verlauf der ersten elf simulierten Generationen zu einer konstanten Verringerung der Populationsdichte. Danach erholt sich die Population und wächst von Generation zu Generation. Bei zusätzlichem Auftreten eines Bottlenecks nach sechs Generationen verringert sich die Anzahl der Fliegen noch weiter. Obwohl nach dem ersten Bottleneck GDOs einen größeren Anteil der Gesamtpopulation ausmachen, dominieren Wildtypen nach dem zweiten und dritten Bottleneck. Einzelne Modellläufe geben sehr unterschiedliche Ergebnisse aus. In einigen Fällen stirbt die Population aus, in anderen Fällen erholt sich mit unterschiedlichen Raten wieder.

Diese Ergebnisse zeigen, dass das Auftreten von Populationsengpässen die Vorhersagbarkeit der Auswirkungen einer Gene Drive-Freisetzung auf natürliche Olivenfruchtfliegenpopulationen verringert. Daher wird die Berücksichtigung ökologischer Eigenschaften auf populationsbiologischer Ebene für eine umfassende Risikoabschätzung vor der Freisetzung genetisch veränderter Organismen in Wildhabitats als dringend notwendig angesehen.

Differentialgleichungsbasierte Modellierung einer Olivenfliegenpopulation mit einem Gene Drive

In der Populationsökologie werden häufig Differentialgleichungen verwendet. Sie können als Standard für die Untersuchung räumlich homogener Bedingungen betrachtet werden, bei denen die Berechnung nicht überlappender Generationen nicht anwendbar ist. Für diesen deterministischen Ansatz wurden folgende Annahmen getroffen: Die Population wächst exponentiell bis zu einer umweltbedingten Kapazitätsgrenze. Ein proportionaler Anteil der Population stirbt entsprechend einer exponentiellen Abnahme. Das Geschlechterverhältnis der Wildtyp-Population mit 1: 1 angenommen. Ferner wird angenommen, dass der Gene Drive, ähnlich wie im stochastischen Modell, an alle Nachkommen weitergegeben wird, solange einer der Paarungspartner den Gene Drive trägt und der Gene Drive weibliche Letalität verursacht. Weiterhin wird ein Fitnessfaktor (FF) angenommen und über verschiedene Simulationsläufe variiert. Dies führt auf folgende Gleichungen

$$\text{Wildtyp} \quad \frac{dW}{dt} = r * W * \frac{0.5 W}{\frac{1}{2}W + Mg} * \frac{K - (W + Mg)}{K} - mf * FF * W$$

Männchen mit Gene Drive
$$\frac{dMg}{dt} = r * W * \frac{Mg}{\frac{1}{2}W+Mg} * \frac{K-(W+Mg)}{K} - mf * Mg$$

Mit der Beispielsparametrisierung $r = 0,5$; $K = 2000$; $mf = 0,1$; $0,1 < FF < 0,9$ (mit Kippunkt bei 0,5)

Während der Simulationsläufe, bei denen nicht nur der FF, sondern auch die anfänglichen Populationswerte der Wildtypen und Gene Drive-Männchen variiert wurden, konnte ein interessantes Phänomen beobachtet werden. Es scheint, dass es Isoklinen gibt, die je nach FF-Wert variieren. Entlang dieser Isoklinen entwickelt sich die Populationsdynamik entweder zum Aussterben oder zur Persistenz des Wildtyps, sofern der FF nicht 0,5 beträgt. In diesem Fall wird ein Zustand marginaler Stabilität erreicht (Abbildung 28). Dies veranschaulicht wie wichtig die durch Transgene verursachten Fitnessseinbußen beim Ausgang einer Gene Drive-Anwendung sein können.

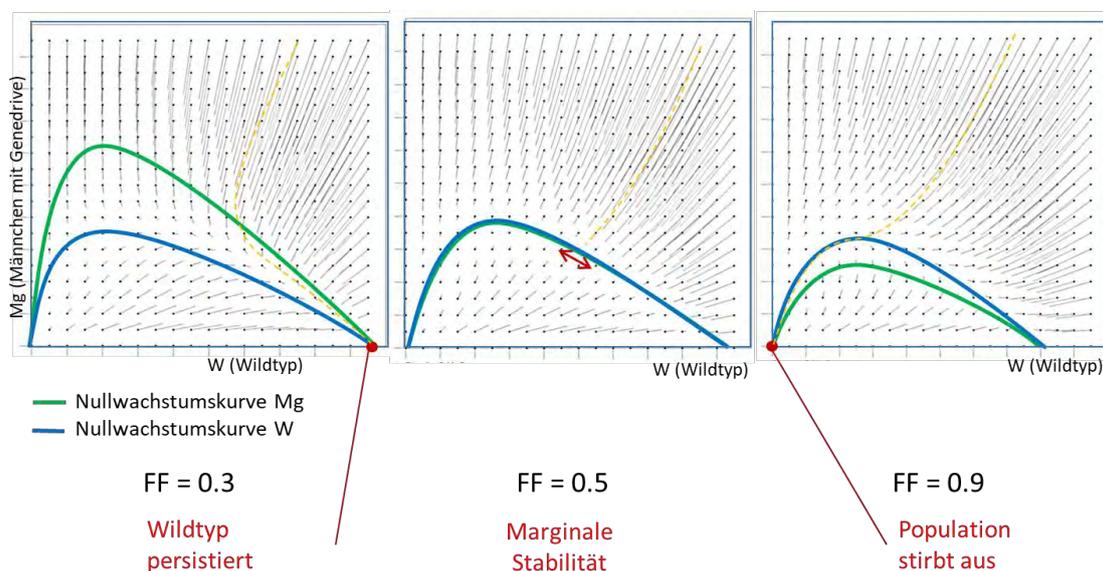


Abb. 28: Richtungsfelder mit Auftragung der Gene Drive Träger (Mg) über der Wildpopulation (W). Bei $FF < 0,5$ nähert sich die Zahl der Gene Drive Träger mit der Zeit Null, bei $FF > 0,5$ nähert sich die Wildpopulation und die Gene Drive Träger Null. Bei $FF = 0,5$ ergibt sich eine marginale Stabilität.

Individuen-basiertes Modell einer Olivenfliegenpopulation mit Gene Drive

Individuen-basierte Modelle (IBM) repräsentieren Aktivität, Interaktion und Zustände einzelner Organismen als Datenstrukturen in einer Simulation. In den meisten Anwendungen sind sie räumlich explizit und berücksichtigen Umweltstrukturen und zeitliche Variabilität von Umweltzuständen. Daher eignet sich der Ansatz zur Analyse des Beitrags einzelner Aspekte und Komponenten des räumlichen Kontexts sowie des Verhaltens und Zustands von Organismen zu bestimmten Ergebnissen auf höheren Integrationsebenen (z. B. Populationsebene), die aus einer Aggregation einzelner Aktivitäten resultieren. Insbesondere können IBMs ein tieferes und detaillierteres Verständnis der Bedingungen für spezifische populationsdynamische Phänomene ermöglichen (Breckling et al., 2006).

Da die möglichen Freisetzung von SPAGE in natürlichen Populationen qualitativ neue Fragen für die Risikobewertung aufwerfen, war es sinnvoll, die Nützlichkeit des Ansatzes auch im Zusammenhang mit genetischen Aspekten zu demonstrieren. Daher wurde eine prototypische IBM-Struktur in Bezug auf die Olivenfliegen-Fallstudie entworfen.

Das Modell wurde in SIMULA (Dahl et al., 1970; Kirkerud, 1989) geschrieben und mit dem CIM-Precompiler (SIMULA-to-C) kompiliert (<https://www.gnu.org/software/cim/>). Die ausführbare Datei wurde auf einem Lenovo ThinkPad Personal Computer unter SUSE Linux ausgeführt. Die Grafikausgabe wurde mit GRPS als externe Klasse generiert.

Da jedes Individuum und sein spezifischer Zustand dargestellt werden, können sowohl räumliche Strukturen als auch die zeitliche Entwicklung der Population visualisiert werden. Die Simulation wurde mit jeweils zwölf Wildtyp-Weibchen, Wildtyp-Männchen und Gene Drive-Männchen gestartet. Sie befanden sich in einem teilweise überlappenden Bereich in direkter Wechselwirkungsentfernung. Da zufällige Bewegungsabläufe den Ausbreitungsprozess im gesamten Simulationsbereich beeinflussen, sind die Ergebnisse der einzelnen Modellläufe eindeutig. In Bezug auf die Wahrscheinlichkeit können jedoch typische Entwicklungstrends identifiziert werden. Das Wiederholen identischer Modellläufe mit dem einzigen Unterschied im Startwert für den Zufallsgenerator kann zu qualitativ unterschiedlichen Ergebnissen einzelner Modelldurchläufe führen. Zufallszahlen werden verwendet, um Koordinaten einzelner Bewegungsschritte zu bestimmen, die die aktuelle Position und Mortalitätsereignisse gemäß temperaturabhängigen Bedingungen umgeben. Die vorläufigen Simulationsergebnisse zeigen (Abbildung 29), dass es wichtig ist, die heterogene Struktur des Antwortraums zu untersuchen. Die statistische Auswertung wäre ein weiterer Schritt, um die Häufigkeit von Ergebnistypen in einer größeren Anzahl von Modellwiederholungen zu ermitteln.

Modellstudien mit der aktuellen Implementierung haben gezeigt, dass die Spezifikation entscheidend dazu beiträgt, wie ausgeprägt die Populationsengpässe sind. Wenn Phasen mit außergewöhnlich niedrigen oder hohen Temperaturen in ihrem Ausmaß variieren, würde dies der Populationsentwicklung eine weitere signifikante Dimension der Unsicherheit hinzufügen. Wir schlagen vor, IBMs zu verwenden, um insbesondere zu analysieren, wie Verhaltensaspekte und räumliche Heterogenitäten zu Ausbreitungs- und Persistenzprozessen beitragen und wie die Wahrscheinlichkeitsstruktur des Antwortraums verstanden werden kann.

Abb. 29: Drei verschiedene Testläufe des individuenbasierten Modells mit jeweils identischer Parametrisierung, aber unterschiedlichen Startwerten für den Zufallsgenerator. Jeder Modelllauf führt zu einem anderen Ergebnis. Dies zeigt zu erwartende Variabilität möglicher Populationsentwicklungen.

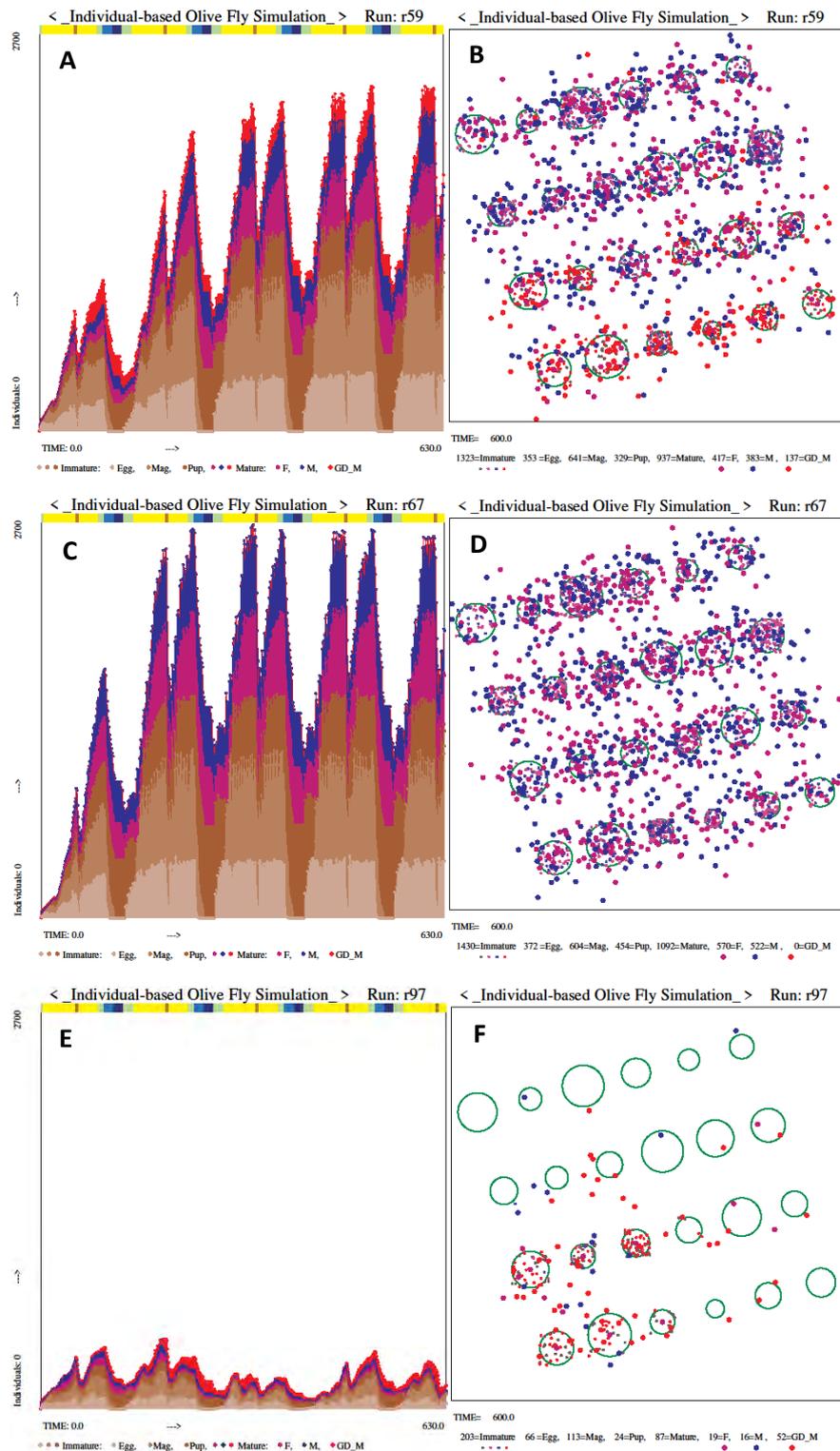
Linke Spalte (A, C, E): Populationsentwicklung über der Zeit. Unterhalb der Titelzeile ist ein Balken mit Temperaturverläufen dargestellt (gelb/rot: warm; grün/blau: kalt). Farbcodierung: Brauntöne: Unreife Stadien (Eier, Maden, Puppen), Lila: Weibchen, Blau: Männchen, rot: Männchen mit Gene Drive.

Rechte Spalte (B, D und F): räumliche Verteilung der Population im letzten simulierten Zeitschritt. Farbcodierung wie in der linken Spalte; kleine Punkte: Unreife Stadien, Größere Punkte: adulte Stadien. Grüne Kreise: Position von Olivenbäumen.

A und B: Simulationslauf mit 59 als Start der Zufallszahlenerzeugung: Männchen mit Gene Drive dominieren in einem Teil des Areals, während der Wildtyp im gesamten zur Verfügung stehenden Raum verbreitet ist.

C und D: Simulationslauf mit 67 als Start der Zufallszahlenerzeugung: Gene Drive Männchen sterben aus, die Wildtyp-Population verbreitet sich über das gesamte simulierte Gebiet.

E und F: Simulationslauf mit 97 als Start des Zufallsgenerators: Gene Drive Männchen limitieren die Ausbreitung der Population. Die Populationsdichte bleibt insgesamt auf niedrigem Niveau.



Schlussfolgerung

Die vorgestellten Modelle geben Einblick in verschiedene Aspekte von Gene Drives und Populationsdynamiken. Es ist jedoch wichtig anzumerken, dass jedes Modell immer eine Vereinfachung von ansonsten hochkomplexen Prozessen darstellt. Daher ist die Anwendbarkeit eines Modells auf das reale Leben sehr begrenzt. Jedes Modell hat seine eigenen Schwerpunkte, während es andere Faktoren, die in der Realität einen wichtigen Einfluss auf den beobachteten Prozess haben könnten, sogar völlig außen vorlässt. Obwohl Modelle verschiedene Analysen erleichtern können, sind sie stark abhängig von dem, was in sie eingepflegt wurde. Somit wurden bereits auftauchende Eigenschaften des Modells in den Modellannahmen impliziert. Aus diesem Grund haben wir uns nicht nur auf einen Modellansatz konzentriert, sondern haben versucht, das Thema von verschiedenen Seiten anzugehen, um einerseits eine breitere Übersicht über das große Ganze des Themenkomplexes zu erhalten und gleichzeitig einen tieferen Einblick in einige seiner wichtigsten Teilaspekte zu erlangen.

Modelle erlauben Einblicke in komplexe dynamische Prozesse und helfen außerdem, auftauchende Eigenschaften zu entdecken, die ansonsten unbekannt geblieben wären. Insbesondere im Zusammenhang mit der Freisetzung von Gene Drives, die unvorhersehbare Folgen haben können, ist es wichtig, mögliche Gefahren und schädliche ökologische Auswirkungen auf ein Ökosystem zu ermitteln, bevor Tests in der Praxis durchgeführt werden. Hierbei werden in der Zukunft Simulationen und Modellierungsansätze eine entscheidende Rolle spielen.

Literatur

- Akbari, O.S., Chen, C.-H., Marshall, J.M., Huang, H., Antoshechkin, I., Hay, B.A., 2014. Novel synthetic Medea selfish genetic elements drive population replacement in drosophila, and a theoretical exploration of Medea-dependent population suppression. *ACS Synth Biol.* 3, 015–928.
- Akbari, O.S., Matzen, K.D., Marshall, J.M., Huang, H., Ward, C.M., Hay, B.A., 2013. A synthetic gene drive system for local, reversible modification and suppression of insect populations. *Curr. Biol.* 23, 671–677. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.02.059>
- Bocaccio, L., Petacchi, R., 2009. Landscape effects on the complex of *Bactrocera oleae* parasitoids and implications for conservation biological control. *BioControl* 54, 607–616.
- Breckling, B., Middelhoff, U., Reuter, H., 2006. Individual-based models as tools for ecological theory and application: Understanding the emergence of organisational properties in ecological systems. *Ecol. Model.* 194, 102–113. <https://doi.org/10.1016/j.ecolmodel.2005.10.005>
- Buchman, A., Marshall, J.M., Ostrovski, D., Yang, T., Akbari, O.S., 2018. Synthetically engineered Medea gene drive system in the worldwide crop pest *Drosophila suzukii*. *PNAS* 115, 4725–4730.
- Burt, A., Coulibaly, M., Crisanti, A., Diabate, A., Kayondo, J.K., 2018. Gene Drive to reduce Malaria Transmission in Sub-Saharan Africa. *J. Responsible Innov.* 5, S66–S80. <https://doi.org/10.1080/23299460.2017.1419410>
- Comins, H.N., Fletcher, B.S., 1988. Simulation of fruit fly population dynamics, with particular reference to the olive fruit fly, *Dacus oleae*. *Ecol. Model.* 40, 213–231.
- Daane, K.M., Johnson, M.W., 2010. Olive Fruit Fly: Managing an Ancient Pest in Modern Times. *Annu. Rev. Entomol.* 55, 151–169. <https://doi.org/10.1146/annurev.ento.54.110807.090553>
- Dahl, O.-J., Myrhaug, B., Nygaard, K., 1970. Norwegian Computer Center. SIMULA Common Base.
- Dhole, S., Vella, M.R., Lloyd, A.L., Gould, F., 2018. Invasion and migration of spatially self-limiting gene drives: A comparative analysis. *Evol. Appl.* 11, 794–808. <https://doi.org/10.1111/eva.12583>
- Esvelt, K.M., Smidler, A.L., Catteruccia, F., Church, G.M., 2014. Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. *Elife* 3. <https://doi.org/10.7554/eLife.03401>
- Fischer, L., 2018. Wer die Mücken auslöscht, ist auch Malaria los. *Zeit Online - Wissen*.
- Frieß, J.L., von Gleich, A., Giese, B., 2019. Gene drives as a new quality in GMO releases—a comparative technology characterization. *PeerJ*, 7, e6793, <https://doi.org/10.7717/peerj.6793>
- Fu, G., Lees, R.S., Nimmo, D., Aw, D., Jin, L., Gray, P., Berendonk, T.U., White-Cooper, H., Scaife, S., Phuc, H.K., Marinotti, O., Jasinskiene, N., James, A.A., Alphey, L., 2010. Female-specific flightless phenotype for mosquito control. *PNAS* 107, 4550–4554. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000251107>
- Galizi, R., Doyle, L.A., Menichelli, M., Bernardini, F., Deredec, A., Burt, A., Windbichler, N., Crisanti, A., 2014. A synthetic sex ratio distortion system for the control of the human Malaria mosquito. *Nat. Commun.* 5, 3977. <https://doi.org/1038/ncomms4977>
- Genç, H., Nation, J.L., 2008. Maintaining *Bactrocera oleae* (Gmelin.) (Diptera: Tephritidae) colony on its natural host in the laboratory. *J. Pest Sci.* 81, 167–174. <https://doi.org/10.1007/s10340-008-0203-3>
- Gould, F., Huang, Y., Legros, M., Lloyd, A.L., 2008. A Killer–Rescue system for self-limiting gene drive of anti-pathogen constructs. *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.* 275, 2823–2829. <https://doi.org/10.1098/rspb.2008.0846>
- Hammond, A., Galizi, R., Kyrou, K., Simoni, A., Sinicalchi, C., Katsanos, D., Gribble, M., Baker, D., Marois, E., Russell, S., Burt, A., Windbichler, N., Crisanti, A., Nolan, T., 2016. A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector *Anopheles gambiae*. *Nat. Biotechnol.* 34, 78–85. <https://doi.org/10.1038/nbt.3439>
- Kirkerud, B., 1989. Object-oriented programming with SIMULA, International computer science series. Addison-Wesley Pub. Co, Wokingham, England ; Reading, Mass.

- Knipling, E.F., 1955. Possibilities of Insect Control or Eradication Through the Use of Sexually Sterile Males. *J. Econ. Entomol.* 48, 459–462. <https://doi.org/10.1093/jee/48.4.459>
- Kokkari, A.I., Pliakou, O.D., Floros, G.D., Kouloussis, N.A., D.S. Koveos, 2017. Effect of fruit volatiles and light intensity on the reproduction of *Bactrocera (Dacus) oleae*. *J. Appl. Entomol.* 141. <https://doi.org/10.1111/jen.12389>
- Montiel Bueno, A., Jones, O., 2002. Alternative methods for controlling the olive fly, *Bactrocera oleae*, involving semiochemicals. *Int. Organ. Biol. Integr. Control Noxious Anim. Plants West Palaearct. Reg. Sect. IOBCWPRS Bull.* 25, 1–11.
- Nardi, F., Carapelli, A., Dallai, R., Roderick, G.K., 2005. Population structure and colonization history of the olive fly, *Bactrocera oleae* (Diptera, Tephritidae). *Mol. Ecol.* 14, 2729–2738. <https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.2005.02610.x>
- Pontikakos, C.M., Tsiligiridis, T.A., Drougka, M.E., 2010. Location-aware system for olive fruit fly spray control. *Comput. Electron. Agric.* 70, 355–368.
- Reeves, R.G., Bryk, J., Altrock, P.M., Denton, J.A., Reed, F.A., 2014. First Steps towards Underdominant Genetic Transformation of Insect Populations. *PLOS ONE* 9, e97557 1-9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097557>
- Sánchez-Ramos, I., Fernández, C.E., González-Núñez, M., Pascual, S., 2013. Laboratory tests of insect growth regulators as bait sprays for the control of the olive fruit fly, *Bactrocera oleae* (Diptera: Tephritidae). *Pest Manag. Sci* 69, 520–526. <https://doi.org/10.1002/ps.3403>
- Sharaf, N.S., 1980. Life history of the olive fruit fly, *Dacus oleae* Gmel. (Diptera: Tephritidae), and its damage to olive fruits in Tripolitania. *J. Appl. Entomol.* 89, 390–400. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0418.1980.tb03480.x>
- Thomas, J., 2016. The National Academies Gene Drive Study has Ignored Important and Obvious Issues. *The Guardian* online Article <https://www.theguardian.com/science/political-science/2016/jun/09/the-national-academies-gene-drive-study-has-ignored-important-and-obvious-issues> last accessed 7 August, 2017.
- Tsiropoulos, G.J., 1972. Storage Temperatures of Eggs and Pupae of the Olive Fruit Fly. *J. Econ. Entomol.* 65, 100–102. <https://doi.org/10.1093/jee/65.1.100>
- Tsitsipis, J.A., 1980. Effect of Constant Temperatures on Larval and Pupal Development of Olive Fruit Flies Reared on Artificial Diet. *Environ. Entomol.* 9, 764–768.
- Voulgaris, S., Stefanidakis, M., Floros, A., Avlonitis, M., 2013. Stochastic modeling and simulation of olive fruit fly outbreaks. *Procedia Technol.* 8, 580–586.
- Ward, C.M., Su, J.T., Huang, Y., Lloyd, A.L., Gould, F., Hay, B.A., 2011. Medea selfish genetic elements as tools for altering traits of wild populations: a theoretical analysis. *Evolution* 65, 1149–1162. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2010.01186.x>



8. Sicherheitsstrategien und alternative Ansätze der Populationskontrolle

Bernd Giese, Arnim von Gleich und Johannes L. Frieß

Gene Drives eröffnen im Vergleich zu den bisherigen Ansätzen der Gentechnik eine beispiellose Reichweite in Raum und Zeit und werden deshalb als ein sehr effektives Mittel zur Beeinflussung von Populationen im Freiland angesehen. In der Diskussion über ihre potenziellen Anwendungen wurde jedoch bereits früh auf Besorgnisgründe hingewiesen (National Academies of Sciences 2016; Oye et al. 2014; Esvelt und Gemmell 2017; Ledford 2016). Bisherige Freisetzungen von GVO sind auf eine begrenzte Anzahl von gentechnisch veränderten Organismen (meist Pflanzen), einen begrenzten Zeitraum und ein begrenztes Gebiet mit einer mehr oder weniger gesicherten Separation gegenüber möglichen Kreuzungspartnern beschränkt, um einen vertikalen Gentransfer an Folgegenerationen oder einen horizontalen Gentransfer zu verwandten bzw. zu anderen Arten zu verhindern. Bei Gene Drives wird jedoch ein hocheffektiver vertikaler Gentransfer zum Ziel der GVO-Anwendung. Als Funktion von Gefährdung und Exposition können Risiken im Zusammenhang mit Gene Drives aus ihrer Verbreitung sowie einer gefährdenden Eigenschaft entstehen, die durch den Drive ausgelöst oder verbreitet wird. Für ein entsprechendes Risikomanagement stehen drei Hauptoptionen zur Verfügung:

1. Eine Verringerung der Exposition durch Strategien der Eindämmung,
2. Eine Substitution durch sozio-technische Alternativen, die vergleichbare Funktionen in Kombination mit geringeren Expositions- und Gefährdungspotenzialen erfüllen sowie
3. Die Integration verantwortungsbewusster Forschung und Innovation in die technologische Entwicklung. Damit sollen von Anfang an risikoarme Entwicklungspfade erarbeitet und Entwicklungspfade vermieden werden, die mit potenziell nicht revidierbaren Konsequenzen verbunden wären.

In diesem Kapitel konzentrieren wir uns auf die erste und vor allem auf die letztgenannte Option und vergleichen verschiedene Arten technischer Sicherheitsstrategien für Gene Drives sowie alternative Ansätze zur Populationskontrolle, die möglicherweise ein geringeres Risikopotenzial mit sich bringen. Sicherheitsstrategien für Gene Drive-Freisetzungen können auf Gene Drive-Modifikationen beruhen und/oder auf zusätzliche Freisetzungen angewiesen sein. Alternative Ansätze könnten Transgene anstelle von Gene Drives nutzen oder auf natürlich vorkommende Mutationen bzw. parasitäre Infektionen zurückgreifen, die ebenfalls eine Populationskontrolle ermöglichen.

Expositions- und Gefährdungspotentiale freigesetzter Gene Drive-tragender Organismen (GDO) ergeben sich aus dem Charakter der eingesetzten Techniken, aus der Vulnerabilität der betroffenen Ökosysteme sowie aus den spezifischen Zielen und Kontexten ihrer Anwendung, wie beispielsweise der Eindämmung von Krankheitserregern oder der Bekämpfung invasiver Arten. Unzureichende Kenntnisse über Wechselwirkungen, die eine spezifische Gefährdung mit sich bringen, behindern bei Gene Drives derzeit eine genaue Charakterisierung ihres Gefährdungspotentials. Letzteres ist auch stark determiniert durch den Einsatzzweck bzw. die spezifische ‚load‘ der Gene Drives. Angesichts der noch unbekanntem Einsatzziele und –kontexte von angestrebten Freisetzungen von GDO ist es deshalb sinnvoll, Risikominderungsstrategien zunächst auf die Minderung und Kontrolle des Expositionspotenzials auszurichten. Da eine hohe Exposition die Möglichkeit unvorhergesehener Interaktionen in der Umwelt extrem erhöht und somit die Unkenntnis über mögliche Nebenwirkungen vergrößert, kann durch eine Minderung des Expositionspotenzials auch die Wahrscheinlichkeit von

Gefährdungen reduziert werden⁸. Die Konzentration auf expositionsrelevante Qualitäten bietet Optionen zur Begrenzung oder sogar zur Verringerung des Expositionspotentials von Gene Drives.

Das *Expositionspotenzial* von Gene Drives wird durch Faktoren bestimmt, die sich auf ihre a) räumliche und b) zeitliche Ausbreitungsfähigkeit beziehen, wie z. B. Mobilität, Lebenserwartung, Vererbungswahrscheinlichkeit, Anzahl der Nachkommen, Stabilität der Gene Drives gegenüber inaktivierenden Mutationen, Einfluss der Gene Drives auf die Fitness der Zielarten, Wahrscheinlichkeit einer Kreuzung mit nahe verwandten Arten, Häufigkeit der notwendigen Freisetzungen sowie die jeweilige Anzahl der freigelassenen GDOs, die regionale Verteilung der Zielpopulation und die Stärke der Verbindungen zwischen ihren Subpopulationen.

Das Expositionspotenzial gegenüber GDOs, die in Laboren verwendet werden, kann durch einen geeigneten räumlichen Einschluss innerhalb von überwachten Behältern mit speziellen Schleusen verringert werden. In den Veröffentlichungen von Akbari et al. (2015b) und Benedict et al. (2008) wird ein Überblick über solche *extrinsischen* Isolationsstrategien gegeben. In diesem Zusammenhang sollte auch die Möglichkeit der ökologischen Isolation genannt werden: Während zumeist physische Barrieren für die extrinsische Isolation charakteristisch sind, kann die ökologische Isolation als eine besondere Form dieser Isolierung angesehen werden, bei der die räumliche Trennung als Barriere dient. In der geografischen Region, in der die Laborexperimente durchgeführt werden bzw. in der die GDOs freigesetzt werden, dürfen dann keine Wildtyppopulationen der Zielarten oder wilde kreuzbare Verwandte vorkommen und die Bedingungen für eine Besiedlung des Gebiets dürfen nicht gegeben sein. Im Hinblick auf die Sicherheit von Laborexperimenten mit GDO wird die ökologische Isolation durch Umgebungsbedingungen (wie die Temperatur) unterstützt, die für die jeweiligen GDO-Arten nicht günstig sind. Die ökologische Isolation ist jedoch eine Option mit eingeschränkter Zuverlässigkeit, da GDOs zusammen mit anderen Gütern absichtlich oder unabsichtlich in Schiffen, Autos oder Flugzeugen in andere Regionen transportiert werden können und überdies die Gefahr besteht, dass einige Organismen auch in als ungünstig angenommenes Klima überleben (Min et al., 2017c).

Neben *extrinsischen* Isolationsstrategien kann die Laborsicherheit durch geeignete *intrinsische* Isolationsmechanismen, die allein auf spezifischen Eigenschaften der GDOs basieren, verbessert werden. Die GDOs sind dann beispielsweise abhängig von synthetischen Substanzen oder Umgebungsbedingungen wie einer bestimmten Temperatur, die nur im Labor gegeben sind. Die Möglichkeiten der intrinsischen Isolation sind darüber hinaus für freigesetzte GDOs von zentraler Bedeutung und werden deshalb im Folgenden näher erläutert.

Die intrinsische Isolation

Die intrinsische Isolation eines GDO beruht entweder auf der reproduktiven Inkompatibilität der Zielart mit Wildtypstämmen und verwandten Arten oder ist auf die spezifischen Eigenschaften eines Gene Drives, wie z.B. die Art der Zielsequenz bei HEG-basierten Gene Drives (siehe Kapitel 2: „CRISPR/Cas Gene Drive“, S. 18) zurückzuführen. Dementsprechend unterscheiden Min et al. zwischen der reproduktiven und der molekularen Isolation als Varianten der intrinsischen Isolation (Min et al., 2017c, p. 55).

Für im Labor verwendete GDOs steht eine Reihe von speziellen Optionen zur Verfügung, die bereits als Sicherheitsmaßnahmen für die Kultivierung von GVO verwendet wurden. Für Anwendungen in

⁸ Dies ist eine Erkenntnis, die sich aus den Erfahrungen mit der Freisetzung persistenter synthetischer Chemikalien in die Umwelt wie z. B. FCKW und Persistent Organic Pollutants (POP) ergab.

Laboreinrichtungen ist es ratsam, Organismen zu verwenden, die außerhalb von speziellen Laborbedingungen nicht lebensfähig sind. Mögliche Strategien beruhen dabei auf folgenden Optionen:

- Abhängigkeit von der Präsenz synthetischer Substanzen, die nur im Labor verfügbar sind (siehe Kapitel 2: „RIDL“, S. 14)
- Ein Selbsttötungsmechanismus, der aktiviert wird, wenn ein bestimmter Stoff fehlt
- Verwendung von Laborstämmen, die keine lebensfähigen Nachkommen mit wilden Artgenossen produzieren können (vgl. Akbari et al. 2015).

Für GDO-Arten, die in die Umwelt freigesetzt werden sollen, müssen neue Sicherheitsstrategien entwickelt werden, da Gene Drives sich zunächst innerhalb einer Population ausbreiten sollen, indem sich die freigesetzten GDOs mit ihren wildlebenden Artgenossen mindestens für einen bestimmten Zeitraum und in einer bestimmten Region paaren. In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Ansätzen zur Begrenzung der Ausbreitung von GDOs vorgeschlagen (Esvelt et al., 2014b; Noble et al., 2016b). Im folgenden Abschnitt werden mögliche Optionen vorgestellt.

Molekulare Modifikationen von Gene Drives als Sicherheitsstrategie

Der „Split-Drive“

Die Idee von sogenannten Split-Drives zur Begrenzung der unkontrollierten Ausbreitung eines GD basiert auf der Trennung der genetischen Komponenten von CRISPR/Cas-basierten Homing-Endonuklease-Gene Drives (HEG-Drives). Zu diesem Zweck können das Endonuklease-Gen und die genetische Information für die „single guide“ RNA (sgRNA) an verschiedenen Orten im Genom lokalisiert sein. Dabei wird nur eines der beiden Gene als Gene Drive vererbt. Wenn zum Beispiel der sgRNA-Code für eine Zielsequenz seiner eigenen Insertionsstelle kodiert, wird nur die Vererbungswahrscheinlichkeit der sgRNA über das natürliche Maß hinaus erhöht. Die Vererbung des Endonuklease-Gens wird dagegen durch die Mendelschen Regeln bestimmt und sollte daher über die folgenden Generationen zu einem Verlust des Cas9-Gens führen und somit auch die Ausbreitung des sgRNA-Gens nach einigen Generationen begrenzen, solange Cas9 keinen Fitnessgewinn bietet (vgl. James E. DiCarlo et al., 2015).

Split-Drives können versagen, wenn durch molekulare Rekombinationsereignisse das Cas9-Gen neben der sgRNA-Sequenz platziert wird. Wenn die Leserahmen intakt sind, wäre das Ergebnis ein vollständiger und daher möglicherweise autonomer GD, der aus den Informationen für die Endonuklease sowie einer sgRNA besteht. Zumindest die nicht beabsichtigte Integration von sgRNA-Sequenzen wurde bereits beobachtet (Li et al., 2017). Eine durch homologe Rekombination ermöglichte Reparatur der nächsten von der sgRNA erkannten Schnittstelle würde dann zum Kopieren von sgRNA- und Endonuclease-Genen führen. Die Wahrscheinlichkeit für ein solches Ereignis ist jedoch gering und kann durch eine geringe Homologie zwischen den Positionen beider Elemente des Split-Drive innerhalb des Genoms weiter reduziert werden (Akbari et al., 2015b). Entwickler von GDs empfehlen außerdem, diese Strategie mit einer zweiten Sicherheitsstrategie zu kombinieren (Akbari et al., 2015b).

Neben einer Trennung innerhalb des Genoms sind auch andere Varianten von Split-Drives denkbar. Zumindest für einige eukaryotische Spezies kann die genetische Information der Endonuklease Cas9 episomal außerhalb des Genoms auf einem extrachromosomalen Plasmid lokalisiert werden (James E. DiCarlo et al., 2015). Eine noch umfassendere Version eines Split-Drives wäre eine Konstellation mit verschiedenen Stämmen, die jeweils Teile der genetischen Information eines Gen-Drives tragen.

Beispielsweise kann das Gen für Cas9 Teil des Genoms eines Hefestammes sein, der mit einem sgRNA-tragenden Hefestamm kreuzbar ist (vgl. Akbari et al., 2015b).

Der “Daisy Chain-Drive”

In einem Daisy Chain-Drive ist eine Anzahl von Gene Drives linear (oder kreisförmig) voneinander abhängig, da jede sgRNA für eine Schnittstelle kodiert, die aus den flankierenden Elementen des nächsten Drive-Elements besteht. Daher kann sich keines der „Kettenglieder“ selbstständig vervielfältigen. Die einzelnen Glieder einer Kette können sich dabei sogar auf verschiedenen Chromosomen befinden. In einer linearen Kette (aus mindestens zwei Elementen) hat das erste Element keinen Vorgänger, der eine Integrationsstelle für dieses Element erkennen könnte. Daher geht das erste Element der Kette vor allen anderen Gliedern durch natürliche Selektion verloren. Die anderen Glieder verschwinden entsprechend, sobald ihnen ein Vorgänger fehlt. In dem von Noble et al. (2016b) vorgeschlagenen Daisy Chain-Drive trägt das letzte Element der Kette das durch den Gene Drive verbreitete funktionelle Gen (Cargo-Gen). Wenn schließlich die letzte sgRNA der Kette verloren geht, wird auch das letzte Element verschwinden, wenn es keinen Fitnessgewinn bringt (Noble et al., 2016b). Seine limitierende Wirkung kann ein Daisy Chain-Drive verlieren, wenn es bei einem der vielen DNA-Schnitte, die für seine Verbreitung notwendig sind, zu einem Rekombinationsereignis kommt, bei dem die genetische Information für die Endonuklease und eine sgRNA innerhalb der Zielsequenz der sgRNA als flankierende Genomsequenzen platziert werden. Damit wäre ein unabhängiger Gene Drive erzeugt.

Um die Wahrscheinlichkeit von Rekombinationsereignissen zu verringern, schlugen Min et al. einen sog. „Daisy Field“-Drive vor (Min et al., 2017b). In diesem System werden mehrere sgRNAs getrennt vom dem Locus codiert, in dem die CRISPR-Nuklease und ein potentielles funktionelles Gen enthalten sind. Alle sgRNAs haben jedoch die gleiche Zielsequenz. Verglichen mit einem Daisy Chain-Drive kommt der Daisy Field-Drive mit nur einem einzigen DNA-Schnitt aus und sollte daher zuverlässiger und weniger anfällig für nicht beabsichtigte Rekombinationsereignisse sein, die einen unabhängigen Gene Drive erzeugen können.

Um die zufällige Erzeugung eines unabhängigen Gene Drives durch Rekombinationsereignisse zu verhindern, bei denen die sgRNA neben die Nuklease platziert würde, sollten die Sequenzen von sgRNA und Nuklease (einschließlich potenzieller Cargo-Gene) keine Sequenzhomologie aufweisen. Min et al. schlagen vor, nicht mehr als 12 Basenpaare Homologie zuzulassen (Min et al., 2017b). Außerdem empfehlen sie, die Nuklease mit einem Abstand von mindestens 100 Kilobasenpaaren von den sgRNA-Wiederholungssequenzen im Genom zu integrieren (Min et al., 2017b).

Der Vollständigkeit halber soll noch der ebenfalls von Min et al. vorgeschlagene „Daisy Quorum-Drive“ erwähnt werden. Dabei handelt es sich um eine Ergänzung des Daisy Chain-Drives, bei der nachträglich, im Anschluss an den Daisy Chain-Drive, Wildtyporganismen oder auch ein Gene Drive zur gezielten Unterdrückung der vorher erzeugten transgenen Organismen freigesetzt werden. Beide Varianten dienen dem Ziel, die Anzahl der zuvor erzeugten transgenen Organismen möglichst stark zu verringern. (Min et al., 2017a).

Begrenzung durch nachträgliche Freisetzungen

Sekundäre Freisetzungen von Organismen, die mit der ursprünglichen Zielspezies kreuzbar sind, wurden schon früh als Methode zur Begrenzung der Ausbreitung von Gene Drives und sogar als Mittel zu ihrer Verdrängung innerhalb der betroffenen Populationen erwähnt. Die vorgeschlagenen Ansätze reichen von der Freisetzung von Wildtyp- oder sterilen Wildtyp-Organismen, die sich jedoch noch mit den GDOs paaren können (Montell zitiert in McFarling, 2017), bis zur Freisetzung von GDOs, die mit einem Gene Drive ausgestattet sind, der die Sequenz des zuerst freigesetzten Gene Drives überschreibt. Mit hoher Wahrscheinlichkeit sind alle diese Ansätze nicht vollkommen zuverlässig, weil sie mindestens das Ausmaß der Ausbreitung des primär freigesetzten Gene Drives erreichen müssen, um ihre Wirkung vollständig zu entfalten. Dazu müssen auch in großen Arealen mit möglicherweise weit verteilten Subpopulationen alle Individuen erreicht werden, um die Möglichkeit eines erneuten Auftretens des ursprünglichen Gene Drives auszuschließen. Eine erneute Ausbreitung auch bei ursprünglich geringen Anzahlen von GDOs kann vor allem bei Gene Drives mit einem niedrigen Schwellenwert (wie beispielsweise CRISPR/Cas-basierten Systemen) nicht ausgeschlossen werden. Solange der Gene Drive nicht von einem hohen Schwellenwert abhängig ist, könnte eine Freisetzung steriler Wildtyporganismen nur seine Ausbreitung verlangsamen.

Begrenzung durch Abhängigkeit

Die Ausbreitung von Gene Drives könnte auch durch verschiedene Arten von Abhängigkeiten eingeschränkt werden. Zu den Faktoren, die ihre Verbreitung beeinflussen können, zählen die Umgebungsbedingungen, die Ausrichtung auf eine spezifische (synthetische) Zielsequenz oder ihre Abhängigkeit von einem (synthetischen) Induktormolekül. Im letzteren Fall wäre der Induktor erforderlich, um die Expression der Endonuklease oder der sgRNA zu induzieren (falls ein CRISPR/Cas-basierter Gene Drive verwendet wird). Als eine entgegengesetzte Strategie zu einem Induktor könnte ein Toxin verwendet werden, das nur bei GDOs wirkt.

Wenn ein HEG-Gene Drive so ausgelegt wird, dass er von einer bestimmten Genomsequenz abhängig ist, könnte die Verbreitung des Gene Drives auf die Unterpopulationen einer Art oder auf zuvor freigesetzte GDOs begrenzt werden. Esvelt et al. bezeichnen die Einschränkung auf Subpopulationen als „Präzisions-Drive“ (vgl. Esvelt and Gemell, 2017; Min et al., 2017c, p. 49). Laut Esvelt et al. könnte es jedoch schwierig sein, einen solchen Gene Drive zu realisieren. Um sicherzustellen, dass der Gene Drive eine Subpopulation vollständig erreicht, muss er dem Auftreten resistenter Allele standhalten. Zu diesem Zweck schlagen Esvelt et al. vor, einen Multiplex-Gene Drive mit mindestens drei Zielorten zu entwickeln. Diese Zielsequenzen müssen dabei innerhalb der für die Subpopulation charakteristischen Genomsequenzen liegen. Zudem müssen diese „natürlichen“ Sequenzen ein Protospacer Adjacent Motif (PAM) enthalten, um für die Anwendung von CRISPR/Cas-Drives geeignet zu sein. (Esvelt and Gemell, 2017).

Diese Hindernisse könnten überwunden werden, wenn der GD nur auf synthetische Sequenzen abzielt, die in gentechnisch veränderten Organismen codiert sind. Als „Synthetic Site Targeting“ wurde dieser Sicherheitsansatz in einem ersten Experiment in Hefen (*Saccharomyces cerevisiae*) getestet (James E. DiCarlo et al., 2015). Ein wesentlicher Vorteil dieses Ansatzes ist die Tatsache, dass abhängig von der Sequenzähnlichkeit mit natürlichen Sequenzen die sgRNA eines HEG-Drives mehrere Mutationen durchlaufen muss, bevor sie eine natürliche Sequenz ‚erkennt‘ und somit die ungewollte Ausbreitung des GD ermöglicht. Um entsprechend vorbereitete Organismen für die Anwendung bei isolierten Populationen (wie z.B. auf Inseln) bereitzustellen, schlugen Min et al. vor, Zielsequenzen für HEG-Gene

Drives zu verwenden, die von einem primär freigesetzten GD innerhalb der Population verbreitet wurden (Min et al., 2017c, p. 49).

Die Idee von Craig Montell ist ein Beispiel für die Abhängigkeit von Umweltbedingungen. Er schlug vor, Moskitos mit einem Selbstzerstörungsmechanismus zu konstruieren, der aktiviert wird, wenn ein Umgebungsparameter, z.B. die Temperatur einen Schwellenwert erreicht (Montell zitiert in McFarling, 2017). Neben der für den Selbstzerstörungsmechanismus notwendigen Vergrößerung der mit dem GD verbreiteten genetischen Information liegt der Hauptnachteil dieses Ansatzes höchstwahrscheinlich in seiner Anfälligkeit für Mutationen im entsprechenden Konstrukt.

Begrenzung durch genetische Instabilität

Experimentelle Tests von CRISPR/Cas-GDs zeigten, dass Resistenzallele die Ausbreitung der GDs deutlich einschränken können. Die Wirkung von Resistenzallelen bei einem CRISPR/Cas-GD wurde erstmals von Hammond et al. im Jahr 2017 ausführlich beschrieben. Nach einem anfänglichen Anstieg des GDO-Anteils in den Mückenpopulationen über weniger als 10 Generationen beobachteten sie einen allmählichen Anstieg des Anteils resistenter Allele innerhalb des experimentellen Zeitrahmens von 25 Generationen (Hammond et al., 2017).

Alternative Ansätze zu synthetischen Gene Drives

Alternative Ansätze zur Populationskontrolle können in gentechnische Optionen wie die Verwendung von Transgenen oder die Mutagenisierung sowie die Nutzung von natürlich vorkommenden Phänomenen mit Auswirkung auf die Populationsdynamik unterteilt werden. Wichtige Beispiele dieser Varianten werden in den nächsten Kapiteln vorgestellt.

Die Freisetzung von Insekten mit einem dominant-letalen Allel (Release of insects carrying a dominant lethal allele, RIDL)

Für den RIDL-Ansatz werden im Labor gezüchtete Organismen, die mit einem dominanten letalen Gen ausgestattet sind, in Massen freigesetzt, um die Anzahl der Nachkommen in einer Wildpopulation zu reduzieren (Thomas et al., 2000). Das dominante letale Gen, das die Entwicklung der Nachkommen unterdrückt, wird dafür zuvor im Labor in die jeweilige Insektenart kloniert. Bei Freisetzungen wird das lethale Gen aktiviert und der Nachwuchs stirbt im zygotischen Larven- oder Puppenstadium. Es können zwei Varianten von RIDL unterschieden werden: Beim Bi-Sex-RIDL-Ansatz sterben die Nachkommen beider Geschlechter vorzeitig (Harris et al., 2011b; Phuc et al., 2007). Bei dem Weibchen-spezifischen RIDL-Ansatz (fsRIDL) sterben nur weibliche Nachkommen (Schliekelman and Gould, 2000; Thomas et al., 2000). Heterozygote Söhne geben das tödliche Gen dann an die Hälfte beider Geschlechter ihrer Nachkommen weiter, von denen die Weibchen sterben. Weibchen-spezifische RIDL-Stämme wurden für *Aedes aegypti* und *Aedes albopictus* entwickelt, wobei Flugunfähigkeit als tödliches Merkmal verwendet wurde (Alphey et al. 2013). Da nur gentechnisch veränderte Männchen freigesetzt werden, gilt der Bi-Sex RIDL-Ansatz als selbstlimitierend, während fsRIDL als selbsterhaltend betrachtet werden kann, wenn auch für eine begrenzte Anzahl von Generationen.

Resistenz durch Transgene

Bisher wurden verschiedene Ansätze zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten veröffentlicht, die von Moskitos übertragen werden, z.B. durch die Expression von Antikörpern gegen den Malariaparasiten oder durch die Expression von RNAi zur Unterdrückung der Arbovirus-Replikation. Die Expression von Transgenen kann jedoch Fitnesskosten mit sich bringen und daher mit einem frühzeitigen Verlust des Transgens einhergehen, bevor signifikante Wirkungen erreicht werden. Zudem kann sich eine Resistenz des Pathogens gegenüber dem Wirkmechanismus des Transgens entwickeln (Alpey et al. 2013).

Populationskontrolle durch Mutagenese: Die Sterile Insekten Technologie (SIT)

Die Sterile Insekten Technologie (SIT) wurde Ende der 1930er Jahre von Bushland und Knipping entwickelt (Knipping, 1955). Seit der Mitte des 20. Jahrhunderts wird sie zur Unterdrückung der Populationen von krankheitsübertragenden Stechmücken oder Schadinsekten wie die mediterrane Fruchtfliege (*Ceratitis capitata*) eingesetzt (Dyck et al., 2005). Die Wirkung von SIT beruht auf der Freisetzung von Massen im Labor gezüchteter steriler Insekten, die um die Paarung mit wilden Artgenossen konkurrieren und im Extremfall zum Zusammenbruch der Zielpopulation führen. Freisetzungen werden dafür über mehrere Generationen hinweg durchgeführt. SIT-Insekten werden durch ionisierende Strahlung oder Chemosterilantien sterilisiert. Seltener sind Ansätze, die auf einer gezielten Genmanipulation beruhen. Die Induktion dominanter letaler Mutationen in den behandelten Spermien führt zum Tod der meisten Eier, die mit diesem Spermia befruchtet werden. Sterile Männchen sind die bevorzugten Kandidaten für Freisetzungen, weil die Freisetzung beider Geschlechter den unterdrückenden Effekt aufgrund der Paarung zwischen den sterilisierten Männchen und den Weibchen zu schwächen scheint und im Falle einer Mückenbekämpfung eine Freisetzung von Weibchen die Wahrscheinlichkeit von Stichen beim Menschen erhöhen würde.

Mithilfe von SIT konnte im südlichen Nordamerika die Neuweltschraubenfliege in den 50er Jahren des vergangenen Jahrhunderts beinahe ausgerottet werden. Sie hatte zu einer starken Dezimierung der Viehbestände geführt. Auch die Mittelmeerfliege wurde mit SIT erfolgreich bekämpft. Bestände der Tsetsefliege sowie von Anophelesmücken konnten reduziert werden und in Sansibar wurde 1997 die Schlafkrankheit durch SIT ausgerottet.

Die Nutzung natürlicher Phänomene zur Populationskontrolle

Die Trojan-Female-Technik (TFT)

Bei einigen Arten (wie z.B. Fruchtfliegen, Samenkäfer, Hasen und sogar Menschen) scheint ein Zusammenhang zwischen der männlichen Fertilität und Mutationen in der mitochondrialen DNA zu bestehen. Diese Mutationen entgehen Selektionsprozessen in der weiblichen Keimbahn, da mitochondriale DNA maternal vererbt wird (Beekman, Dowling und Aanen (2014); Frank und Hurst (1996), zitiert in Wolff et al. (2017)). Diese natürlich vorkommenden Mutationen könnten für die Populationskontrolle über mehrere Generationen genutzt werden. Ein entsprechender Ansatz wird als Trojan Female-Technik bezeichnet (Gemmell et al., 2013). Durch die Verwendung von TFT zur Populationskontrolle können künstliche Genomveränderungen vermieden werden. Dazu müssen weibliche Insekten mit mtDNA-Mutationen ausgewählt werden, die im Hinblick auf die männliche Unfruchtbarkeit hochwirksam sind. In ersten Laborversuchen war der Effekt von TFT jedoch geringer als erwartet (Wolff et al., 2017).

Wolbachia Parasiten und die zytoplasmatische Inkompatibilität

Im Jahre 1967 wurde erstmals beschrieben, dass der bakterielle Endosymbiont *Wolbachia pipientis* die Vererbung infizierter Stechmücken beeinflussen kann, was zur Ausbreitung der Wolbachia-Bakterien in Populationen des Wirts führt (vgl. Macias, Ohm und Rasgon (2017), 4). Aufgrund ihrer zytoplasmatischen Lokalisation werden Rickettsia-Bakterien der Gattung Wolbachia maternal vererbt und infizieren ~ 52% der Arthropoden weltweit (Weinert et al., 2015, p. 3). Wie bei *Drosophila* und *Aedes aegypti* festgestellt worden ist, kann eine Infektion mit Wolbachia-Bakterien die Wirtslebensdauer um etwa die Hälfte reduzieren (Lin et al., 2012). Darüber hinaus können Wolbachia-Infektionen bei Insekten zur Selektion weiblicher Organismen, zur Feminisierung und Parthenogenese führen und auch zytoplasmatische Inkompatibilitäten hervorrufen (Burt, 2014). Zur Populationskontrolle bzw. zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten werden mit Wolbachia zwei Ansätze verfolgt:

1. Eine Infektion von Stechmücken mit bestimmten Stämmen von Wolbachia kann die Anfälligkeit der Insekten für eine Reihe verschiedener Pathogene reduzieren (Alphey et al. 2013; Alphey 2014; Carrington et al. 2018). Der Wolbachia-Stamm wMel blockiert beispielsweise die Entwicklung von Dengue in *Aedes aegypti*.
2. Wenn männliche Moskitos mit bestimmten Wolbachia-Stämmen infiziert sind, ist die Paarung mit Weibchen, die nicht infiziert oder mit bestimmten anderen Wolbachia-Stämmen infiziert sind, aufgrund einer zytoplasmatischen Inkompatibilität von Eiern und Spermien nicht erfolgreich (bidirektionaler Ansatz) (Blagrove et al., 2012; Burt, 2014).

Die Verwendung von Wolbachia-Bakterien zur Populationskontrolle und Krankheitsbekämpfung kann mit einer Reihe von Nachteilen verbunden sein. Zwar wurde ein Dengue-blockierender Effekt bei Wolbachia-infizierten *Aedes aegyptii*-Moskitos beobachtet (Blagrove et al., 2012; Walker et al., 2011). Jedoch könnte eine Infektion mit Wolbachia zu einer Selektion von Viren führen, die in der Mücke einen höheren Titer erreichen (Alphey et al. 2013). Aufgrund des Bedarfs an menschlichem Blut zur Herstellung lebensfähiger Eier könnten wMel-infizierte Stechmücken eine verstärkte Neigung zum Stechen von Menschen entwickeln (Alphey et al. 2013). Evolutionäre Veränderungen können sich auf die Beziehung zwischen dem Parasiten und seinem Wirt auswirken: Die Resistenz von Moskitos gegen Viren wie Dengue als Folge ihrer Immunreaktion gegen Wolbachia könnte durch eine Co-Evolution von Mosquito und Wolbachia-Parasit sowie Virus beeinträchtigt werden (Macias, Ohm, und Rasgon 2017, S. 13).

Schlussfolgerung

Die vorgestellten Strategien, mit denen potenzielle Risiken von GD verringert bzw. umgangen werden könnten, sind entweder immer noch auf Gentechnik angewiesen oder stellen tatsächlich echte Alternativen dar, die ohne künstliche Veränderungen des Genoms auskommen. Selbstverständlich müssen sich auch alle Optionen einer prospektiven, vorsorgeorientierten und vergleichenden Technikbewertung stellen bevor ihr Einsatz in Erwägung gezogen werden kann. Allerdings ist die Wirksamkeit der meisten Ansätze noch nicht erweisen. Und auch eine gezielte Förderung und Entwicklung als risikoarme Alternativen zu Gene Drives hat bisher noch nicht stattgefunden. Die gegenwärtig diskutierten Gestaltungsoptionen für HEG-GDs zielen auf eine Verringerung der Umweltexposition ab. Alle Designvarianten von HEG-GDs mit reduziertem Expositionspotenzial sind jedoch bisher noch als eher unzureichend zu charakterisieren. Es fehlen Versuchsergebnisse in einem Maßstab, der verlässliche Aussagen über ihre Wirksamkeit bei Freisetzungen ermöglicht.

Die nicht-GD basierten Technologien RIDL und insbesondere SIT sind weitaus besser charakterisiert. Sie sind jedoch aufgrund der notwendigen Massenfreisetzungen mit einem hohen Aufwand verbunden. Die Anwendung von natürlich vorkommenden Phänomenen kann die Methode der Wahl darstellen, wenn die Ausbreitung von Transgenen vermieden werden soll oder der Aufwand für SIT als zu hoch erscheint. Für den Einsatz von Wolbachia-Bakterien konnten bereits Erfahrungen mit ersten Freisetzungen gesammelt werden. Nach erfolgreichen Feldversuchen im kleinen Maßstab sind bereits größere Freisetzungen durchgeführt worden (Burt, 2014). Unabhängig von der natürlichen Basis dieses Ansatzes müssen potenzielle Auswirkungen jedoch sorgfältig untersucht werden. Für TFT – einen theoretisch sehr vielversprechenden Ansatz – liegen bisher leider nur einige erste experimentelle Ergebnisse im Labormaßstab vor. Aus diesen Daten kann noch keine Aussage über das Potenzial dieser Technik gemacht werden. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die Eignung von TFT als alternativen Ansatz zur Populationskontrolle bewerten zu können.

Literatur

- Akbari, O.S., Bellen, H.J., Bier, E., Bullock, S.L., Burt, A., Church, G.M., Cook, K.R., Duchek, P., Edwards, O.R., Esvelt, K.M., Gantz, V.M., Golic, K.G., Gratz, S.J., Harrison, M.M., Hayes, K.R., James, A.A., Kaufman, T.C., Knoblich, J., Malik, H.S., Matthews, K.A., O'Connor-Giles, K.M., Parks, A.L., Perrimon, N., Port, F., Russell, S., Ueda, R., Wildonger, J., 2015. Safeguarding gene drive experiments in the laboratory. *Science* 349, 927–929. <https://doi.org/10.1126/science.aac7932>
- Alphey, L., 2014. Genetic control of mosquitoes. *Annual review of entomology* 59, 205–24. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-011613-162002>
- Alphey, L., McKemey, A., Nimmo, D., Neira Oviedo, M., Lacroix, R., Matzen, K., Beech, C., 2013. Genetic control of *Aedes* mosquitoes. *Pathog Glob Health* 107, 170–179. <https://doi.org/10.1179/2047773213Y.0000000095>
- Beekman, M., Dowling, D.K., Aanen, D.K., 2014. The costs of being male: are there sex-specific effects of uniparental mitochondrial inheritance? *Phil. Trans. R. Soc. B* 369, 20130440. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0440>
- Blagrove, M.S.C., Arias-Goeta, C., Failloux, A.-B., Sinkins, S.P., 2012. Wolbachia strain wMel induces cytoplasmic incompatibility and blocks dengue transmission in *Aedes albopictus*. *Proc Natl Acad Sci USA* 109, 255. <https://doi.org/10.1073/pnas.1112021108>
- Burt, A., 2014. Heritable strategies for controlling insect vectors of disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 369, 20130432. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0432>
- Carrington, L.B., Nguyen Tran, B.C., Hoang Le, N.T., Hue Luong, T.T., Thanh Nguyen, T., Thanh Nguyen, P., Vinh Nguyen, C.V., Cam Nguyen, H.T., Truong Vu, T., Thi Vo, L., Thi Le, D., Tuyet Vu, N., Thi Nguyen, G., Quoc Luu, H., Duc Dang, A., Hurst, T.P., O'Neill, S.L., Thuy Tran, V., Hue Kien, D.T., Minh Nguyen, N., Wolbers, M., Wills, B., Simmons, C.P., 2018. Field- and clinically derived estimates of Wolbachia-mediated blocking of dengue virus transmission potential in *Aedes aegypti* mosquitoes. *PNAS* 115, 361–366. <https://doi.org/10.1073/pnas.1715788115>
- DiCarlo, J.E., Chavez, A., Dietz, S.L., Esvelt, K.M., Church, G.M., 2015. Safeguarding CRISPR-Cas9 gene drives in yeast. *Nat Biotech* 33, 1250–1255. <https://doi.org/10.1038/nbt.3412>
- Dyck, V.A., Hendrichs, J., Robinson, A.S. (Eds.), 2005. *Sterile Insect Technique: Principles and Practice in Area-Wide Integrated Pest Management*. Springer Netherlands.
- Esvelt, K.M., Gemmell, N.J., 2017. Conservation demands safe gene drive. *PLOS Biology* 15, e2003850.
- Esvelt, K.M., Smidler, A.L., Catteruccia, F., Church, G.M., 2014. Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. *eLife* 3, e03401. <https://doi.org/10.7554/eLife.03401>
- Frank, S.A., Hurst, L.D., 1996. Mitochondria and male disease. *Nature* 383, 224. <https://doi.org/10.1038/383224a0>
- Gemmell, N.J., Jalilzadeh, A., Didham, R.K., Soboleva, T., Tompkins, D.M., 2013. The Trojan female technique: a novel, effective and humane approach for pest population control. *Proc. R. Soc. B* 280, 20132549. <https://doi.org/10.1098/rspb.2013.2549>
- Hammond, A.M., Kyrou, K., Bruttini, M., North, A., Galizi, R., Karlsson, X., Kranjc, N., Carpi, F.M., D'Aurizio, R., Crisanti, A., Nolan, T., 2017. The creation and selection of mutations resistant to a gene drive over multiple generations in the malaria mosquito. *PLoS Genetics* 13, e1007039. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007039>
- Harris, A.F., Nimmo, D., McKemey, A.R., Kelly, N., Scaife, S., Donnelly, C.A., Beech, C., Petrie, W.D., Alphey, L., 2011. Field Performance of Engineered Male Mosquitoes. *Nature Biotechnology* 29, 1034–1039. <https://doi.org/10.1038/nbt.2019>
- Ledford, H., 2016. Fast-spreading genetic mutations pose ecological risk. *Nature News*. <https://doi.org/10.1038/nature.2016.20053>

- Li, M., Bui, M., Yang, T., Bowman, C.S., White, B.J., Akbari, O.S., 2017. Germline Cas9 expression yields highly efficient genome engineering in a major worldwide disease vector, *Aedes aegypti*. *PNAS Plus Early Edition*, 1–10.
- Lin, Y.-C., Wu, J.-W., Liu, D.-P., 2012. New Vector Control Measures on Dengue Fever: A Literature Review. *Taiwan Epidemiology Bulletin* 28, 224–232.
- Macias, V.M., Ohm, J.R., Rasgon, J.L., 2017. Gene Drive for Mosquito Control: Where Did It Come from and Where Are We Headed? *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14, 1006. <https://doi.org/10.3390/ijerph14091006>
- Mary Ann Liebert Inc., 2008. Guidance for Contained Field Trials of Vector Mosquitoes Engineered to Contain a Gene Drive System: Recommendations of a Scientific Working Group. *Vector Borne and Zoonotic Diseases* 8, 127–166. <https://doi.org/10.1089/vbz.2007.0273>
- McFarling, U.L., 2017. Could This Zoo of Mutant Mosquitoes Lead the Way to Eradicating Zika? *STAT*.
- Min, J., Noble, C., Najjar, D., Esvelt, K., 2017a. Daisy quorum drives for the genetic restoration of wild populations. *bioRxiv* 115618. <https://doi.org/10.1101/115618>
- Min, J., Noble, C., Najjar, D., Esvelt, K.M., 2017b. Daisyfield gene drive systems harness repeated genomic elements as a generational clock to limit spread. *bioRxiv* 104877. <https://doi.org/10.1101/104877>
- Min, J., Smidler, A.L., Najjar, D., Esvelt, K.M., 2017c. Harnessing Gene Drive. *Journal of Responsible Innovation* 5, S40–S65. <https://doi.org/10.1080/23299460.2017.1415586>
- National Academies of Sciences, 2016. *Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values*. The National Academies Press, Washington, DC. <https://doi.org/10.17226/23405>
- Noble, C., Min, J., Olejarz, J., Buchthal, J., Chavez, A., Smidler, A.L., DeBenedictis, E.A., Church, G.M., Nowak, M.A., Esvelt, K.M., 2016. Daisy-Chain Gene Drives for the Alteration of Local Populations. <https://doi.org/10.1101/057307>
- Oye, K.A., Esvelt, K., Appleton, E., Catteruccia, F., Church, G., Kuiken, T., Lightfoot, S.B.-Y., McNamara, J., Smidler, A., Collins, J.P., 2014. Regulating gene drives. *Science* 345, 626–628. <https://doi.org/10.1126/science.1254287>
- Phuc, H.K., Andreasen, M.H., Burton, R.S., Vass, C., Epton, M.J., Pape, G., Fu, G., Condon, K.C., Scaife, S., Donnelly, C.A., Coleman, P.G., White-Cooper, H., Alphey, L., 2007. Late-Acting Dominant Lethal Genetic Systems and Mosquito Control. *BMC Biology* 5, 1–11. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-5-11>
- Schliekelman, P., Gould, F., 2000. Pest control by the release of insects carrying a female-killing allele on multiple loci. *J. Econ. Entomol.* 93, 1566–1579.
- Thomas, D.D., Donnelly, C.A., Wood, R.J., Alphey, L.S., 2000. Insect Population Control Using a Dominant, Repressible, Lethal Genetic System. *Science* 287, 2474. <https://doi.org/10.1126/science.287.5462.2474>
- Walker, T., Johnson, P.H., Moreira, L.A., Iturbe-Ormaetxe, I., Frentiu, F.D., McMeniman, C.J., Leong, Y.S., Dong, Y., Axford, J., Kriesner, P., Lloyd, A.L., Ritchie, S.A., O’Neill, S.L., Hoffmann, A.A., 2011. The wMel Wolbachia strain blocks dengue and invades caged *Aedes aegypti* populations. *Nature* 476, 450–453. <https://doi.org/10.1038/nature10355>
- Weinert, L.A., Araujo-Jnr, E.V., Ahmed, M.Z., Welch, J.J., 2015. The incidence of bacterial endosymbionts in terrestrial arthropods. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 282, 20150249. <https://doi.org/10.1098/rspb.2015.0249>
- Wolff, J.N., Gemmell, N.J., Tompkins, D.M., Dowling, D.K., 2017. Introduction of a male-harming mitochondrial haplotype via ‘Trojan Females’ achieves population suppression in fruit flies. *eLife* 6, e23551. <https://doi.org/10.7554/eLife.23551>



9. Risikobewertung von Gene Drive-Organismen und Ausschlusskriterien in Bezug auf mögliche Freisetzung

Christoph Then

Im Zusammenhang mit gentechnisch veränderten Organismen, in deren Erbgut ein sogenannter 'Gene Drive' eingeführt wird, ergeben sich neue Herausforderungen bei der Bewertung der Umweltrisiken. Dafür gibt es mehrere Gründe.

Auf Grundlage der Erfahrungen mit der bisherigen Risikobewertung gentechnisch veränderter Organismen ist davon auszugehen, dass die Abschätzung der Umweltrisiken von Gene-Drive-Organismen erhebliche Probleme und schwer entscheidbare Fragestellungen aufwerfen wird: Die Grenzen des verfügbaren Wissens und methodische Schwierigkeiten werden zu erheblichen Unsicherheiten führen.

Bei einer Freisetzung von gentechnisch veränderten Organismen, die in der Umwelt persistieren und sich fortpflanzen können, in selbsterhaltende, natürliche Populationen, besteht aufgrund der Zunahme der räumlich-zeitlichen Komplexität die Gefahr, dass das Ergebnis der Risikobewertung nicht ausreichend verlässlich ist. Insbesondere können in den vielen nachfolgenden Generationen Eigenschaften auftreten, die nicht beabsichtigt sind und die im Labor und/oder innerhalb der ersten Generationen nicht zu beobachten waren. Derartige unerwartete Effekte können zum Beispiel durch Wechselwirkungen mit den genetischen Hintergründen oder durch bestimmte Umweltbedingungen verursacht werden. Es ist anzunehmen, dass ab einem bestimmten Punkt der Entgrenzung der räumlich-zeitlichen Dimension ein Kipppunkt in der Risikobewertung auftritt, der eine verlässliche Risikobewertung entscheidend erschwert oder sogar unmöglich macht.

Zudem stößt der Ansatz der "vergleichenden Risikobewertung", wie er bisher von der Europäischen Lebensmittelbehörde EFSA der Zulassungsprüfung zugrunde gelegt wird, an seine Grenzen, weil es sehr schwierig oder unmöglich sein kann, geeignete Vergleichsorganismen zu finden.

Als Lösungskomponente wird vorgeschlagen, einen weiteren Schritt zur Risikobewertung einzuführen, bei dem die "räumlich-zeitliche Kontrollierbarkeit" der gentechnisch veränderten Organismen in den Vordergrund gestellt wird und drei Bereiche einbezieht:

1. Die natürlichen biologischen Eigenschaften der Zielorganismen
2. Die natürlicherweise zu erwartende Interaktion dieser Organismen mit ihrer Umwelt
3. Die beabsichtigten neuen Eigenschaften der gentechnisch veränderten Organismen.

Diese Elemente sollen zu einem zusätzlichen Schritt in der Risikobewertung kombiniert werden, dessen Ziel die Abschätzung der „räumlich-zeitlichen Kontrollierbarkeit“ ist. Diese Bewertung baut auf spezifischem, verfügbarem Wissen auf, kombiniert dieses aber mit einer Evaluation von Bereichen des Nicht-Wissens und von Unsicherheiten, beispielsweise in Bezug auf die Eigenschaften der Nachkommen von Gentechnik-Organismen. Es ist zu erwarten, dass die Bewertung der "räumlich-

zeitlichen Kontrollierbarkeit“ eine Entscheidung über Freisetzungen auch dann ermöglichen kann, wenn die Risikobewertung mit erheblichen oder irreduziblen Unsicherheiten konfrontiert ist.

Das Ergebnis der Abschätzung der “räumlich-zeitlichen Kontrollierbarkeit” sollte in ähnlicher Weise als ein Ausschlusskriterium Anwendung finden, wie dies bereits in der Pestizid- und Chemikaliengesetzgebung der EU für Stoffe verankert ist, die über lange Zeiträume in der Umwelt überdauern und dabei akkumulieren können: Wenn bekannt ist, dass gentechnisch veränderte Organismen der “räumlich-zeitlichen Kontrollierbarkeit” entgehen können, weil sie sich in natürlichen Populationen vermehren können, und es keine effektiven Möglichkeiten gibt, ihre Persistenz und Ausbreitung zu kontrollieren, ist eine ausreichend verlässliche Risikobewertung nicht möglich, der Zulassungsprozess kann nicht fortgeführt und eine Freisetzung der gentechnisch veränderten Organismen nicht genehmigt werden.

Besondere Anforderungen an die Risikobewertung von Gene Drives

Gene-Drive-Organismen weisen bestimmte Merkmale auf, durch die sie sich von denjenigen gentechnisch veränderten Organismen unterscheiden, die bisher von der Europäischen Lebensmittelbehörde (EFSA) bewertet und von der EU zugelassen wurden:

- Im Fall von Gene Drives, die auf der Basis von CRISPR-Cas entwickelt werden, wird der Vorgang der gentechnischen Veränderung vererbbar und wiederholt sich in den nachfolgenden Generationen. Der Vorgang der gentechnischen Veränderung wird also zu einem sich selbst organisierenden Prozess, der sich bisherigen Kontrollmechanismen weitgehend entzieht.
- Die Veränderung der Regeln der Vererbung ist so tiefgreifend, dass es in vielen Fällen kaum möglich sein kann, geeignete Vergleichsorganismen zu finden, die eine notwendige Voraussetzung für die „vergleichende Risikoabschätzung“ (EFSA 2010) sind.
- Gene Drives werden speziell für Arten entwickelt, die nicht domestiziert sind. In der Konsequenz wird das gentechnische Konstrukt in eine Vielfalt unterschiedlicher genetischer Hintergründe eingeführt, die in wilden Populationen sehr unterschiedlich sein und zu einem großen Spektrum von Wechselwirkungen führen können.
- Da wilde Populationen im Fokus der Anwendungen von Gene Drives stehen, ist eine größere Bandbreite von Wechselwirkungen mit der Umwelt zu erwarten.
- Insofern sich Gene Drives in wilden Populationen ausbreiten, kann es sehr viel schwieriger werden, geeignete und effektive Gegenmaßnahmen zu ergreifen, um ihre Persistenz zu beenden, falls Gefahren oder Schäden in der Umwelt dies notwendig machen.

Einige der Unterschiede in der Risikobewertung zwischen Gene-Drive-Organismen und bisherigen gentechnisch veränderten Nutzpflanzen werden in Tabelle 3 zusammengefasst.

Auf dieser Grundlage wird die Hypothese aufgestellt, dass Gene-Drive-Organismen und auch andere gentechnisch veränderte Organismen, die in der Umwelt persistieren und sich vermehren und/oder in der Lage sind, in natürliche Populationen einzukreuzen, neue Herausforderungen für die Risikoabschätzung bedeuten. Zu erwarten ist eine erhebliche Zunahme in der räumlich-zeitlichen Komplexität und eine Abnahme der Verlässlichkeit der Risikobewertung (siehe auch Simon et al., 2018). Diese Hypothese wird im Folgenden anhand von bisherigen Erfahrungen mit gentechnisch veränderten Organismen überprüft.

Tabelle 3: Einige neue Herausforderungen bei der Risikobewertung von Gene-Drive-Organismen im Vergleich zu gentechnisch veränderten Nutzpflanzen

Aspekte der Risikoabschätzung von gentechnisch veränderten Nutzpflanzen	Neue Herausforderungen bei der Risikobewertung von Gene-Drive-Organismen
Nutzpflanzen werden meist nur über eine Vegetationsperiode kultiviert. Es ist in der Regel nicht beabsichtigt, dass sie sich spontan fortpflanzen.	Die nächsten Generationen entstehen spontan. Der Vorgang der gentechnischen Veränderung wiederholt sich in selbstorganisierter Weise.
Pflanzensorten, in die die zusätzlichen Gene eingeführt werden, weisen aufgrund der vorangegangenen Züchtung vergleichsweise stabile und definierte Merkmale und eine reduzierte genetische Vielfalt auf. Die Qualität des Saatgutes kann durch den Züchter (und den Landwirt) vor und während des Anbaus kontrolliert werden.	Wildpopulationen weisen oft ein breites Spektrum unterschiedlicher genetischer Hintergründe auf. In der Folge werden die Gene-Drive-Konstrukte in sehr unterschiedliche genetische Hintergründe eingebracht, ohne dass es zusätzliche Kontrollen über die Resultate gibt.
Nutzpflanzen einer Art werden oft unter ähnlichen Umweltbedingungen angebaut.	Wildpopulationen, wie zum Beispiel Insekten, können aufgrund ihrer Mobilität und ihrer Persistenz einer größeren Bandbreite unterschiedlicher Umwelteinflüsse ausgesetzt sein.
Nutzpflanzen wachsen oft in einer Umwelt mit reduzierter biologischer Vielfalt.	Wildpopulationen interagieren oft mit komplexen Ökosystemen.

Bisherige Erfahrungen mit gentechnisch veränderten Organismen

Während Chemikalien in vielen Fällen als klar definierte Einheiten angesehen werden können, werden die Eigenschaften von Organismen erheblich von Wechselwirkungen mit der Umwelt, der Selbstreproduktion, der Selbstorganisation und der Anpassung geprägt. Diese Interaktionen können wechselseitige, nichtlineare Effekte hervorrufen, die sich sowohl auf den Organismus als auch auf seine Umwelt auswirken: Nicht nur wird die Umwelt durch die Organismen verändert, sondern die Umwelt, u.a. durch das Auftreten von belebten und unbelebten Stressoren, kann auch die Eigenschaften der Organismen beeinflussen. Dabei spielt auch die Epigenetik eine wichtige Rolle, da Veränderungen der Genaktivität ganz wesentlich dazu beitragen können, dass es zu unvorhergesehenen Veränderungen der Eigenschaften in den nachfolgenden Generationen kommen kann.

Für die Risikobewertung ergibt sich so das Problem, dass – unter den Bedingungen von Selbstorganisation und Selbstreproduktion sowie in Wechselwirkung mit sich ändernden Umweltbedingungen – bei den Nachkommen gentechnisch veränderter Organismen neue Eigenschaften auftreten können, die auf der Ebene der ursprünglichen Organismen nicht zu beobachten sind.

Deswegen wurden – im Hinblick auf die oben formulierte Hypothese – die bestehenden Erfahrungen mit der Risikobewertung gentechnisch veränderter Organismen daraufhin untersucht, ob konkrete Hinweise oder Evidenz dafür vorliegen, dass

- der Prozess der spontanen Selbstreproduktion
- und/oder eine höhere genetische Vielfalt in der Population der Zielorganismen
- und/oder Wechselwirkungen mit vielfältigeren Umweltbedingungen

die Wahrscheinlichkeit für unerwartete Effekte bei den nachfolgenden Generationen erhöhen kann.

Besonders relevant sind Publikationen, die sich mit gentechnisch veränderten Pflanzen befassen, die unbeabsichtigt in natürliche Populationen ausgekreuzt oder selbst ausgewildert sind (siehe Bauer-Pankus et al., 2013). Zudem sind Veröffentlichungen relevant, in denen die Reaktionen von gentechnisch veränderten Pflanzen auf veränderte Umweltbedingungen untersucht werden (siehe z.B. Zeller et al., 2010). Auf dieser Basis lassen sich einige Aspekte der hier gestellten Fragen beantworten (Tabelle 4).

Tabelle 4: Bestehende Erfahrungen mit gentechnisch veränderten Organismen mit besonderer Relevanz für die Risikobewertung von Gene-Drive-Organismen

Fragestellung	Befunde
Genetische Stabilität der Nachkommen	Die Nachkommen gentechnisch veränderter Organismen können Eigenschaften aufweisen, die in den ursprünglichen Generationen nicht auftreten (Kawata et al., 2009; Cao et al., 2009; Yang et al., 2017).
Interaktionen mit dem genetischen Hintergrund	Aus Interaktionen mit dem genetischen Hintergrund können unerwartete Effekte resultieren (Bollinedi et al., 2017; Lu und Yang, 2009; Vacher et al., 2004; Adamczyk & Meredith, 2004; Adamczyk et al., 2009).
Interaktionen mit der Umwelt, die sich auf der Ebene des Genoms auswirken	Durch Wechselwirkungen mit der Umwelt können unerwartete Effekte verursacht werden (Zeller et al., 2010; Matthews et al., 2005; Meyer et al., 1992; Trtikova et al., 2015; Then & Lorch, 2008; Zhu et al., 2018; Fang et al., 2018).

Aus den vorliegenden Erfahrungen muss gefolgert werden, dass die Eigenschaften, die bei gentechnisch veränderten Organismen (Pflanzen) im Labor oder unter kontrollierten Bedingungen beschrieben werden, nicht ausreichen, um alle relevanten Eigenschaften vorherzusagen, die bei Nachkommen und in Wechselwirkung mit der Umwelt auftreten können. In der Folge muss parallel zur Erhöhung der räumlich-zeitlichen Komplexität auch von einer Abnahme der Verlässlichkeit der Risikobewertung ausgegangen werden.

Relevante Aspekte räumlich-zeitlicher Komplexität

Wir folgern, dass eine Risikobewertung im Falle von Gene Drives und auch von anderen gentechnisch veränderten Organismen, die in der Umwelt persistieren und sich vermehren können, die folgenden Fragen beantworten muss, um die räumlich-zeitliche Komplexität zu bewerten (siehe auch Tabelle 3):

1. Kann die genetische Stabilität der nächsten Generationen kontrolliert werden?
2. Wie kann die genetische Vielfalt in den natürlichen Populationen der Zielorganismen berücksichtigt werden?
3. Kann es Auskreuzungen in andere Arten geben?
4. Wie können Populationsdynamiken und Entwicklungszyklen von natürlichen Populationen der Zielorganismen berücksichtigt werden?
5. Kann die Umwelt, in welche die Freisetzung geplant ist, in Bezug auf relevante Interaktionen definiert und in Bezug auf Ausbreitung begrenzt werden?

Tabelle 5 liefert Hinweise darauf, dass in vielen Fällen erhebliche Unsicherheiten bestehen bleiben und das verfügbare gesicherte Wissen nicht ausreichen wird, um eine Risikobewertung zum Abschluss zu bringen. Die vielfältigen Interaktionen mit der Umwelt stellen dabei eine erhebliche Herausforderung dar. Ein noch größeres Problem entsteht dadurch, dass auch die nachfolgenden Generationen einbezogen werden müssen: Zwar kann die genetische Stabilität der Organismen im Labor über mehrere Generationen hinweg untersucht werden. Trotzdem können nach einer Freisetzung durch Interaktionen mit der Umwelt und durch Einkreuzung in unterschiedliche genetische Hintergründe neue Eigenschaften bei den Nachkommen entstehen, die zuvor nicht beobachtet wurden und nicht vorhersagbar sind. Auf keinen Fall können technische Charakterisierungen von Gene Drives oder Versuche im Labor als ausreichend angesehen werden, um alle relevanten Effekte abzuschätzen, die in nachfolgenden Generationen und in Wechselwirkung mit der Umwelt auftreten können.

Tabelle 5: Überblick über Fragestellungen, die für die Risikobewertung gentechnisch veränderter Gene-Drive-Organismen zur Beurteilung der räumlich-zeitlichen Komplexität besonders wichtig sind

Fragestellung	Relevanz	Welche Methoden sind verfügbar?
1. Kann die genetische Stabilität der nachfolgenden Generationen kontrolliert werden?	Selbstreplikation und Interaktionen mit der Umwelt können zu epigenetischen und genetischen Effekten führen, die in den ursprünglichen Organismen nicht beobachtet wurden.	Man könnte mehrere Generationen unter definierten, unterschiedlichen Bedingungen beobachten. Die Ergebnisse müssten in Beziehung zu den Fragestellungen (2) und (3) gesetzt werden.
2. Wie kann die genetische Vielfalt in den natürlichen Populationen der Zielorganismen berücksichtigt werden?	In den meisten Fällen existiert in natürlichen Populationen eine hohe genetische Vielfalt. Diese unterschiedlichen genetischen Hintergründe können unerwartete Effekte verursachen.	In vielen Fällen kann das gentechnische Konstrukt nicht in Interaktion mit der tatsächlichen genetischen Vielfalt innerhalb der natürlichen Populationen der Zielorganismen getestet werden. So repräsentieren beispielsweise Fliegenstämme, die im Labor vermehrt werden, oft nur einen Teilausschnitt der genetischen Vielfalt der Wildpopulationen.
3. Kann es Auskreuzungen in andere Arten geben?	Falls Genaustausch über die Artgrenzen hinweg möglich ist und lebensfähige Nachkommen entstehen, müssten diese als neue, gentechnisch veränderte Organismen betrachtet werden, die eine separate Risikoprüfung durchlaufen müssen.	Es wäre möglich, Kreuzungen unter kontrollierten Bedingungen zu versuchen. Die Ergebnisse müssen in Beziehung zu den Fragestellungen (1) und (2) gesetzt werden.
4. Wie können Populationsdynamiken und der Entwicklungszyklus von natürlichen Populationen der Zielorganismen berücksichtigt werden?	Unter anderem bedingt durch jahreszeitliche Effekte können sogenannte „Flaschenhals“-Effekte auftreten, die zu einem höheren Grad an Inzucht und zu Veränderungen in der genetischen Variabilität führen können.	Populationseffekte können zum Teil modelliert werden, aber empirische Untersuchungen zur Überprüfung der Ergebnisse sind oft mit größeren Schwierigkeiten verbunden. Zudem müssen Ergebnisse in Beziehung zu den Fragestellungen (1) und (2) gesetzt werden.
5. Kann die Umwelt, in der die Freisetzung geplant ist, in Bezug auf relevante Interaktionen definiert und in Bezug auf Ausbreitung begrenzt werden?	Schäden an der Umwelt können durch Interaktionen mit der engeren biologischen Umwelt (assoziiertes Mikrobiom, Parasiten) oder der weiteren Umwelt (Nahrungsnetze, nützliche Organismen) entstehen. Dabei sollten terrestrische und aquatische Systeme ebenso in Betracht gezogen werden wie komplexe Interaktionen (wie Signalketten, Symbiosen, Verhaltensmuster). Zudem können sich die Wechselwirkungen während der Entwicklungszyklen (unterschiedliche Entwicklungsphasen wie Eier, Larve, Puppe und adulte Organismen) stark unterscheiden.	Die Risiken müssen im Detail und für jeden Fall spezifisch geprüft werden. In vielen Fällen können Langzeitfolgen sowie kumulierte und kombinatorische Effekte nicht vorab untersucht werden.

‘Räumlich-zeitliche Komplexität‘ als Ausschlusskriterium

Wie sich zeigt, bekommt die Abschätzung der räumlich-zeitlichen Dimension im Zusammenhang mit Gene-Drive-Organismen eine wesentlich höhere Dringlichkeit, als dies bisher bei gentechnisch veränderten Nutzpflanzen der Fall war. In der Folge ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Risikobewertung von gentechnisch veränderten Organismen und insbesondere von Gene-Drive-Organismen mit einem zunehmenden Ausmaß an Unsicherheit verbunden sein werden.

Wenn die räumlich-zeitliche Dimension nicht ausreichend definiert werden kann, gerät die Risikobewertung an einen Kipppunkt, an dem sie evolutionäre Dimensionen berücksichtigen müsste. Evolutionäre Prozesse machen es möglich, dass sich auch Ereignisse, für deren Eintreten nur eine geringe Wahrscheinlichkeit besteht, tatsächlich ereignen (Breckling, 2013). Dadurch können die Grenzen des gesicherten Wissens und der Vorhersagbarkeit in einem Ausmaß überschritten werden, dass eine zuverlässige Risikobewertung unmöglich wird.

Wie kann dieses Nichtwissen (siehe Böschen, 2009), damit verbundene Unsicherheiten oder, wie die EFSA (2013) es nennt, “Ungewissheiten, die durch Grenzen des verfügbaren Wissens und durch die Systeme zur Erzeugung von Wissen“, bedingt sind, in ein regulatorisches System integriert werden, das seine Entscheidungen auf Wissen gründet? Wie kann ausreichendes Wissen generiert werden, um Entscheidungen angesichts von erheblichem Unwissen zu treffen? Die Beantwortung dieser Frage ist insbesondere für die Umsetzung des Vorsorgeprinzips entscheidend (Böschen, 2009).

Ausschlusskriterien bei der Regulierung von Chemikalien

Die Abschätzung der räumlich-zeitlichen Komplexität spielt auch bei der Regulierung von Chemikalien eine wichtige Rolle. So heißt es beispielsweise in der EU-Verordnung 1907/2006 (REACH) im Erwägungsgrund 76: “Experience at international level shows that substances with characteristics rendering them persistent, liable to bioaccumulate and toxic, or very persistent and very liable to bioaccumulate, present a very high concern, while criteria have been developed allowing the identification of such substances.” In der Konsequenz werden die Kriterien zur Definition von persistenten, bioakkumulativen und toxischen Stoffe ebenso wie für “very persistent and very bioaccumulative chemical substances“ in ANNEX XIII der EU-Verordnung 1907/2006 festgelegt.

Weiterhin integriert die EU-Verordnung 1107/2009 (Zulassung von Pestiziden) die Kriterien für POP (persistent organic pollutant), PBT (persistent, bioaccumulative, toxic) und vPvB (very persistent, very bioaccumulative) in den Entscheidungsprozess. Dabei funktionieren diese als Ausschlusskriterien, (cut-off criteria), die dazu führen, dass eine Zulassung generell verweigert werden kann: Der Zulassungsprozess soll nicht weiter fortgeführt werden, wenn Substanzen als “POP“, “PBT“ oder “vPvB“ eingestuft werden. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, dass die chemischen Substanzen nicht nur im Hinblick auf ihre Giftigkeit bewertet werden, sondern auch im Hinblick auf “fate and behaviour in the environment“ (EU Regulation 1107/2009, Annex II, 3.7.).

Dadurch erhält die räumlich-zeitliche Dimension im Rahmen der Zulassungsprüfung von Chemikalien und Pestiziden ein entscheidendes Gewicht: Wenn eine Substanz als „very persistent, very bioaccumulative“ eingestuft wird, können weiterhin Unsicherheiten und Unwissen über tatsächliche Langzeitschäden existieren. Trotzdem kann die Substanz nach der EU-Verordnung 1107/2009 nicht zugelassen werden.

Ausschlusskriterien bei der Zulassung von gentechnisch veränderten Organismen

Die Art und Weise, wie Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit der Regulierung chemischer Substanzen etabliert wurden, kann auch im Hinblick auf gentechnisch veränderte Organismen und speziell Gene-Drive-Organismen hilfreich sein. Ähnlich wie bei der EU-Regulierung von Chemikalien und Pestiziden wäre die Persistenz der Organismen und ihr Verhalten in der Umwelt ein entscheidender Aspekt: Wenn bekannt ist, dass gentechnisch veränderte Organismen der „räumlich-zeitlichen Kontrollierbarkeit“ entgehen können, weil sie sich in natürlichen Populationen vermehren können, ohne dass es effektive Möglichkeiten gibt, ihre Persistenz und Ausbreitung zu kontrollieren, ist eine ausreichend verlässliche Risikobewertung nicht möglich, der Zulassungsprozess kann nicht fortgeführt und eine Freisetzung der gentechnisch veränderten Organismen nicht genehmigt werden. Im Ergebnis würde die Zulassung beziehungsweise Freisetzung nicht genehmigt, auch wenn bzw. weil die tatsächlichen Langzeitschäden nicht im Detail bestimmbar sind.

Wie können Kriterien für die Risikobewertung gentechnisch veränderter Organismen entwickelt werden, die ausreichend klar definiert sind und im Zulassungsprozess zur Anwendung kommen können und auf der anderen Seite die bestehenden Unsicherheiten und die Grenzen des gesicherten Wissens ausreichend berücksichtigen? Wie dargelegt werden im Zusammenhang mit der Regulierung von chemischen Substanzen die jeweiligen Ausschlusskriterien so festgelegt, dass die bekannten Eigenschaften der Substanzen verwendet werden, um die Unsicherheiten in Bezug auf die tatsächlichen Langzeitauswirkungen in die Entscheidungsfindung zu integrieren.

Auch in Zusammenhang mit gentechnisch veränderten Organismen sollten die bei der Risikobewertung angewandten Kriterien so klar und eindeutig wie möglich definiert werden. Deswegen wird vorgeschlagen, wissenschaftlich gut charakterisierte Kriterien aus drei Bereichen anzuwenden:

1. Die (natürliche) Biologie der Zielorganismen
2. ihre (natürlichen) Wechselwirkungen mit der Umwelt (belebte und unbelebte Faktoren) und
3. die beabsichtigten technischen Merkmale (traits), die durch den Vorgang der gentechnischen Veränderung realisiert werden sollen.

Diese Elemente sollen zu einem zusätzlichen Schritt in der Risikobewertung kombiniert werden, dessen Ziel die Abschätzung der „räumlich-zeitlichen Kontrollierbarkeit“ ist.

Diese zusätzliche Stufe ermöglicht es, Kippunkte zu identifizieren, an denen die räumlich-zeitliche Komplexität und die damit verursachten Unsicherheiten ein Ausmaß annehmen, das eine ausreichend verlässliche Risikobewertung unmöglich macht.

Tabelle 6 gibt einen exemplarischen Überblick über Kategorien, die eingesetzt werden können, um „räumlich-zeitliche Kontrollierbarkeit“ zu bewerten. Diese Elemente können mit weiteren, detaillierteren Informationen ergänzt und kombiniert werden, die im Rahmen von Zulassungsprüfungen vorgelegt werden, wie die Anzahl der freizusetzenden Organismen, regionale Besonderheiten der biologischen Vielfalt, das Vorkommen geschützter Arten, das Einwirken bestimmter Stressoren.

Tabelle 6: Überblick über einige Kategorien zur Bewertung „räumlich-zeitlicher Kontrollierbarkeit“ (vertikale Leseweise)

Biologie des Zielorganismus (ohne Gentechnik)	Wechselwirkungen des Zielorganismus mit der Umwelt (keine Gentechnik)	Beabsichtigte gentechnisch veränderte Merkmale (Traits)
Potential für Persistenz und Fortpflanzung	Rolle und Funktion im Nahrungsnetz	Sollen sich gentechnisch veränderte Organismen nach ihrer Freisetzung vermehren?
Populationsdynamik und Entwicklungszyklus	Interaktionen mit eng assoziierten Organismen (Mikrobiom, Parasiten, symbiotische Organismen)	Wie kann die genetische Stabilität der Organismen und ihrer Nachkommen nach einer Freisetzung kontrolliert werden?
Potential für Ausbreitung über die Ackerflächen hinaus/in verschiedenen Ökosystemen	Interaktionen mit nützlichen Arten und der weiteren biologischen Umwelt (nützliche Insekten, Bodenorganismen und geschützte Arten)	Beeinträchtigt die gentechnische Veränderung die Fitness der Organismen?
Möglichkeit für Genaustausch und Fortpflanzung mit natürlichen Populationen der Zielorganismen	Rolle und Funktion in den natürlichen Energie- und Nährstoffkreisläufen	Verändert die gentechnische Veränderung die Zusammensetzung biologisch aktiver Stoffe in den Zielorganismen?
Genetische Vielfalt der natürlichen Populationen, mit denen ein Genaustausch möglich ist	Einwirken von biologischen Stressfaktoren wie Krankheitserregern (über den gesamten Entwicklungszyklus)	Kann die Persistenz des Organismus beendet werden, wenn dies notwendig wäre?
Potential für Auskreuzung in andere Arten	Auftreten von abiotischen Stressfaktoren wie klimatische Bedingungen (über den gesamten Entwicklungszyklus)	

Schlussfolgerungen

Mit der Entwicklung von Gene-Drive-Organismen und auch anderen gentechnisch veränderten Organismen, die in der Umwelt persistieren und sich vermehren und/oder in der Lage sind in natürliche Populationen einzukreuzen, sind neue Herausforderungen für die Risikoabschätzung verbunden. Zu erwarten ist eine erhebliche Zunahme in der räumlich-zeitlichen Komplexität und eine Abnahme der Verlässlichkeit der Risikobewertung.

Insbesondere die Risikoabschätzung einer Freisetzung von gentechnisch veränderten Organismen, die über mehrere Generationen in der Umwelt überdauern sollen, wird in den meisten Fällen mit erheblichen Unsicherheiten und Nicht-Wissen bezüglich der Eigenschaften der nachfolgenden Generationen verbunden sein. Es ist anzunehmen, dass ab einem bestimmten Punkt der Entgrenzung der räumlich-zeitlichen Dimension ein Kipppunkt in der Risikobewertung auftritt, der eine verlässliche Risikobewertung unmöglich und die Anwendung von Ausschlusskriterien notwendig macht.

Risikobewertung und Risikomanagement sehen sich mit dem Problem konfrontiert, wie unter diesen Bedingungen ein verlässliches Ergebnis erzielt und eine belastbare Entscheidung im Rahmen des Zulassungsprozesses getroffen werden kann, die auch das Vorsorgeprinzip ausreichend berücksichtigt.

Als Lösung wird vorgeschlagen, einen weiteren Schritt in der Risikobewertung einzuführen, der die "räumlich-zeitliche Kontrollierbarkeit" der gentechnisch veränderten Organismen in den Vordergrund stellt und in dessen Rahmen drei Bereiche einbezogen werden:

1. Die natürlichen biologischen Eigenschaften der Zielorganismen
2. die natürlicherweise zu erwartende Interaktion dieser Organismen mit ihrer Umwelt (belebte und unbelebte Einflussfaktoren)
3. die beabsichtigte neue Eigenschaft der gentechnisch veränderten Organismen.

Diese Elemente sollen zu einem zusätzlichen Schritt in der Risikobewertung kombiniert werden, dessen Ziel die Abschätzung der „räumlich-zeitlichen Kontrollierbarkeit“ ist. Die Bewertung der "räumlich-zeitlichen Kontrollierbarkeit" kombiniert so spezifisches und verfügbares Wissen mit Nicht-Wissen und Unsicherheiten, beispielsweise in Bezug auf die Eigenschaften der Nachkommen von Gentechnik-Organismen. Es ist zu erwarten, dass die Bewertung der "räumlich-zeitlichen Kontrollierbarkeit" eine Entscheidung über mögliche Freisetzungen auch dann ermöglichen kann, wenn die Risikobewertung mit großen Unsicherheiten konfrontiert ist.

Das Ergebnis der Abschätzung der "räumlich-zeitlichen Kontrollierbarkeit" sollte in ähnlicher Weise als ein Ausschlusskriterium Anwendung finden, wie dies bereits in der Pestizid- und Chemikaliengesetzgebung der EU für Stoffe verankert ist, die über lange Zeiträume in der Umwelt überdauern und dabei akkumulieren können: Wenn bekannt ist, dass gentechnisch veränderte Organismen der "räumlich-zeitlichen Kontrollierbarkeit" entgehen können, weil sie sich in natürlichen Populationen vermehren können und es keine effektiven Möglichkeiten gibt, ihre Persistenz und Ausbreitung zu kontrollieren, ist eine ausreichend verlässliche Risikobewertung nicht möglich, der Zulassungsprozess kann nicht fortgeführt und eine Freisetzung der gentechnisch veränderten Organismen nicht genehmigt werden. Zudem kann das hier vorgeschlagene Konzept dazu beitragen, die Schwierigkeiten mit der Anwendung der sogenannten vergleichenden Risikobewertung (EFSA, 2010) zu überwinden und so ein angemessenes System zur Risikobewertung gentechnisch veränderter Organismen zu entwickeln. Dadurch wird die Verlässlichkeit der Risikobewertung insgesamt verbessert und die Entscheidungsfindung im Rahmen der Zulassungsprozesse erleichtert.

Literatur

- Adamczyk, J. J., Perera, O., Meredith, W. R., 2009. Production of mRNA from the cry1Ac transgene differs among Bollgard® lines which correlates to the level of subsequent protein. *Transgenic Res.* 18, 143–149. <https://doi.org/10.1007/s11248-008-9198-z>
- Adamczyk, J. J., Meredith, W.R. J., 2004. Genetic basis for variability of Cry1Ac expression among commercial transgenic *Bacillus thuringiensis* (Bt) cotton cultivars in the United States. *J. Cotton Sci.*
- Bauer-Panskus, A., Breckling, B., Hamberger, S., Then, C., 2013. Cultivation-independent establishment of genetically engineered plants in natural populations: current evidence and implications for EU regulation, *Environmental Sciences Europe* 2013, 25:34. www.enveurope.com/content/25/1/34
- Böschen S., 2009. Hybrid regimes of knowledge? Challenges for constructing scientific evidence in the context of the GMO-debate, *Environ Sci Pollut Res*, 16:508–520
- Bollinedi, H., S. G.K, Prabhu, K.V., Singh, N.K., Mishra, S., Khurana, J.P., Singh, A.K., 2017. Molecular and Functional Characterization of GR2-R1 Event Based Backcross Derived Lines of Golden Rice in the Genetic Background of a Mega Rice Variety Swarna. *PLoS ONE* 12(1): e0169600. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169600>
- Breckling B. (2013): Transgenic evolution and ecology are proceeding. In *GM-Crop Cultivation—Ecological Effects on a Landscape Scale*. Edited by Breckling B., Verhoeven R. Frankfurt: Peter Lang:130–135.
- Cao, Q.-J., Xia, H., Yang, X., Lu, B.-R., 2009. Performance of Hybrids between Weedy Rice and Insect-resistant Transgenic Rice under Field Experiments: Implication for Environmental Biosafety Assessment. *J. Integr. Plant Biol.* 51, 1138–1148. <https://doi.org/10.1111/j.1744-7909.2009.00877.x>
- EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO), 2013. Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified animals. *EFSA Journal* 2013;11(5):3200, 190 pp. doi:10.2903/j.efsa.2013.3200
- EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO), 2010. Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified plants. *EFSA J.* 8, n/a-n/a. doi:10.2903/j.efsa.2010.1879
- Fang, J., Nan, P., Gu, Z., Ge, X., Feng, Y.-Q., Lu, B.-R., 2018. Overexpressing Exogenous 5-Enolpyruvylshikimate-3-Phosphate Synthase (EPSPS) Genes Increases Fecundity and Auxin Content of Transgenic Arabidopsis Plants. *Front. Plant Sci.* 9. <https://doi.org/10.3389/fpls.2018.00233>
- Kawata, M., Murakami, K., Ishikawa, T., 2009. Dispersal and persistence of genetically modified oilseed rape around Japanese harbors. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 16, 120–126. doi:10.1007/s11356-008-0074-4
- Lu, B.-R., Yang, C., 2009. Gene flow from genetically modified rice to its wild relatives: Assessing potential ecological consequences. *Biotechnol. Adv., Biotechnology for the Sustainability of Human Society* Invited Papers from IBS 2008 27, 1083–1091. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2009.05.018>
- Matthews, D., Jones, H., Gans, P., Coates, S., Smith, L.M.J., 2005. Toxic Secondary Metabolite Production in Genetically Modified Potatoes in Response to Stress. *J. Agric. Food Chem.* 53, 7766–7776. <https://doi.org/10.1021/jf050589r>
- Meyer, P., Linn, F., Heidmann, I., Meyer, H., Niedenhof, I., Saedler, H., 1992. Endogenous and environmental factors influence 35S promoter methylation of a maize A1 gene construct in transgenic petunia and its colour phenotype. *Mol. Gen. Genet.* MGG 231, 345–352. <https://doi.org/10.1007/BF00292701>

- Simon, S., Otto M., Engelhard M., 2018. Synthetic gene drive: between continuity and novelty: Crucial differences between gene drive and genetically modified organisms require an adapted risk assessment for their use, EMBO reports e45760, DOI 10.15252/embr.201845760
- Then, C., Lorch, A., 2008. A simple question in a complex environment: How much Bt toxin do genetically engineered MON810 maize plants actually produce?, in: Implications of GM-Crop Cultivation at Large Spatial Scales., Theorie in Der Ökologie. Peter Lang, Frankfurt, pp. 17–21.
- Trtikova, M., Wikmark, O.G., Zemp, N., Widmer, A., Hilbeck, A., 2015. Transgene Expression and Bt Protein Content in Transgenic Bt Maize (MON810) under Optimal and Stressful Environmental Conditions. PLOS ONE 10, e0123011. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123011>
- Vacher, C., Weis, A.E., Hermann, D., Kossler, T., Young, C., Hochberg, M.E., 2004. Impact of ecological factors on the initial invasion of Bt transgenes into wild populations of birdseed rape (*Brassica rapa*). Theor. Appl. Genet. 109, 806–814. <https://doi.org/10.1007/s00122-004-1696-7>
- Yang, X., Li, L., Jiang, X., Wang, W., Cai, X., Su, J., Wang, F., Lu, B.-R., 2017. Genetically engineered rice endogenous 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase (epsps) transgene alters phenology and fitness of crop-wild hybrid offspring. Sci. Rep. 7, 6834. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07089-9>
- Zeller, S.L., Kalininal, O., Brunner, S., Keller, B., Schmid, B., 2010. Transgene x Environment Interactions in Genetically Modified Wheat. 5(7), e11405. <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0011405>
- Zhu, X., Sun, L., Kuppu, S., Hu, R., Mishra, N., Smith, J., Esmaili, N., Herath, M., Gore, M.A., Payton, P., Shen, G., Zhang, H., 2018. The yield difference between wild-type cotton and transgenic cotton that expresses IPT depends on when water-deficit stress is applied. Sci. Rep. 8, 2538. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20944-7>



10. Schritte zur Vorsorgeorientierten Risikogovernance von SPAGE-Technologien inklusive Gene Drives

Arnim von Gleich

Angesichts der rapiden Dynamik der gentechnologischen Entwicklung (insb. der ‚Neuen Gentechnologien‘ Gene-Editing, self-propagating artificial genetic elements (SPAGE) und Synthetische Biologie) wird derzeit die Frage intensiv diskutiert, ob die aktuell praktizierte Risikogovernance⁹ der Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen ausreichend ist, um das angestrebte hohe Niveau an Gesundheits-, Verbraucher- und Umweltsicherheit zu gewährleisten^{10 11}. Weniger Aufmerksamkeit wird der weiter reichenden Frage gewidmet, auf welche Weise das Vorsorgeprinzip stärker in die Risikogovernance der neuen Gentechnologien integriert werden kann¹². Zu den wenigen diesbezüglichen Ausnahmen gehören Aktivitäten in der Schweiz und in Österreich (vgl. Ammann et al 2007; Eckerstorfer et al 2010). Möglichkeiten einer verstärkten Integration des Vorsorgeprinzips in die Governance der neuen Technologien sind Thema des vorliegenden Textes.

Das Vorsorgeprinzip spielt in der internationalen, europäischen und nationalen Regulation eine wichtige Rolle¹³. Seine Interpretation ist umstritten, es ist wenig operationalisiert und Gegenstand intensiver Diskurse¹⁴. Das Vorsorgeprinzip legitimiert vorsorgeorientierte Maßnahmen vor allem dann, wenn es unverantwortlich wäre, zu warten, bis ein Risiko wirklich nachgewiesen werden kann. Besonders unverantwortlich wäre dieses Warten, wenn es um schwerwiegende und/oder weitreichende Gefährdungen mit tendenziell irreversiblen Expositionen und Wirkungen geht, nach deren Eintreten nicht mehr korrigierend eingegriffen werden kann.

⁹ Risikogovernance ist hierbei als übergreifendes Konzept zu verstehen. Es umfasst Risikoabschätzung, Risikobewertung, Risikomanagement, Risikokommunikation und Risikoregulation aber auch die nicht unbedingt durch staatliche Vorgaben ausgelösten Aktivitäten auf zivilgesellschaftlicher (Umwelt- und Verbraucherschutz) und betrieblicher Ebene (Arbeitsschutz, Qualitätssicherung). „Risk governance extends to issues of institutional design, legislative procedure, consultative style, organizational culture, expert accreditation, stakeholder negotiation, conflict resolution and exercise of power“, Stirling et al 2006 p. 286.

¹⁰ „The lack of guidance from the US. Federal government applicable to ecological risk assessment for the gene drive research community is a critical gap“ National Academies of Sciences 2016, p. 119. Vgl. auch Roller 2005; Oye et al 2014 p.6197; Caplan et al 2015; Winter 2016; Simon et al 2018.

¹¹ „In the United States, it is clear that gene drive activities will trigger a variety of governance mechanisms. However, some of these mechanisms may be inadequate for identifying immediate and long-term potential environmental and public health implications of individual gene-drive applications because they lack clarity in their jurisdiction, they are challenged by the novel characteristics of gene drives, or they provide insufficient structures for public engagement“ National Academies 2016, p. 158.

¹² In der Publikation der National Academies of Sciences (2016) wird der aktuelle Reformbedarf immerhin als Chance zur Erweiterung des Blicks angesprochen: „The novelty of this technology also provides an opportunity to reflect more generally on the principles governing scientific research and suggest areas for improvement“ p. 137.

¹³ Vgl. insbesondere UNCED 1992 Principle 15; UNEP 2000 Cartagena Protocol on Biosafety tiret 9; Treaty of the Functioning of the European Union TFEU 2007 Article 191(2).

¹⁴ Vgl. z. B. Commission of the European Communities (2000); European Environment Agency (2002); Fisher et al 2006.

Zumindest im europäischen Raum haben sich in der Diskussion folgende Voraussetzungen für vorsorgeorientierte Maßnahmen mit Blick auf technologische Innovationen herausgeschält:

- a) Fehlendes Wissen (von Unsicherheit bis zur Ahnungslosigkeit)
- b) Nachvollziehbare Gründe für Besorgnis (Indizien, die auf besonders gravierende, wirkungsmächtige und weitreichende Konsequenzen hindeuten)
- c) Eine rudimentäre Kosten-Nutzenanalyse (in der zumindest die erwartbaren Kosten von vorsorgenden Maßnahmen mit den erwartbaren Kosten eines Nicht-Handelns verglichen werden, oder in der z. B. medizinischen Anwendungen, für die wenig bis keine Alternativen existieren, ein höheres Gewicht eingeräumt wird als Anwendungen in der Nahrungsmittelkette, in der zahlreiche Alternativen existieren)
- d) Die Verfügbarkeit adäquater und angemessener Maßnahmen (die von Containment über Substitution durch weniger problematische Alternativen bis hin zu einem Moratorium reichen können)¹⁵.

Obwohl das Vorsorgeprinzip in den politischen und rechtlichen Handlungsgrundlagen auf internationaler und europäischer Ebene gut repräsentiert ist, muss seine Verankerung und Operationalisierung in den technologiebezogenen Regulierungen bisher als eher rudimentär bezeichnet werden¹⁶. Die Integration des Vorsorgeprinzips in die Governance von self-propagating artificial genetic elements (SPAGE) ist somit eine anspruchsvolle Aufgabe. Dies liegt zum einen daran, dass alle Ebenen und Elemente der Governance einzubeziehen sind, also die Risikoabschätzung und -bewertung (z. B. Guidelines zur best practice oder Methoden zur Kosten-Nutzen-Abschätzung¹⁷), das Risikomanagement (neben Containment, Substitution oder Moratorium auch Zertifizierungen und Akkreditierungen, codes of conduct bis hin zur Risikokommunikation und Partizipation) sowie die Risikoregulation auf verschiedenen Ebenen. Zum anderen betrifft die Aufgabe alle Phasen im Innovationszyklus, angefangen von Forschung und Entwicklung über die Prozess- und Produktzulassung bis hin zum Monitoring nach einer Freisetzung. Und schließlich kann produktbasiert, prozessbasiert oder funktionsbasiert vorgegangen werden, oder es können alle drei Ansätze integriert verfolgt werden.

Besorgnisgründe als Mittler zwischen Risikoabschätzung und Risikomanagement

In der jüngeren Vergangenheit konzentrierten sich Fragen der Sicherheit gentechnischer Verfahren und Produkte zunehmend auf Anwendungen in der Nahrungsmittelkette. Dadurch erlangte die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority EFSA) und ihr ‚Panel für gentechnisch modifizierte Organismen‘ besondere Bedeutung¹⁸. Die Gentechnik-Governance fokussierte damit zunehmend auf die relativ späte Phase der Produktzulassung. Da sich Gene-Drives

¹⁵ Vgl. Commission of the European Communities 2000; Renn et al 2003; von Schomberg (2006); Stirling, Renn, van Zwanenberg 2006.

¹⁶ Fisher et al schreiben: „In particular, the messy business of integrating the principle into existing institutions and relating it to well-established decision-making processes has not received the attention it should have“ 2006, p. 1.

¹⁷ Wobei in der Mitteilung der Europäischen Kommission zur Anwendbarkeit des Vorsorgeprinzips betont wird, dass es sich dabei nicht nur um rein wirtschaftliche Kosten-Nutzen-Überlegungen handeln darf, sondern auch um die „Effizienz möglicher Optionen sowie deren Akzeptanz in der Öffentlichkeit“ (S. 5).

¹⁸ Zwischen 2003 und 2019 erschienen 367 Publikationen der EFSA allein zu gentechnisch veränderten Organismen http://www.efsa.europa.eu/de/publications/?f%5B0%5D=im_field_subject%3A61906, letzter Zugriff 20.02.2019

bisher jedoch vorwiegend in der Forschungs- und Entwicklungsphase befinden, ist für diese neuen Gentechnologien eher eine „governance of science and technology“ gefordert (National Academies of Sciences 2016, p. 138ff). Diese muss über die dazu bisher vorliegenden Regelungen zur Anlagensicherheit und Freisetzung¹⁹ weit hinausgehen. Im Fokus der Bemühungen um eine bessere Verankerung des Vorsorgeprinzips in der Governance der Neuen Gentechnologien stehen die Methoden der Risikoabschätzung und die Schnittstelle zwischen Risikoabschätzung und Risikomanagement. Es geht bei den notwendigen Reformen um die Weiterentwicklung der bisherigen Methoden der Umweltrisikobewertung (Environmental Risk Assessment ERA) hin zu einer auch verschiedene Formen des Nichtwissens angemessen berücksichtigenden, vorsorgeorientierten Gefährdungs- und Expositionsabschätzung, sowie um deren stringenteren Verknüpfung mit dem vorsorgeorientierten Risikomanagement mit Hilfe des Konstrukts der Besorgnisgründe. Darüber hinaus sind der Entwurf und die Etablierung von systematischen und geordneten Prozeduren zum Vollzug nötig (Verwaltungsvorschriften). Diese sollten auch Beteiligungsmöglichkeiten der Öffentlichkeit und von zivilgesellschaftlichen Akteure umfassen (z. B. öffentliche Anhörungen). Und schließlich müssen sich diejenigen Institutionen, die für diese Prozeduren zuständig sind, in denen Informationen gesammelt, Bewertungskriterien geschärft und ein Stück weit auch Abwägungsprozesse vollzogen werden, auf eine entsprechende Neuorientierung einstellen, hin zu einer früh im Innovationsprozess ansetzenden vorsorgeorientierten Gefährdungs- und Expositionsabschätzung und -bewertung²⁰.

Zentral für die Umsetzung des Vorsorgeprinzips im Rahmen der Risikoabschätzung und ihrer Schnittstelle zum Risikomanagement ist die Identifikation derjenigen Gründe für große Besorgnis (reasons for high concern), die Vorsorgemaßnahmen auszulösen in der Lage sind. Wenn nicht nur Eintrittswahrscheinlichkeiten unbekannt, sondern auch die Konturen etwaiger Bedrohungsszenarien unklar sind, geht es um wissenschaftlich nachvollziehbare Indizien, die darauf hindeuten, dass mit besonders gravierenden und/oder weitreichenden Konsequenzen gerechnet werden muss. In der Mitteilung der EU Kommission zur Anwendbarkeit des Vorsorgeprinzips wird diesbezüglich von einem „berechtigten Grund für Besorgnis“ (reasonable ground for concern) gesprochen²¹. Von hoher Bedeutung sind somit der Entwurf und die Etablierung von Methoden und Kriterien zur Bestimmung solcher Besorgnisgründe vor dem Hintergrund von Unsicherheit und Nicht-Wissen. Besorgnisgründe,

¹⁹ Vgl. Deutsches Gentechnikgesetz (mit der Differenzierung von gentechnischen Anlagen zu Forschungs- und zu gewerblichen Zwecken, der Einführung von Sicherheitsstufen und der Einbindung der Zentralen Kommission für Biologische Sicherheit, sowie der Genehmigung gentechnischer Anlagen (letzte Änderung 2017) einschließlich Gentechnikverfahrensverordnung und Gentechnikschutzverordnung (letzte Änderung 2015), sodann die EU-Richtlinie zur Anwendung gentechnisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen (RL 90/219 EWG, inzwischen RL 2009/41 EG), die EU-Richtlinie zum Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe (RL 90/679 EWG, inzwischen RL 2000/54 EG) und die EU-Richtlinie zur Absichtlichen Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen in die Umwelt (RL 90/220 EWG, inzwischen RL 2001/18 EG).

²⁰ Zu nennen sind in Deutschland das Bundesinstitut für Risikobewertung und die Zentrale Kommission für Biologische Sicherheit aber auch das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, das Umweltbundesamt sowie das Bundesamt für Naturschutz. Auf Europäischer Ebene hervorzuheben sind die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit EFSA und die Europäische Umweltagentur. International kommt der Vertragsstaatenkonferenz der Biodiversitätskonvention eine große Bedeutung zu mit ihrem Sekretariat und ihrem wissenschaftlichen, technischen und technologischen Beirat (SBSTTA).

²¹ Commission of the European Communities (2000) S. 3., vgl. auch von Schomberg 2006, p. 19. An anderer Stelle der Mitteilung ist von ‚hinreichenden‘ oder von ‚triftigen‘ Gründen für Besorgnis die Rede S. 11, S. 31. Das Vorsorgeprinzip ist „in konkreten Fällen anwendbar, in denen die wissenschaftlichen Beweise nicht ausreichen, keine eindeutigen Schlüsse zulassen oder unklar sind, in denen jedoch aufgrund einer vorläufigen und objektiven wissenschaftlichen Risikobewertung begründeter Anlaß zu der Besorgnis besteht, daß die möglicherweise gefährlichen Folgen für die Umwelt und die Gesundheit von Menschen, Tieren und Pflanzen mit dem hohen Schutzniveau der Gemeinschaft unvereinbar sein könnten“ S. 12.

die Vorsorgemaßnahmen auszulösen können, müssen also trotz unvollständigem Wissen die Möglichkeit (possibility), die Schwere (seriousness) und die Reichweite (scope) adverser Wirkungen indizieren und damit deren Unvereinbarkeit mit dem angestrebten Schutzniveau hinsichtlich Umwelt und Gesundheit. Mit Hilfe definierter Methoden und Kriterien soll geklärt werden können, welche Besorgnisgründe als Auslöser für Vorsorgemaßnahmen in Frage kommen, welche Bedeutung diesen ‚Besorgnisgründen‘ jeweils zugemessen werden soll, und welche Konsequenzen aus ihnen im vorsorgeorientierten Risikomanagement gezogen werden können bzw. sollen.

Für die Identifizierung von Besorgnisgründen sind zwei Blickrichtungen wesentlich, zum einen der Blick auf dasjenige, das auf die betroffenen Systeme zukommt, das Agens, die Technologie, der Eingriff. Dies geschieht mit der Methode der Technikcharakterisierung unter Einsatz der Kriterien Eingriffstiefe, Wirkmächtigkeit, Reichweite und Verlässlichkeit. Dann wendet sich der Blick zu den erwartbar betroffenen Systemen. Deren Verletzlichkeit und gesellschaftliche Kritikalität wird mit der Methode der Vulnerabilitätsanalyse untersucht, wobei der Fokus auf der Identifizierung von Schwachstellen und Kippunkten liegt.

SPAGE-Technologien befinden sich derzeit noch in einem sehr frühen Innovationsstadium. Damit sind die genauen Anwendungsziele und Anwendungskontexte bzw. möglicherweise betroffenen Systeme, die neben der Technik (dem Agens) selbst als weitere Quellen von Gefährdungen, Expositionen und Risiken untersucht werden müssen, noch weitgehend unbekannt. Die vorsorgeorientierte prospektive Technikbewertung muss sich deshalb zunächst auf das in dieser frühen Phase schon Bekannte konzentrieren, auf die in der Entwicklung befindlichen SPAGE-Technologien. Die Suche nach Besorgnisgründen vollzieht sich somit in einem ersten Schritt in Form einer Technikcharakterisierung mit Kriterien wie Eingriffstiefe und Eingriffsintensität und den daraus entstehenden Dimensionen von Wirkmächtigkeit und Reichweite. Sobald Anwendungsziele und -kontexte ansatzweise bekannt sind, muss die Technikcharakterisierung durch eine Vulnerabilitätsanalyse der potenziell betroffenen Systeme ergänzt werden, wodurch weitere Besorgnisgründe identifiziert werden können.

Der Umgang mit Nicht-Wissen – Vorsorgeorientierte, prospektive Technikbewertung vs. Environmental Risk Assessment

Derzeit konzentriert sich die Debatte über die gesundheits- und umweltbezogene Risikobewertung von geplanten Freisetzungen gentechnisch modifizierter Organismen (GMO) auf die Zulassung von Verfahren und Produkten im Lebensmittelbereich, mit der EFSA und ihrem ‚Panel für gentechnisch modifizierte Organismen‘ als Hauptakteuren. Damit wird vergleichsweise spät im Innovationsprozess angesetzt. Eine vorsorgeorientierte prospektive Technikbewertung muss wesentlich früher ansetzen, schon im Forschungsprozess und bei der Entwicklung der Technologien²². Dies hat den Vorteil, dass nötige Richtungswechsel und das Umsteigen auf risikoärmere Alternativen vergleichsweise einfach vollzogen werden können, solange keine Pfadabhängigkeiten durch weitreichende Investitionen ausgeprägt wurden. Dies hat allerdings auch den schon erwähnten Nachteil, dass auf Anwendungsaspekte zurückgehende Gefährdungen und Expositionen noch nicht angemessen berücksichtigt werden können.

²² “Each phase of research activity—from developing a research plan to post-release surveillance—raises different levels of concern depending on the organism being modified and the type of gene drive being developed”, National Academies of Sciences (2016), p 7.

Das Environmental Risk Assessment (ERA)²³ für gentechnisch modifizierte Organismen (GMOs), das zunächst in der EU Richtlinie 2001/18/EC und später in den EFSA Dokumenten beschrieben ist (vgl. insb. EU Directive 2001/18/EC, EFSA 2006, 2013), berücksichtigt die grundlegend unterschiedlichen Blickrichtungen auf das Agens einerseits und die betroffenen System andererseits in dieser Form leider nicht. Es berücksichtigt allerdings in seinen methodischen Anleitungen in lockerer Reihenfolge die wichtigsten Aspekte aus beiden Blickrichtungen. In ihren technologiebezogenen Analyseschritten, die z. T. auch explizit als Charakterisierungen bezeichnet werden, existieren zahlreiche Überschneidungen mit einer vorsorgeorientierten, prospektiven Technikcharakterisierung. Eine nicht so ohne weiteres zu überwindende Kluft besteht allerdings im Verständnis von und im Umgang mit Unsicherheiten und Nichtwissen. Auch auf der systembezogenen Seite des ERA, hinsichtlich der Analyse der betroffenen Systeme und möglicher Wirkungen in diesen, sind einerseits Anknüpfungspunkte vorhanden und andererseits Weiterentwicklungen nötig. Nicht zuletzt würde der praktizierten ERA eine klare Struktur hinsichtlich der Bestimmung von Vulnerabilitäten guttun. Die ereignisbezogene Vulnerabilitätsanalyse (EVA) differenziert nach

- a) dem (Stör)Ereignis/Agens,
- b) der Exposition gegenüber dem Agens,
- c) der Sensitivität im System für das Agens und
- d) der Anpassungskapazität des Systems, seiner Fähigkeit zur Verarbeitung von Störimpulsen (Bsp. Immunsystem)²⁴.

Erst aus der integrierten Betrachtung aller vier Aspekte ergibt sich die Vulnerabilität des (Öko)Systems gegenüber dem Agens (den SPAGES). Tatsächlich wird in der ERA der Exposition und Sensitivität große Aufmerksamkeit gewidmet. In der ‚Guidance to develop specific protection goals options for environmental risk assessment at EFSA, in relation to biodiversity and ecosystem services‘ werden auch etwaige Tipping-Points, die Komplexität sowie die Resilienz von Ökosystemen thematisiert (EFSA 2016). Durch die vornehmlich ereignisbezogene Herangehensweise kommt aber der zweite Zugang, die strukturelle Vulnerabilitätsanalyse (SVA), viel zu kurz²⁵. Die SVA konzentriert sich unabhängig von möglichen Störereignissen, die sowohl punktuell als auch schleichend kontinuierlich sein können, auf Schwachpunkte in den betroffenen Systemen. Sie analysiert, an welchen Elementen und Relationen das System eventuell nachgeben wird, wenn es unter Druck gerät²⁶. Es geht um Indizien für das Vorliegen besonders sensibler oder besonders kritische Systeme²⁷ bzw. um das Vorliegen besonders labiler oder vorgespannter Systemzustände. Hierher gehört aber auch die Diskussion über eine mögliche Kontamination von (besonders wertvollen?) Ökosystemen. Kann bzw. muss die Übertragung

²³ Die National Academies of Sciences (2016) definieren das Environmental Risk Assessment wie folgt: “the study and use of probabilistic decision-making tools to evaluate the likely benefits and potential harms of a proposed activity on the wellbeing of humans and the environment, often under conditions of uncertainty” p. 105.

²⁴ Vgl. von Gleich et al 2010; Wachsmuth et al 2012; Gößling-Reisemann et al 2013.

²⁵ Die EVA und SVA (vgl. von Gleich et al 2010; Wachsmuth et al 2012; Gößling-Reisemann et al 2013) kann im Rahmen dieses Textes nicht weiter ausgeführt werden. Wichtige Aspekte einer ereignisbezogenen Vulnerabilitätsanalyse sind allerdings in den Berichten zu den Fallbeispielen GMO Olivenfliege und GMO Raps enthalten, wichtige Aspekte einer strukturellen Vulnerabilitätsanalyse darüber hinaus in dem Kapitel 3 zu ‚Tipping Points‘.

²⁶ Methodische Vorbilder bezogen auf sozio-technische Systeme sind ingenieurwissenschaftliche Methoden wie die Failure Mode and Effekt Analysis (FMEA) (vgl. DIN e.V. 2006; Eberhard 2012), die Fault Tree Analysis (FTA) (Böhnert 1992; Thums, 2004) oder z. B. Bankenstresstests (vgl z. B. Quagliariello 2009).

²⁷ Die Kritikalität bezieht sich auf für das gesellschaftliche (Über)Leben besonders wichtige Bereiche, z. B. die Ernährungsversorgung, Gesundheit, Humanmedizin. Die Sensibilität bezieht sich auf besonders sensible Bereiche oder Phasen, z. B. Schwangerschaft, Vorschädigungen oder Kipp-Punkte.

von modifizierten Genen auf Wildformen oder das bloße Auftreten von GMOs in bestimmten Ökosystemen schon als besorgniserregend eingestuft werden²⁸? Wenn in besonders sensible, vorgespannte²⁹ oder vorgeschädigte Systeme eingegriffen wird, kann mit guten Gründen erwartet werden, dass dadurch weit reichende Folgen ausgelöst werden. In solchen Situationen empfiehlt sich die Umsetzung des Vorsorgeprinzips, und die entsprechenden Indizien für ‚besonders besorgniserregende Systemzustände‘ gehören zu den nachvollziehbaren und belastbaren Auslösern für Maßnahmen nach dem Vorsorgeprinzip. Die SVA und die EVA sind somit komplementär und in ihrem Vorgehen aufgrund der differenzierten Betrachtung von Störereignis, Exposition, Sensitivität und Anpassungsbereitschaft (EVA) sowie der Analyse interner Schwachstellen im betroffenen System (SVA) deutlich präziser als die ERA. Die Technikcharakterisierung konzentriert sich auf das Agens, die SVA konzentriert sich auch die betroffenen Systeme. Die EVA konzentriert sich auf die Interaktionen zwischen beiden.

Der SVA kommt im Rahmen einer vorsorgeorientierten, prospektiven Technikbewertung und -gestaltung eine besondere Rolle zu. Ist sie doch diejenige Methode, die Optionen eröffnet durch Minimierung von Schwachpunkten die Resilienz der betroffenen Systeme zu erhöhen und sich dadurch auch auf mögliche Überraschungen vorzubereiten, auf Ereignisse und Wirkungsmechanismen, die überhaupt noch nicht bekannt sind³⁰. Damit erschließt sich ein zweiter Weg um das Ausmaß der Ahnungslosigkeit betreffend möglicher weitreichende Störereignisse praktisch zu verringern. Die eine Strategie setzt auf weniger eingriffstiefe, weniger wirkmächtige und weitreichende Technologien, wodurch der Möglichkeitsraum von Störereignissen verkleinert wird. Davon wird noch intensiver die Rede sein. Die andere Strategie setzt auf die Stärkung der Anpassungskapazität und Resilienz der betroffenen Systeme. Resiliente Systeme sind in der Lage verschiedenste auch noch unbekannte Störereignisse erfolgreich zu bewältigen. Dies setzt allerdings voraus, dass man – nicht zuletzt auch technisch - in der Lage ist, das vorsorgeorientierte Risikomanagement nicht nur auf die eingreifenden Technologien, sondern auch auf die betroffenen Systeme (deren Vulnerabilität, Anpassungskapazität oder Resilienz) zu beziehen³¹. Von einem derartigen Ansatz sind das strikt ereignisbezogene ERA und das darauf aufbauende Risikomanagement weit entfernt.

Risikoabschätzungen konzentrieren sich eben auf Risiken und nicht auf Vorsorge. Dem ERA-bezogenen Verständnis von Risiko gemäß zielen sie auf quantifizierbare Aussagen, bei denen Risiko als Produkt von Schadenshöhe und Eintrittswahrscheinlichkeit definiert wird. Eine derartige Risikoanalyse ist auf immense Datenmengen angewiesen. Fehlendes Wissen ist allgegenwärtig. Es wird aber nur als ein Mangel verstanden, der durch mehr Forschung überwunden werden kann. Da ist kein Platz für eine

²⁸. Im Bericht der National Academies of Sciences 2016 heißt es dazu: “The mere presence of the modified genetic element in other species could be considered an endpoint “, p 110 und weiter: “Because the goal of a gene-drive modified organism is to spread, and possibly persists, in the environment, the necessary ecological risk assessment is more similar to that used for invasive species, than for environmental assessment of genetically engineered organisms” p. 110, vgl. dazu auch Landis 2004.

²⁹ Holling gibt in seiner Darstellung des ‘Adaptive Cycle’ ein Beispiel für ein vorgespanntes System. Ein Wald kann in der Wachstumsphase (conservation) sehr viel Energie in Form von Holz akkumuliert haben und ist dann in der Gefahr durch ein kleines Störereignis schlagartig abzubrennen (release), vgl. Holling 1986.

³⁰ Stirling et al sprechen diesbezüglich von “substantive novelty” resp. “unprecedented characteristics” 2006, p. 294.

³¹ Stirling et al sprechen diesbezüglich von einem “Resilience-focused (risk absorbing) Management Style”. “Improving capability to cope with surprises: diversity of means to accomplish desired benefits, avoiding high vulnerability, allowing for flexible responses, preparedness for adaptation “(2006, p. 302). Damit kommen auch Strategien des ‚adaptive Management‘ von sozio-ökologischen Systemen in Frage, wie sie im Anschluss an Holling entwickelt wurden vgl. Holling 1978, Shea et al 2002, Stankey et al 2005. Konkrete Hinweise auf Gestaltungsprinzipien zur Steigerung der Resilienz sozio-technischer Systeme finden sich in von Gleich, A.; Giese, B. 2019.

Reflektion über prinzipielle Grenzen des Wissens, z. B. die Unmöglichkeit von Prognosen hinsichtlich der Wirkungen von Eingriffen in komplexe Systeme aufgrund der dort auftretenden Nicht-Linearitäten, Kipp-Punkte oder Emergenz. Da ist erst recht kein Platz für Reflektionen über Ahnungslosigkeit gegenüber völligen Überraschungen, für ein Nicht-Wissen, von dem wir noch gar nicht wissen, dass wir es nicht wissen (unknown unknowns).

Tatsächlich sind auch in der ERA Ansätze eingebaut, die sich auf die Minimierung von bzw. den Umgang mit Nicht-Wissen beziehen. Den Praktikern der ERA insbesondere bei der EFSA ist durchaus bewusst, dass die Möglichkeiten einer auf Vorhersagen orientierten Risikoabschätzung deutlich limitiert sind. Zur Überbrückung fehlenden Wissens bedient sich ERA einer Reihe von Hilfskonstruktionen, um doch noch zu Daten zu kommen. Zu den wichtigsten Hilfskonstruktionen gehörten das sogenannte Familiaritätsprinzip, die Abschätzung von Risiken der GMOs durch Abschätzung der z. T. besser bekannten Risiken ausgehend vom Spenderorganismus, dem Empfängerorganismus und dem Vektor sowie das Vergleichbarkeitsprinzip, der Rückgriff auf die Risikoabschätzung mit Bezug auf schon natürlich vorkommende Vergleichsorganismen (non-GM-surrogates). Dass implizit auch mit Überraschungen gerechnet wird, zeigt sich daran, dass sich ERA einer Reihe von methodischen Schritten des ‚sozialen Lernens‘ bedient (vgl. von Knies, Winter 2011, p. 8). Zu nennen sind hier die step-by-step Prozedur auf dem Weg zur Freisetzung und der Ansatz eines Monitorings nach der Freisetzung (Post-Market Environmental Monitoring) sowie die General Surveillance. Letzteres hat allerdings den fatalen Nachteil, dass das Lernen evtl. zu spät kommt und im Falle unerwartet auftretender Probleme nicht mehr korrigierend eingegriffen werden kann.

All dies wird allerdings an keiner Stelle adäquat und im Zusammenhang kommuniziert. So bleibt der Eindruck eines unbegrenzt optimistischen quantitativen ‚Risk Assessments‘, dass allein das Noch-Nicht-Wissen (vgl. Wehling 2009) kennt, das völlig ohne Vorsorgeansätze auskommt und essentielle Bezüge zum verbleibenden Nichtwissen, zum Nicht-Wissen-Können und zur Ahnungslosigkeit (den unknown unknowns) im Wesentlichen ausblendet. Wenn die EFSA in ihren Guidance Dokumenten Unsicherheiten und ansatzweise auch die Grenzen des Wissens anspricht, dann allein bezogen auf die Grenzen, die der Risikoforschung aufgrund von knappen Ressourcen (Geld und Zeit) gesetzt sind. Schon Aussagen zu den Grenzen der Vorhersagbarkeit beim Umgang mit komplexen Ökosystemen – also Aspekte des Nicht-Wissen-Könnens - sollen offenbar vermieden werden³², wie sich an zwei Vorgängen zeigen lässt. In der ‚Scientific Opinion on Guidance on the risk assessment of genetically modified microorganisms and their derived food and feed products‘ (o. J.) heißt es noch: „Predicting impacts of GMMs and derived food or feed on complex ecosystems can be difficult due to continuous flux and spatial heterogeneities in ecosystems creating a myriad of potential microbial habitats in which interactions between GMMs and their products with the indigenous organisms and or abiotic components can take place. It is recognised that an environmental risk assessment cannot provide data of a GMM or their products which would cover all potential environmental habitats and

³² Der Hintergrund könnte sein, dass fehlendes Wissen und Nicht-Wissen-Können oft als Gründe für die Notwendigkeit zur Anwendung des Vorsorgeprinzips vorgebracht werden. Ob jedoch allein der Hinweis darauf, dass in komplexe Systeme eingegriffen wird, und dass noch nicht alle möglichen Reaktionen dieser Systeme bekannt und erforscht worden sind, als Auslöser für weitreichende Vorsorgemaßnahmen ausreichen kann, wird derzeit kontrovers diskutiert. Allerdings wird ein solches Vorgehen schon in der Rio Declaration mit einem ‚könnte‘ thematisiert: „Bei Maßnahmen, die sich auf komplexe Systeme beziehen, die noch nicht voll verstanden worden sind und bei denen die Folgewirkungen von Störungen noch nicht vorausgesagt werden können, könnte der Vorsorgeansatz als Ausgangsbasis dienen“ (Kapitel 35 Absatz 3 der Agenda 21). Will man die Notwendigkeit von weitreichenden Vorsorgemaßnahmen begründen, sollte man jedoch auf diesem Stand des fehlenden Wissens nicht stehen bleiben. Nicht-Linearitäten, Bifurkationen und Kipp-Punkte sowie vorgespante und vorgeschädigte Systeme sind schließlich als Gründe für Besorgnis durch den Einsatz von Modellen erkennbar, und sie sind zudem abhängig von identifizierbaren Systemarchitekturen und Systemzuständen.

conditions. Consideration of environmental impact (damage) should therefore focus on environments in which exposure is most likely or in which, when relevant, viable GMMs could potentially proliferate” (EFSA o. J. p. 38). Im schließlich veröffentlichten Guidance Document von 2006 zum selben Thema fehlen diese Formulierungen. Stattdessen heißt es: “Predicting impacts of GMMs and derived food or feed on complex ecosystems that are continually in flux is difficult and largely based on experiences with other introductions and an understanding of the robustness of ecosystems. It is recognized that an environmental risk assessment is limited by the nature, scale and location of experimental releases, which environments have been studied and the length of time the studies were conducted” (EFSA 2006 p. 59). In der ursprünglichen Fassung wurden noch die Grenzen angesprochen, die Prognosen der Folgen von Eingriffen in komplexe Systeme prinzipiell gesetzt sind. In der schließlich verabschiedeten Fassung wird hingegen wieder zurückgesprungen auf die schon vorher mehrfach veröffentlichte Position, der zufolge dem Vorhaben v. a. Grenzen durch den Forschungsaufwand gesetzt sind.

Auch im zweistufigen Prozess der Entstehung der der EFSA ‚Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified animals‘ wiederholt sich dieser Vorgang. Erwähnt werden in der Scientific Opinion Unsicherheiten aufgrund von Annahmen und Extrapolationen, konfligierende wissenschaftliche Literatur und Sichtweisen sowie spezifizierte Ungewissheiten, letztere unterteilt in linguistische Unsicherheit (mangelnde sprachliche Präzision), Variabilität (im Gegenstandsbereich) und Ungewissheit (caused by limitations of scientific knowledge and knowledge production such as motivational and systematic bias, censoring, measurement error, missing data, lack of suitable comparators or surrogates, and other causes of incomplete awareness, understanding and descriptions of a mechanism, process or system (i. e. model and scenario uncertainty))” (EFSA 2013a p. 41f). In der Folge werden Methoden diskutiert zur reproduzierbaren Identifizierung von und zum Umgang mit diesen Unsicherheiten. Auch die Erkenntnisprobleme, die sich aus Langzeitexpositionen ergeben, werden angesprochen und auf die Hilfskonstruktion des Familiaritätsprinzips verwiesen (EFSA 2013b p. 38f, p. 41, p. 163f). Anschließend wird folgendes Fazit zu gezogen: „ERA is often constrained/restricted by the available knowledge and experience of the GM animal and it can be difficult to predict and consider all potential future applications, production systems and receiving environments of the GM animal. Thus large-scale and long-term use of a GM animal could result in some effects which were not predictable at the time of the ERA or consent. Therefore, according to Directive 2001/18/EC, applicants are required to conduct general surveillance (GS) to detect unanticipated adverse effects on the environment” (EFSA 2013a p. 44). Interessanterweise erscheint auch hier in der später verabschiedeten Version ein anderer Text: “Overall, the results of the ERA will be subject to varying levels of uncertainty associated with factors such as (1) the availability of data and use of non-GM surrogates to inform the ERA, (2) the range of receiving environments in the EU where the GM animals are likely to be intentionally or accidentally released and (3) the diversity of management practices across EU regions. As far as possible, the overall conclusions of the ERA should specify under which conditions (e.g. receiving environments, management practices of the placing on the market, release and production) the risks/uncertainties identified are most likely to occur and clearly identify the factors/processes which might affect the conclusions of the ERA in order to make explicit the robustness of the conclusions of the ERA (EFSA 2013b p. 30)”. Auch hier wird also das Eingeständnis von Grenzen der Vorhersagbarkeit zurück genommen zugunsten einer vom Aufwand her nicht bewältigbaren Vielfalt. Unknown unknowns kommen überhaupt nicht vor. Immerhin wird eine extreme Ausdehnung der raumzeitlichen Reichweite von GMOs als erkenntnislimitierender Aspekt angesprochen, als Ausweg wird aber wieder nur auf die ex-post Beobachtung per Post Market Environmental Monitoring und General Surveillance verwiesen (EFSA 2013b p. 163), die erst greift, wenn ‚das Kind sozusagen schon in den Brunnen gefallen‘ ist. Beim Umgang mit Nicht-Wissen existieren somit die größten Defizite der ERA.

Dies änderte sich auch nicht wirklich, als die EFSA sich ab 2014 einem umfassenden Prozess zum Umgang mit Unsicherheiten unterwarf. In den beiden Dokumenten, die das vorläufige Ergebnis dieses Prozesses dokumentieren, steht nichts zu den Schwierigkeiten von Prognosen mit Blick auf die Folgen von Eingriffen in komplexe Systeme (vgl. EFSA 2018 a und b). Der Begriff Komplexität taucht nur einmal auf, allerdings bezogen auf die Komplexität des Assessmentprozesses. Auch Nicht-Determiniertheit, Nicht-Linearität und Kippunkte kommen als Begriffe nicht vor³³. Unknown unknowns werden zwar erwähnt, die EFSA schließt sie allerdings aus der ‚Uncertainty Analysis‘ einfach aus. „It is important to note that overall uncertainty cannot and does not include any information about unknown unknowns, i.e. uncertainties not known to the assessors. Since these are unknown, they cannot be either quantified or described” (EFSA 2018a p 34). Sie macht es sich einfach nach dem Motto ‚über Nicht-Wissen kann man nichts sagen, weil es sich ja um Nicht-Wissen handelt‘. Unknown unknowns gibt es wohl, aber wir sind nicht zuständig. Für den Umgang mit unknown unknowns seien nicht die Risikobewerter, sondern allein die Risikomanager zuständig³⁴. Solche Aussagen hindern sie allerdings nicht daran, immer wieder zu betonen, dass die Risikoabschätzer alle relevanten Quellen von Unsicherheiten identifizieren sollen³⁵, und dass im Ergebnis der Risikobewertung natürlich auch Aussagen darüber enthalten sind, wie problematisch oder unbedenklich (no concern) bestimmte mögliche Entwicklungen sind (EFSA 2018b p. 34). Was natürlich wiederum bezogen werden muss auf das in der EU angestrebte Schutzniveau (von Schomberg 2006, p. 25). Ohne Werte ist eine Risikobewertung nicht möglich. Zudem sind die Risikomanager auch auf wissenschaftliche Vorarbeiten für eine Kosten-Nutzen-Abschätzung angewiesen.

³³ Dies steht im Kontrast zum ‚Scoping paper‘ der Group of Chief Scientific Advisors der EU Commission. Dort wird sinnvollerweise nach ‚scientific uncertainty‘, ‚indeterminacy‘ und ‚ignorance‘ unterschieden (2018, p. 3), was unserer Unterscheidung zwischen Unsicherheit, Nicht-Wissen-Können und Ahnungslosigkeit (unknown unknowns) entspricht.

³⁴ „Deciding how much certainty is required or, equivalently, what level of uncertainty would warrant precautionary action, is the responsibility of decision-makers, not assessors” (EFSA 2018a p 16). Konträr dazu Sterling et al: „It is clear that the precautionary principle is of relevance not only to the management, but also to the assessment of risk “(2006 p. 289). Im angeführten EFSA-Zitat offenbart sich im Übrigen ein gravierendes Missverständnis über das Funktionieren des Vorsorgeprinzips. Es wird unterstellt, dass das Ausmaß an Unsicherheit ein Auslöser für Vorsorgemaßnahmen sein könnte. Richtig ist vielmehr, dass das Ausmaß einer potenziellen Bedrohung Vorsorgemaßnahmen auslösen kann, trotz noch vorhandener Unsicherheiten über Eintrittswahrscheinlichkeit und genauer Ausprägung der Bedrohung.

³⁵ „Decision-makers should understand that all assessments are conditional on the current state of scientific knowledge, and do not take account of ‘unknown unknowns’, and take this into account in decision-making (e.g. they might treat novel issues differently from those with a long history of scientific research)” (EFSAa p 35).

Eingriffstiefe

Unsicherheit, mit den Formen wie sie soeben angesprochen wurden³⁶, Noch-Nicht-Wissen, im Sinne von noch ausstehenden Forschungsergebnissen, Nicht-Wissen-Können, auf Grund von Nichtdeterminiertheiten in komplexen Systemen und Ahnungslosigkeit gegenüber völligen Überraschungen sind die bisher erwähnten Formen des Nicht-Wissens. Im Environmental Risk Assessment werden, wie schon angesprochen, Nicht-Wissen-Können und Ahnungslosigkeit nicht angemessen bzw. überhaupt nicht berücksichtigt. Nun muss noch eine weitere wichtige Form des Nicht-Wissens erwähnt werden: Das technisch erzeugte Nicht-Wissen³⁷. Die Ausdehnung dieser Form von Nicht-Wissen über mögliche Folgen kommt zustande durch die praktische Ausdehnung der Wirkmächtigkeit und Reichweite technischer Eingriffe. Dadurch wird der Möglichkeitsraum nicht erwarteter Ereignisse enorm ausgeweitet³⁸. Technologische Beispiele sind nicht überschaubare Kettenreaktionen, extreme Halbwertszeiten von Stoffen in der Umwelt (Persistenz und Radioaktivität) oder GMOs bzw. gentechnische Konstrukte (modified genetic elements), die in der Lage sind sich selbständig auszubreiten und zu vermehren. Wenn ein gentechnisch veränderter Organismus sich selbst vermehren kann und zudem mobil ist, besteht die Gefahr seiner tendenziell globalen, irreversiblen, nicht rückholbaren Ausbreitung. Dieser Organismus kann aufgrund seiner extremen räumlichen und zeitlichen Ausbreitung in unüberschaubar vielen Systemen und diversen Kontexten auftauchen und dort in völlig unvorhersehbare überraschende Interaktionen eintreten³⁹. Das Ausmaß des Nicht-Wissens über mögliche Konsequenzen solcher Technologien, Eingriffe oder Freisetzungen vergrößert sich sozusagen proportional mit ihrer Wirkmächtigkeit und Reichweite. So gesehen muss die Tatsache, dass Gene-Drives explizit für den Zweck hergestellt werden, sich in Populationen rasant auszubreiten, als besonders besorgniserregend eingestuft werden. Da diese Ausdehnung des Nicht-Wissens technisch erzeugt wurde, kann sie allerdings auch technisch reduziert werden. Eine extreme Ausbreitung kann technisch vermindert werden, durch Umstieg auf sich selbst begrenzende Reaktionen oder auf weniger invasive, weniger persistente, weniger mobile und fortpflanzungsfähige GMO. Der Fokus bei einer derartigen Substitution liegt also auf der Veränderung des Charakters des Agens. Dies ist ein deutlicher Unterschied zur allseits verbreiteten Praxis der Verminderung der Exposition gegenüber einem unveränderten Agens durch Containment⁴⁰. Auch diese verbreitete Strategie zielt auf eine Verkleinerung des Möglichkeitsraums.

Die technischen Wurzeln der Ausdehnung des Möglichkeitsraums und Nicht-Wissens können im Rahmen der Technikcharakterisierung identifiziert werden. Dies geschieht nicht zuletzt mit Hilfe des Technikbewertungskriteriums Eingriffstiefe. Dieses Kriterium wurde, aufbauend auf Überlegungen von Günther Anders und Hans Jonas (vgl. Anders 1956, Jonas 1979 und 1985), Ende der 1980er Jahre eingeführt (vgl. von Gleich 1989). Es bezieht sich auf Technologien auf der Basis der mathematisch-experimentellen Naturwissenschaften, für die eine Unterscheidung zwischen der Ebene der

³⁶ Am umfänglichsten und übersichtlichsten ist die "Generic list of common types of uncertainty affecting scientific assessments" EFSA 2018a p. 19

³⁷ Diese Form des Nicht-Wissens darf nicht verwechselt werden mit der allgegenwärtigen Erfahrung, dass wissenschaftliche Forschung einerseits Wissen erzeugt aber zugleich auch immer neue Fragen aufwirft. Diese Erfahrung wird auch ‚science based ignorance‘ genannt, vgl. Wehling 2009, vgl. auch Jäger et al 2009.

³⁸ Genau besehen führt die technisch erzeugte Ausdehnung des Möglichkeitsraums und dadurch auch des Nicht-Wissens sowohl zum Nicht-Wissen-Können, wenn durch die raumzeitliche Ausdehnung technischer Wirkungen Interaktionen in und mit komplexen Systemen ermöglicht werden, als auch zu völligen Überraschungen (unknown unknowns).

³⁹ Das bekannteste Beispiel für eine entsprechende Überraschung aus dem Reich der Chemikalien ist die ozonzerstörende Wirkung von FCKWs in der Stratosphäre, also in über 10.000 Metern Höhe.

⁴⁰ Dieser Unterschied wird auch als extrinsisches und intrinsisches Containment bzw. Biocontainment thematisiert, vgl. EFS 2012.

Phänomene und der Ebene der Naturgesetze konstitutiv ist. Die Naturgesetze bringen die Phänomene hervor und steuern sie weitgehend. Die Atome bestimmen die physikalischen Eigenschaften der physikalischen Objekte, die Molekülstruktur die chemischen Eigenschaften der Stoffe und auch die Gene sind an der Steuerung der biologischen Eigenschaften der Organismen maßgeblich beteiligt. Technologien, die an solchen Steuerungsstrukturen wie Atomen/Elementarteilchen, Molekülstrukturen oder Genen technisch ansetzen, generieren eine deutlich höhere Macht über die Phänomene und weiterreichende Konsequenzen im Vergleich zu Techniken, die nur an den unmittelbar wahrnehmbaren Phänomenen ansetzen, wie es die handwerklich-landwirtschaftliche Technik jahrhundertlang tat (z. B. in Form der Züchtung durch Auslese). Die größere Eingriffstiefe kann somit als Grundlage für eine ausgedehntere technische Wirkmächtigkeit (power) und Reichweite (range) identifiziert werden⁴¹. Basis dieses Ansatzes der Technikcharakterisierung ist somit die Einsicht, dass das Ausmaß des Nicht-Wissens über mögliche Folgen bestimmter Eingriffe nicht ‚einfach schon da‘ ist, sondern, dass es durch den Charakter des technischen Eingriffs erst erzeugt und enorm ausgedehnt wird. Der Einsatz besonders wirkmächtiger und weitreichender Technologien vergrößert den Möglichkeitsraum dessen, was passieren kann und damit auch das Nicht-Wissen über mögliche Folgen. Umgekehrt kann dieser Möglichkeitsraum und dieses Ausmaß an Nicht-Wissen über mögliche Folgen durch den Einsatz von Techniken mit einer geringeren Eingriffstiefe auch verkleinert werden kann. Wenn wir im Rahmen von Substitutionsbemühungen ein Agens wählen oder entwickeln können, das nach wenigen Stunden oder Tagen abgebaut wird oder abstirbt, wird dadurch das Ausmaß des Nicht-Wissens über mögliche Folgen deutlich reduziert.

Identifizierung von besonders besorgniserregenden Stoffen in REACH

Diese Überlegungen zu technisch erzeugtem Nicht-Wissen sind nicht neu. Sie haben bei der umweltpolitischen Diskussion über persistente Industriechemikalien und insbesondere über die stratosphärische Ozonzerstörung als Folge der FCKW-Freisetzung schon eine wichtige Rolle gespielt (vgl. Scheringer 1996). Und sie haben schließlich, aufbauend auf der Debatte über ‚persistent organic pollutants‘ (POPs) in den Weltmeeren, auch Eingang in die Europäische Chemikalienregulation nach REACH gefunden, in welcher besonders persistente und bioakkumulative Stoffe als besonders besorgniserregend klassifiziert werden.

Bis dahin war in der Debatte über mögliche Auslöser für Maßnahmen nach dem Vorsorgeprinzip ausschließlich von Gefahren für die Umwelt und die Gesundheit die Rede. Eine besonders weitreichende Exposition gegenüber Agentien kam als alleiniger Grund für Besorgnis und Vorsorgemaßnahmen bisher nicht vor. Dies änderte sich mit der Chemikaliengesetzgebung nach REACH. In Artikel 1 der REACH Verordnung heißt es unter Punkt 3: „Diese Verordnung beruht auf dem Grundsatz, dass Hersteller, Importeure und nachgeschaltete Anwender sicherstellen müssen, dass sie Stoffe herstellen, in Verkehr bringen und verwenden, die die menschliche Gesundheit oder die Umwelt nicht nachteilig beeinflussen. Ihren Bestimmungen liegt das Vorsorgeprinzip zugrunde“ (REACH Verordnung 2006, S.28).

Die Ausgestaltung von REACH bemüht sich dann auch tatsächlich um die Operationalisierung des Vorsorgeprinzips und beschäftigt sich explizit mit der Frage, wodurch Vorsorgemaßnahmen ausgelöst werden sollen. In der Aufzählung der in Erwägung stehenden Gründe für den Erlass der Verordnung heißt es unter Punkt 69: „Um ein hinreichend hohes Maß an Schutz der menschlichen Gesundheit,

⁴¹ Das Kriterium Eingriffstiefe wurde im Rahmen der prospektiven Technikbewertung in Bereichen wie der Synthetischen Chemie (Böschchen et al 2003), der Nanotechnologie (Rip 2006) und der Synthetischen Biologie (Grunwald 2016) erfolgreich eingesetzt. Verwandte Konzeptualisierungen der Eingriffstiefe im biologischen Bereich finden sich in Deutscher Ethikrat 2011 sowie in Engelhardt et al 2016.

auch im Hinblick auf betroffene Populationen und gegebenenfalls auf bestimmte schutzbedürftige Untergruppen, sowie der Umwelt sicherzustellen, sollte bei besonders besorgniserregenden Stoffen entsprechend dem Vorsorgeprinzip mit großer Umsicht vorgegangen werden“ (S. 14). Hervorzuheben ist aus dieser Formulierung das Konzept der ‚besonders besorgniserregenden Stoffe‘. Als ‚besonders besorgniserregend‘ gelten nach REACH nicht nur Stoffe mit einem hohen Gefährdungspotenzial (insb. krebserregend, mutagen und reproduktionstoxisch), sondern auch Stoffe mit einem besonders hohen Expositionspotenzial, nämlich besonders persistente und bioakkumulierende Stoffe, und zwar unabhängig von einer damit verbundenen Gefährdungshypothese. Hierin liegt der erste wichtige Schritt, an dem bei der Umsetzung des Vorsorgeprinzips in die Governance und Regulation von GMOs angeknüpft werden sollte. Grundlage für diesen Schritt in Richtung auf eine geradezu ‚gefährdungsunabhängige Operationalisierung des Vorsorgeprinzips‘ ist die Erkenntnis, dass eine enorme Ausweitung der Exposition den Möglichkeitsraum für unerwartete Interaktionen in der Umwelt extrem ausdehnt und damit auch das Nicht-Wissen bis hin zur Ahnungslosigkeit gegenüber möglichen Überraschungen. Interessanterweise kann genau diese logische Überlegung auch schon wieder als eine besondere Form der Gefährdungshypothese interpretiert werden.

Die Charakterisierung eines Stoffs als besonders besorgniserregend hat präzise und direkte Auswirkungen auf das Risikomanagement. Dies ist der zweite wichtige Schritt, an dem bei der Operationalisierung des Vorsorgeprinzips auch im Bereich der GMO angeknüpft werden sollte. Die Charakterisierung eines Stoffs als ‚besonders besorgniserregend‘ führt zu einem generellen Verwendungsverbot (Art. 56) bzw. zur expliziten Pflicht auf Zulassung. Der Stoff wird in Anhang XIV der REACH-Verordnung aufgenommen. Eine Zulassung ist nur möglich, wenn gezeigt werden kann, dass das von diesem Stoff ausgehende Risiko über den gesamten Lebensweg beherrschbar ist. Bei Stoffen, für die kein Schwellenwert angegeben werden kann⁴², sind Ausnahmen auf der Basis einer Abwägung zwischen Nutzen- und Risikopotentialen möglich⁴³. Darüber hinaus besteht auch nach einer ausnahmsweisen Zulassung die Pflicht zur Suche nach weniger besorgniserregenden Alternativen (Substitution), die Pflicht eines begleitenden Monitorings und das Minimierungsgebot (Artikel 60 Abs. 10). Für die Governance von Chemikalien wurde also ein vergleichsweise einfach zu beschreitender Weg gefunden, um in zwei Schritten das Vorsorgeprinzip in die technologiebezogene Regulation einzubauen.

Die besondere Praktikabilität dieses Vorgehens besteht darin, dass zunächst auf die Eigenschaften der Agentien abgehoben wird. Dies hat den Vorteil, dass man noch nicht auf die zusätzliche besonders aufwändige Analyse bestimmter Zielsysteme und deren Vulnerabilität angewiesen ist. Das Vorgehen konzentriert sich, ganz im Sinne der Technikcharakterisierung, auf die ‚inhärenten Eigenschaften‘ der Agentien. Bei der Identifizierung von Stoffen als sehr persistent, bei FCKWs geht es um Halbwertszeiten von bis zu 400 Jahren (vgl. Koch 1995, S. 259), und/oder sehr bioakkumulativ handelt es sich um die vergleichsweise einfache Bestimmung von physico-chemischen bzw. biochemischen Eigenschaften der Stoffe. Die Ausdehnung der Reichweite ist Konsequenz der Eingriffstiefe, der Synthese von naturfremden, persistenten und mobilen Chemikalien. Diese Eigenschaften führen zur

⁴² Für Persistenz und Bioakkumulation kann keine Wirkschwelle angegeben werden, weil diese Eigenschaften sich nur auf die Exposition beziehen. Aufgrund der fehlenden quantifizierbaren Wirkungsschwelle und der Unmöglichkeit, eine erwartbare Umweltkonzentration zu bestimmen, ist ein PEC/PNEC Vergleich nicht möglich. Abgehoben wird dagegen auf die räumliche und zeitliche Entkopplung von Emission und möglicher Wirkung (vgl. Merenyi et al 2011).

⁴³ Ausnahmen gemäß Art. 58 Abs. 2. Für diese Stoffe „kann eine Zulassung nur erteilt werden, wenn nachgewiesen wird, dass der sozioökonomische Nutzen die Risiken überwiegt, die sich aus der Verwendung des Stoffes für die menschliche Gesundheit oder die Umwelt ergeben, und wenn keine geeigneten Alternativstoffe oder -technologien verfügbar sind“ Art. 60 Abs. 4.

Charakterisierung als besonders besorgniserregender Stoff, was wiederum unmittelbar Konsequenzen im Risikomanagement auslöst.

Zwei Probleme sind aber auch mit REACH noch nicht gelöst. Auch REACH setzt erst bei der Chemikalien- bzw. Produktzulassung an. Ein wichtiges Feld des vorsorgeorientierten Risikomanagements, das vorsorgeorientiert Design von umweltfreundlichen Chemikalien bleibt völlig außen vor⁴⁴. Und es fehlt noch ein weiterer notwendiger Schritt. Wenn Anwendungen schon bekannt sind, sollte mit Blick auf eventuell betroffenen Systeme eine ereignisbezogene und eine strukturelle Vulnerabilitätsanalyse etabliert werden mit Fokus auf Sensibilitäten, Kritikalitäten, Anpassungskapazitäten, Nicht-Linearitäten und Kipp-Punkten. Auf diesem Weg kann die Einstufung als ‚besonders besorgniserregendes Agens‘ als Ergebnis der Technikcharakterisierung durch eine Einstufung als ‚besonders besorgniserregendes System‘ bzw. ‚besonders besorgniserregender Systemzustand‘ aus der Vulnerabilitätsanalyse ergänzt werden, jeweils mit entsprechenden Konsequenzen im Risikomanagement.

Operationalisierung des Vorsorgeprinzips in der Governance von GMO nach dem Vorbild von REACH

Wenn der politische Wille dazu da ist, sollte eine Übertragung der in REACH vollzogenen Schritte zur Operationalisierung des Vorsorgeprinzips in die Governance und Regulation der Gentechnologie vergleichsweise einfach realisierbar sein. Die Gefährdungs- und Expositionsabschätzung würde sich zunächst auf die Charakterisierung der GMOs und gentechnischen Konstrukte fokussieren. Dabei spielen die Eingriffstiefe und ihre beiden Konsequenzen, die Wirkmächtigkeit und die Reichweite, zunächst eine zentrale Rolle. Schon als Ergebnis dieses Schritts kann eine Charakterisierung von GMOs bzw. gentechnischen Konstrukten als besonders besorgniserregend erfolgen. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass eine Technikcharakterisierung mit Blick auf die Freisetzung von Lebewesen im Vergleich zu chemischen Substanzen mit zusätzlichen Herausforderungen verbunden ist. Zwar muss auch bei Substanzen mit ihrer Veränderung nach der Freisetzung gerechnet werden (Alterung, Oxidation, Metabolisierung). Organismen verfügen allerdings über eine deutlich höhere ontogenetische und phylogenetische Plastizität. Trotzdem stellt die Technikcharakterisierung auch hier im Vergleich zur Vulnerabilitätsanalyse der betroffenen Systeme (und auch im Vergleich zu den im Rahmen der ERA geforderten Schritten) ein ziemlich einfaches und wenig aufwändiges Vorgehen dar. Die Bestimmung der Persistenz und Invasivität von SPAGEs und GMOs, ihrer Fähigkeit zur Selbstvermehrung, zum Überleben (evolutionäre Fitness) sowie ihrer Fähigkeit zur raumzeitlichen Ausbreitung ist ohnehin schon Gegenstand der ERA.

In der Durchführungsverordnung der Europäischen Kommission über Anträge auf Zulassung genetisch veränderter Lebens- und Futtermittel und in den Guidance Dokumenten der EFSA wird ausführlich beschrieben, welche risikorelevanten Analysen ein Antragsteller durchzuführen hat und zu welchen Fragen er Auskunft erteilen soll (Verordnung (EG) Nr. 1829/2003). Auch das Environmental Risk Assessment bezogen auf die Freisetzung von GMOs in die Umwelt beginnt mit bestimmten Formen der Technikcharakterisierung (characteristics of GMO and releases)⁴⁵. Die Erweiterung der Technikcharakterisierung um die Kriterien Eingriffstiefe, Eingriffsintensität und deren Konsequenzen

⁴⁴ Z. Bsp. mit dem Ziel ‚benign by design‘, vgl. Laber-Warren 2010; Leder et al 2015.

⁴⁵ Betrachtet werden insbesondere: the recipient or parental organism(s); the genetic modification(s), be it inclusion or deletion of genetic material; and relevant information on the vector and the donor; the GMO (including phenotypic and genetic instability); the intended release or use including its scale, vgl. Verordnung (EG) Nr. 1829/2003.

Wirkmächtigkeit und Reichweite sollte also mit vergleichsweise einfachen Mitteln realisierbar sein. Aspekte der Eingriffsintensität sind schon mit dem ‚scale of the intended release‘ vertreten. Es werden fast alle wesentlichen Punkte einer (vorsorgeorientierten) Risikoanalyse angesprochen, allerdings mit durchaus unterschiedlicher Intensität und, wenn man den Anhang II der Verordnung Nr. 1829/2003 hinzuzieht, mit einem sehr unterschiedlichen Detaillierungsgrad. Für die Technikcharakterisierung (z. T. als molekulare Charakterisierung bezeichnet) und für die toxikologischen (mit Einschränkungen auch die allergologischen und ernährungsphysiologischen) Analysen existieren sehr detailliert ausgeführte Vorschriften und wissenschaftliche Methoden. Das gilt z. T. auch noch für vergleichende Analysen mit einem „konventionellen Gegenstück“. Der Bereich der Umweltwirkungen ist hingegen extrem unterrepräsentiert, was wohl vor allem mit der Ausrichtung auf Lebens- und Futtermittel zusammenhängt. Es finden sich wenige Hinweise auf ökosystemare Wirkungen und keinerlei Hinweise zu möglichen Einflüssen auf die Biodiversität⁴⁶. Der Verlässlichkeit (reliability) der gentechnischen Methoden, bzw. deren unerwünschten Neben- und Folgewirkungen wird hingegen vergleichsweise große Aufmerksamkeit gewidmet. Auffallend ist allerdings, dass deren raumzeitliche Tragweite nicht abgefragt wird. Es fehlen Hinweise auf Methoden, wie z. B. ein „mit einem horizontalen Gentransfer verbundenes potenzielles Risiko“ denn genau erfasst und bewertet werden könnte. Auch der Reichweite und Exposition wird in Form einer ‚exposure characterization‘ Aufmerksamkeit gewidmet nicht nur hinsichtlich der quantitativ erfassbaren oder abschätzbaren Aspekte „voraus berechneter Verbrauch, voraussichtliche individuelle und altersspezifische Aufnahme“, „Verwendungsempfehlungen, Handhabung“, sondern auch mit Blick auf Aspekte der Technikcharakterisierung⁴⁷. Auch hier werden allerdings die raumzeitlichen Tragweiten, eine mögliche globale Verbreitung und die Irreversibilität von Freisetzungen mit keinem Wort erwähnt. Im Rahmen der Umweltverträglichkeitsprüfung zu untersuchen sind „mögliche Änderungen der Wechselwirkungen zwischen der genetisch veränderten Pflanze und ihrer biotischen Umwelt infolge der genetischen Veränderung, Persistenz und Invasivität, Selektionsvor- oder -nachteil, Gentransfer-Potenzial, „Wechselwirkungen zwischen der genetisch veränderten Pflanze und Zielorganismen“, „Wechselwirkungen zwischen der genetisch veränderten Pflanze und Nichtzielorganismen“. Aber auch hier fehlen weitgehend Angaben zu der Frage, wie diese geforderten Informationen tatsächlich beschafft werden können.

Um nicht missverstanden zu werden, diese Aufzählungen dienen vor allem den Zweck zu zeigen, dass schon zahlreiche Aspekte berücksichtigt werden, die auch für eine Einstufung als ‚besonders besorgniserregender GMO oder gentechnisches Konstrukt‘ wichtig sind. Im Unterschied zu einer weit verbreiteten Kritik an der ERA zielt der hier verfolgte Ansatz zur Umsetzung des Vorsorgeprinzips im Kern nicht auf ‚mehr Wissen‘, auf das was alles noch nicht bekannt und noch nicht angemessen berücksichtigt ist. Er zielt vielmehr auf eine andere Gewichtung der schon vorhandenen und vergleichsweise leicht zugänglichen Erkenntnisse und vor allem auf klare vorsorgeorientierte Konsequenzen aus denselben⁴⁸.

⁴⁶ Diese werden jedoch ausführlich diskutiert in EFSA 2016.

⁴⁷ „the spread of the GMO(s) in the environment (persistence and invasiveness, biological fitness, pathways of dispersal, reproductive, survival and dormant forms); interactions with target or non-target organisms; vertical or horizontal gene transfer; exposure to humans to animals; competition for natural resources like soil, area, water, light, displacement of natural populations of other organisms; delivery of toxic substances; different growth patterns“ vgl. Verordnung (EG) Nr. 1829/2003; EFSA 2006, 2013.

⁴⁸ Aus dem gleichen Grund spielt hier auch die Debatte keine große Rolle, ob das Setzen auf Quantifizierung problematisch sei und ob vermehrt qualitative Informationen in der ERA berücksichtigt werden müssten. Es besteht vielmehr Übereinstimmung darüber, dass diejenigen Indizien, aufgrund deren Vorsorgemaßnahmen ausgelöst werden sollen, wissenschaftlich nachvollziehbar (und nach Möglichkeit auch quantifizierbar) sein sollten. Die Nichtquantifizierbarkeit darf jedoch nicht zur Nichtberücksichtigung nachvollziehbarer Indizien

Selbst wenn man der Konzeption der Eingriffstiefe nicht zu folgen vermag, bleiben folgende zentrale Kriterien für die Identifizierung von ‚besonders besorgniserregenden Konstrukten und GMOs‘:

- Enorme **Wirkmächtigkeit** (Virulenz) verbunden mit unzureichender technischer **Ausgereiftheit und Verlässlichkeit** (reliability)⁴⁹
- **Fähigkeit zur Selbstvermehrung** wobei hier zwischen der Vermehrungsrate und den Generationszeiten für GDOs sowie der Fähigkeit zur Überwindung der Mendelschen Vererbungsregeln bei GDs unterschieden werden muss
- **Populationsgenetische Fitness** (vgl. Barker 2009)
- **Invasivität** bzw. Schwellenwert der Ausbreitung, Kolonisierung
- **Persistenz** Fähigkeit zur zeitlichen Ausbreitung
- **Mobilität** Fähigkeit zur räumlichen Ausbreitung
- **Potenzial zum vertikalen Gentransfer/Hybridisierungspotenzial** z.B. Verwendung konservierter Sequenzen als Zielloci der Integration von Homing-Endonuklease basierten Gene Drives
- **Potenzial zum horizontalen Gentransfer**

Fazit

Wichtige Punkte einer vorsorgeorientierten Technikcharakterisierung und Vulnerabilitätsanalyse werden im aktuellen Regelwerk schon angesprochen. Dies sollte jedoch besser strukturiert und operationalisiert geschehen. Die Hauptaufgabe einer Integration des Vorsorgeprinzips in die Governance der neuen Gentechniken besteht aber nicht der Erhebung unzähliger zusätzlicher Daten. Wesentlich entscheidender ist die Identifizierung von besonders besorgniserregenden GMO bzw. gentechnisches Konstrukten und die Verbesserung der Schnittstelle zwischen Gefährdungs- und Expositionsabschätzung und –bewertung einerseits und dem Risikomanagement andererseits, indem klare vorsorgeorientierte Konsequenzen aus dieser Einstufung gezogen werden. In der derzeitigen Situation ist völlig unklar, was denn aus den vom Antragsteller geforderten Aussagen zur „Risikocharakterisierung“ zur „Expositionsbewertung“ oder zur „Umweltverträglichkeit“ folgt.

Fünf Schritte zur Integration des Vorsorgeprinzips in die Governance von SPAGE

1. Die vorsorgeorientierte Risikoabschätzung und das vorsorgeorientierte Risikomanagement beginnen nicht erst bei der Produktzulassung. Sie beginnen schon in der Phase von Forschung und Entwicklung. Früh im Innovationsprozess, wenn noch keine Pfadabhängigkeiten durch weitreichende Investitionen verfestigt wurden, sind Korrekturen und ein Umstieg auf risikoärmere Entwicklungspfade wesentlich einfacher. Aufgrund des wesentlich größeren Ausmaßes des Nichtwissens in dieser Phase sollte allerdings nicht von Risiken gesprochen werden (deren Bestimmung in dieser Phase nicht zu gewinnende Informationen erfordern würde), sondern von Risikopotenzialen und den ihnen zugrundeliegenden Gefährdungs- und Expositionspotenzialen. Maßnahmenoptionen in dieser frühen Phase liegen in einer vorsorgeorientierten Risikoforschung, in zielorientierten Förderprogrammen für risikoärmere Alternativen, in Wettbewerben und Preisen, aber auch in der Transparenz der Prozesse und den Möglichkeiten zur Partizipation. Wichtig ist v. a. die gezielte Förderung eines risikoarmen

führen. Und aus dem gleichen Grund wird hier schließlich nicht thematisiert, welche wichtige Rolle der Partizipation bei der Umsetzung des Vorsorgeprinzips zukommen soll.

⁴⁹ Auch mit Blick auf die technische Verlässlichkeit gibt es durchaus etliche Anknüpfungspunkte in den Vorgaben der ERA (z. B. genetische Stabilität des Inserts, Stabilität und Expression der Transformationsereignisse, biologische Plastizität, ...).

Designs von gen- und biotechnologischen Konstrukten (benign by design). Wenn es nicht immer nur zu spät kommen und restriktiv eingreifen möchte, ist die Orientierung auf ein solches Design ein unverzichtbarer Ansatz des vorsorgeorientierten Risikomanagements.

2. Vorsorgemaßnahmen sind auf die Erarbeitung von auf Vorsorge bezogenem Wissen angewiesen. Auf Vorsorge bezogenes Wissen sollte in der Lage sein das Ausmaß und die mögliche Folgeschwere fehlenden Wissens in Form von nachvollziehbaren Besorgnisgründen zu erschließen. Dabei gilt es alle Formen des Nicht-Wissens zu berücksichtigen, nicht nur die derzeit in der ERA und in Zulassungsverfahren allein angesprochenen Unsicherheiten, sondern auch das Nicht-Wissen-Können (die Grenzen der Prognostizierbarkeit im Umgang mit komplexen Systemen durch Nichtdeterminiertheit), die völlige Ahnungslosigkeit gegenüber möglichen Überraschungen (unknown unknowns) und nicht zuletzt die technisch erst erzeugte Ausdehnung des Möglichkeitsraums und des damit ausgedehnten Nichtwissens.
3. Zentral hierfür sind die beiden vorsorgeorientierten Methoden der Technikcharakterisierung und der Vulnerabilitätsanalyse. In der strukturellen Vulnerabilitätsanalyse kommt es auf die Identifizierung von besonders kritischen und sensiblen Systemen an, auf die Identifizierung von Kipp-Punkten und drohenden Bifurkationen. Wenn in Systeme eingegriffen wird, die für die Gesellschaft kritisch sind (z. B. Ernährung, Gesundheit), die vorgespannt oder vorbelastet sind oder Kipp-Punkte aufweisen, dann kann ein Eingriff in diese Systeme als besonders besorgniserregend charakterisiert werden.

Die Technikcharakterisierung kann besonders früh im Innovationsprozess einsetzen, auch in der Phase, in der sich Gene-Drives derzeit befinden, in der noch kaum Anwendungen auf dem Markt sind. Mit dem Kriterium der Eingriffstiefe wird nicht zuerst auf eine Wirkung abgehoben, sondern auf den Charakter des Eingriffs, der diese Wirkungen, insbesondere Wirkmächtigkeit und Reichweite, erst hervorbringt. Besonders große Wirkmächtigkeit (bis hin zur Auslösung von Kettenreaktionen) und besonders große Reichweite bis hin zur Globalität und Irreversibilität durch die GMO und gentechnischen Konstrukte können als ‚besonders besorgniserregend‘ charakterisiert werden. Das Kriterium Eingriffstiefe mit den Dimensionen von Wirkmächtigkeit und Reichweite erfüllt die Anforderungen an die Leistung von Vorsorgekriterien und Besorgnisgründe, sowohl was die Schwere (degree of seriousness) von Gefährdungs- und Expositionspotenzialen als auch das Ausmaß (magnitude) der möglichen Folgen und des durch die Eingriffstiefe erzeugten Nicht-Wissens angeht. Darüber hinaus liefert es Hinweise in welcher Richtung erfolgreich nach risikoärmeren Alternativen gesucht werden kann.

An den beiden methodischen Ansätzen Technikcharakterisierung und Vulnerabilitätsanalyse sowie an den Kriterien Eingriffstiefe und Eingriffsintensität inkl. weiterer Hinweise auf schwerwiegende Gefährdungs- und Expositionspotenziale gilt es weiter zu arbeiten.

4. Der Exposition muss bei Freisetzungen in die Umwelt ebenso viel Aufmerksamkeit gewidmet werden wie der Gefährdungsdimension. In der Risikogovernance von Chemikalien hat sich dies inzwischen durchgesetzt. Sehr persistente und sehr bioakkumulative Chemikalien werden unter REACH als besonders besorgniserregende Substanzen (substances of very high concern) eingestuft. Damit wird eine extreme Exposition, selbst ohne damit verbundene Gefährdungshypothese, als besonders besorgniserregend betrachtet. Hingegen wird mit Blick auf eine selbstständige Ausbreitung von GMOs oder deren Genen in Ökosystemen noch allzu oft mit einem ‚was soll’s?‘ (so what?) reagiert (von Schomberg 2006, p. 24). Es gilt also, die Fähigkeit von GMOs und gentechnischer Konstrukte sich in der Umwelt auszubreiten, als wesentlichen Besorgnisgrund in der Gentechnikregulation zu verankern. Die hierbei

zugrundeliegende Risikohypothese bezieht sich auf die Tatsache, dass die zeitliche und räumliche Ausdehnung der Präsenz solcher persistenter und invasiven Konstrukte, die Wahrscheinlichkeit ihrer Interaktion mit den unterschiedlichsten Elementen in den unterschiedlichsten ökosystemaren Kontexten enorm erhöhen und dadurch, wie man Beispiel der FCKW lernen musste, zu großen Überraschungen führen kann. Die Minimierung von Expositionen ist also ein erfolgsversprechender Ansatz zum Umgang mit unknown unknowns.

5. Und schließlich gilt es die Schnittstelle zwischen Gefährdungs- und Expositionsabschätzung und –bewertung und dem Risikomanagement zu verbessern. Eine Charakterisierung als ‚besonders besorgniserregendes GMO oder Konstrukt‘ sollte zu den gleichen Konsequenzen führen, wie dies in REACH der Fall ist, also Verwendungsverbot, Genehmigungspflicht mit Ausnahmenregelungen und ein aktives Bemühen um risikoärmere Alternativen.

Literatur

- Ammann, D., Hilbeck, A., Lanzrein, B., Hübner, P., Oehen, B., 2007. Procedure for the Implementation of the Precautionary Principle in Biosafety Commissions, *Journal of Risk Research*, 10:4, 487-501
- Anders, G., 1958. Die Antiquiertheit des Menschen. Über die Seele im Zeitalter der zweiten industriellen Revolution, München
- Barker J. S. F., 2009. Defining fitness in natural and domesticated populations. in: J. van der Werf (ed.): *Adaptation and Fitness in Animal Populations*. Springer-Verlag (Heidelberg), 3-14.
- Böhnert, R., 1992. Bauteil- und Anlagensicherheit, Vogel Würzburg
- Böschchen, S.; Lenoir D.; Scheringer M., 2003. Sustainable Chemistry: Starting point and prospects, In: *Naturwissenschaften*, March 2003, 90(3). 93-103.
- Caplan A.L., B. Parent, M. Shen, and C. Plunkett, 2015. No time to waste—The ethical challenges created by CRISPR. *EMBO Rep.* 16(11):1421-1426. 2015
- Commission of the European Communities, 2000. Communication from the commission on the precautionary principle, Brussels <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=COM:2000:0001:FIN>;
- Core Working Group on Guidance for Contained Field Trials (multi-authored including Benedict, M.Q), 2008. Guidance for contained field trials of vector mosquitoes engineered to contain a gene drive system: recommendations of a scientific working group in: *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* 8 (2), 127-166
- Deutscher Ethikrat (German Ethics Council), 2011. Human–animal mixtures in research – Opinion, Berlin
- DIN e.V., 2006. Analysetechniken für die Funktionsfähigkeit von Systemen – Verfahren für die Fehlzustandsart- und -auswirkungsanalyse (FMEA). European Union: Deutsches Institut für Normung e.V. Berlin
- Eberhard, O., 2012. Risikobeurteilung mit FMEA, expert Verlag Tübingen
- EC DIRECTIVE 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC
http://www.epa.ie/pubs/legislation/geneticallymodifiedorganismsgmo/2001-18%20Directive_consolidated.pdf
- Eckerstorfer, M., Heissenberger, A., Gaugitsch, H. Considerations for a Precautionary Approach in GMO Policy, Umweltbundesamt Report 0233, Vienna
- European Food Safety Authority EFSA (o. J.) EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO); Scientific Opinion on Guidance on the risk assessment of genetically modified microorganisms and their derived food and feed products. *EFSA Journal* 20YY; volume (issue):NNNN. [52 pp.] doi:10.2903/j.efsa.20YY.NNNN. Available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal.htm SCIENTIFIC OPINION Guidance on the risk assessment of genetically modified microorganisms and their food and feed products, o. J.
- EFSA, 2006. EFSA Guidance document of the scientific panel on genetically modified organisms for the risk assessment of genetically modified microorganisms and their derived products intended for food and feed use. *The EFSA Journal* (2006) 374, 1-115
- EFSA, 2013a. SCIENTIFIC OPINION Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified animals, *EFSA Journal* 20YY; volume (issue):NNNN
- EFSA, 2013b. SCIENTIFIC OPINION Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified animals, *EFSA Journal* 2013;11(5):3200, S. 45
- EFSA, 2016. Guidance to develop specific protection goals options for environmental risk assessment at EFSA, in relation to biodiversity and ecosystem services doi: 10.2903/j.efsa.2016.4499
- EFSA Scientific Committee, 2018a. Benford D, Halldorsson T, Jeger MJ, Knutsen HK, More S, Naegeli H, Noteborn H, Ockleford C, Ricci A, Rychen G, Schlatter JR, Silano V, Solecki R, Turck D, Younes M, Craig P, Hart A, Von Goetz, N, Koutsoumanis K, Mortensen A, Ossendorp B, Germini A, Martino L, Merten C, Smith A and Hardy A, 2018. Principles and methods behind EFSA’s Guidance on

- Uncertainty Analysis in Scientific Assessment. *Scientific Opinion*. EFSA Journal 2018;16(1):51(2018) 22, 282 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5122>
- EFSA Scientific Committee, 2018b. Benford D, Halldorsson T, Jeger MJ, Knutse n HK, More S, Naegeli H, Noteborn H, Ockleford C, Ricci A, Rychen G, Schlatter JR, Silano V, Solecki R, Turck D, Younes M, Craig P, Hart A, von Goetz N, Koutsoumanis K, Mortensen A, Ossendorp B, Martino L, Merten C, Mosbach-Schulz O and Hardy A. Guidance on Uncertainty Analysis in Scientific Assessments. EFSA Journal 2018. 16(1):5123, 39 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5123>
- European Science Foundation (EFS), 2012. ESF/LESC Strategic Workshop on biological containment of synthetic microorganisms: science and policy, Heidelberg (Germany), 13-14 November 2012 http://www.embo.org/documents/science_policy/biocontainment_ESF_EMBO_2012_workshop_report.pdf
- Engelhard M.; Bölker M.; Budica N., 2016. Old and New Risks in Synthetic Biology: Topics and Tools for Discussion, in: *Synthetic Biology Analysed. Tools for Discussion and Evaluation*, Springer Cham (p. 51-69)
- Europäische Kommission, 2000. Mitteilung der Kommission vom 2. Februar 2000 zur Anwendbarkeit des Vorsorgeprinzips, Brüssel, 2000, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52000DC0001&from=DE>
- European Environment Agency, 2002. Late Lessons from Early Warnings: the Precautionary Principle 1896–2000, Environmental Issue Report, 22 2002
- European Science Foundation (EFS), 2012. ESF/LESC Strategic Workshop on biological containment of synthetic microorganisms: science and policy, Heidelberg http://www.embo.org/documents/science_policy/biocontainment_ESF_EMBO_2012_workshop_report.pdf
- Fisher, E.; Jones, J.; von Schomberg, R. eds., 2006. *Implementing the Precautionary Principle - Perspectives and Prospects*, Edward Elgar Cheltenham
- Gleich, A. von; Gößling-Reisemann, S.; Stührmann, S.; Woizescke, P., 2010. Resilienz als Leitkonzept – Vulnerabilität als analytische Kategorie. In: Fichter, K.; Gleich, A. von; Pfriem, R.; Siebenhüner, B. (Hg.), 2010. *Theoretische Grundlagen für erfolgreiche Klimaanpassungsstrategien*. nordwest2050-Berichte 1, Bremen/Oldenburg
- Gößling-Reisemann S., von Gleich A., Stührmann S., Wachsmuth J., 2013. Climate change and structural vulnerability of a metropolitan energy supply system – the case of Bremen-Oldenburg in Northwest Germany, in *Journal of Industrial Ecology* Volume 17, Issue 6 December 2013, 846-858
- Gleich, A. von; Giese, B., 2019. Resilient Systems as a biomimetic guiding concept, in: Ruth, M.; Gößling-Reisemann, S. (Eds). *Handbook on Resilience of Socio-Technical Systems*, Cheltenham, Northampton, Edward Elgar Publ.
- Group of Chief Scientific Advisors, 2018. EU Commission Scientific Advice Mechanism - Scoping paper – Making sense of science under conditions of complexity and uncertainty, 1 February 2018 https://ec.europa.eu/research/sam/pdf/meetings/hlg_sam_scoping_paper_science.pdf#view=fit&pagemode=none
- Grunwald, A., 2016. *Synthetic Biology: Seeking for Orientation in the Absence of Valid Prospective Knowledge and of Common Values* in: Hansson S.O.; Hirsch-Hadorn, G. *The Argumentative Turn in Policy Analysis*, Springer Cham
- Holling, C.S., 1978. *Adaptive Environmental Assessment and Management*. John Wiley & Sons
- Holling, C.S., 1986 The resilience of terrestrial ecosystems: local surprise and global change. p 292-317, in: W. C. Clark and R. E. Munn, editors. *Sustainable development of the biosphere: interactions between the world economy and the global environment*. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- Jäger, J., Scheringer, M., 2009 Von Begriffsbestimmungen des Nichtwissens zur Umsetzung des Vorsorgeprinzips, in: *Erwägen Wissen Ethik*, Jg. 20 Ausgabe 1, S. 129-132.
- Jonas, H. (1979) *Das Prinzip Verantwortung. Versuch einer Ethik für die technologische Zivilisation*, Frankfurt/M.
- Jonas, H., 1985 *Technik, Medizin und Ethik* Frankfurt/M

- Knies, C. von; Winter, G., 2011. The structuring of GMO release and evaluation in EU law, in: *Biotechnology Journal* 2011. 6
- Koch, R., 1995. *Umweltchemikalien – Physikalisch-chemische Daten, Toxizitäten, Grenz- und Richtwerte, Umweltverhalten*, VCH Weinheim
- Laber-Warren E., 2010. Green Chemistry: Scientists Devise New ‘Benign by Design’ Drugs, Paints, Pesticides and More, *New Scientist* May 2010
- Landis, W. G., 2004 Ecological risk assessment conceptual model formulation for nonindigenous species *Risk Analysis* 24(4): 847-858
- Leder, C., Rastogi, T; Kümmerer, K., 2015. Putting benign by design into practice-novel concepts for green and sustainable pharmacy: Designing green drug derivatives by non-targeted synthesis and screening for biodegradability in: *Sustainable Chemistry and Pharmacy* Volume 2, December 2015, Pages 31-36
- Merenyi, S.; Kleihauer, S.; Führ, M.; Hermann, A. Bunke, D.; Reihlen, A.; Jensen, D.; Heitmann, K., 2011. „Wirksame Kontrolle“ von besonders besorgniserregenden Stoffen (SVHC) ohne Wirkschwelle im Rahmen der Zulassung nach REACH, Abschlussbericht des Projekts, *Umweltforschungsplan – FKZ 206 67 460/02*
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2016. *Gene drives on the horizon. Advancing science, navigating uncertainty, and aligning research with public values*. Washington, DC: The National Academies Press
- Oye K. A., Esvelt K., Appleton E., Catteruccia F., Church G., Kuiken T., Lightfoot S. B., McNamara J., Smidler A., Collins J. P., 2014. Biotechnology. Regulating gene drives. *Science* 345(6197): 626 – 62
- Proctor, Robert N., 1995. *Cancer Wars* New York: Basic Books
- Proctor, R. N. and Londa Schiebinger, 2008. *Agnotology - The Making and Unmaking of Ignorance*, Stanford University Press
- Quagliariello, M. ed., 2009. *Stress-testing the Banking System: Methodologies and Applications*, Cambridge University Press, Cambridge (UK)
- REACH Verordnung, 2006. Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2006R1907:20121009:DE:PDF>
- Renn, O., M., Dreyer, A., Klinke, C., Losert, A., Stirling, P., van Zwanenberg, V., Muller-Herold, U., Morosini, M. and Fisher, E., 2003. *The Application of the Precautionary Principle in the European Union: Regulatory Strategies and Research Needs to Compose and Specify a European Policy on the Application of the Precautionary Principle (PrecauPri)*, Stuttgart: Centre for Technology Assessment, available at <http://www.sussex.ac.uk/spru/environment/precaupripdfs.html>
- Rip, A., 2006. The tension between fiction and precaution in nanotechnology, in: Fisher E. C., Jones I. S., von Schomberg, R. eds. *Implementing the Precautionary Principle: Perspectives and Prospects*, Edward Elgar Cheltenham (p. 278)
- Roller, G. (2005) Die Genehmigung zum Inverkehrbringen gentechnisch veränderter Produkte und ihre Anpassung an Änderungen des Standes der Wissenschaft, *Zeitschrift für Umweltrecht* 3/2005: 113-119
- Scheringer, M., 1996. Persistence and Spatial Range as Endpoints of an Exposure-Based Assessment of Organic Chemicals, *Environ. Sci. Technol.*, 1996, 30 (5), pp 1652–1659 DOI: 10.1021/es9506418
- von Schomberg, R., 2006. The precautionary principle and its normative challenges, in: Fisher et al 2006, *Implementing the Precautionary Principle - Perspectives and Prospects*, Edward Elgar Cheltenham
- Shea, K., Possingham, H.P., Murdoch, W. W.; Roush, R., 2002. Active Adaptive Management in Insect Pest and Weed Control: Intervention with a Plan for Learning. *Ecological Applications*. 12(3): 927–936. doi:10.1890/1051-0761(2002)012[0927:AAMIIP]2.0.CO;2
- Simon, S.; Otto, M. Engelhard, M., 2018. Synthetic gene drive: between continuity and novelty - Crucial differences between gene drive and genetically modified organisms require an adapted risk assessment for their use, *EMBO reports* 19: e45760

- Stankey, G. H.; Clark, R. N., Bormann, B. T., 2005. Adaptive management of natural resources: theory, concepts, and management institutions". Gen. Tech. Rep. Pnw-Gtr-654. Portland, Or: U.S. Department of Agriculture, Forest Service, Pacific Northwest Research Station, 73, 654-673. doi:10.2737/PNW-GTR-654
- Stirling, A., Renn, O., van Zwanenberg, P., 2006. A framework for the precautionary governance of food safety: integrating science and participation in the social appraisal of risk, in: Fisher et al 2006
- Thums, A. (2004) Formale Fehlerbaumanalyse, University of Augsburg
- TFEU, 2007. Treaty of the Functioning of the European Union <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:12012E/TXT&from=EN>
- UNEP, 2000. Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity [https://bch.cbd.int/protocol/text/Cartagena Protocol on Biosafety](https://bch.cbd.int/protocol/text/Cartagena%20Protocol%20on%20Biosafety)
- UNCED, 1992. Rio Declaration on Environment and Development http://www.unesco.org/education/pdf/RIO_E.PDF
- Verordnung (EG) Nr. 1829/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2003 über genetisch veränderte Lebensmittel und Futtermittel <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=celex:32003R1829>
- Verordnung (EG) Nr. 1946/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Juli 2003 über grenzüberschreitende Verbringungen genetisch veränderter Organismen Verordnung <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX%3A32003R1946>
- Wachsmuth, J., von Gleich, A., Gößling-Reisemann, S.; Lutz-Kunisch, B.; Stührmann, S. (2012): Sektorale Vulnerabilität: Energiewirtschaft. In: Schuchardt, B.; Wittig, S. (Hrsg.): Vulnerabilität der Metropolregion Bremen-Oldenburg gegenüber dem Klimawandel (Synthesebericht). nordwest2050-Berichte Heft 2, Projektkonsortium ‚nordwest2050‘. 95-112. Bremen/Oldenburg 2012.
- Wehling, P., 2009. Nichtwissen – Bestimmungen, Abgrenzungen, Bewertungen, in: Erwägen Wissen Ethik. 2009, Jg. 20 Ausgabe 1, S. 95-106.
- Winter, G., 2016. In Search for a Legal Framework for Synthetic Biology, in: Engelhard, M. (ed.) Synthetic Biology Analysed - Tools for Discussion and Evaluation, Springer Switzerland
- Wynne, B., 1992 Uncertainty and environmental learning. Reconceiving science and policy in the preventive paradigm, in: Global Environmental Change, 2(2): 111-127
- Wynne, B. (2005) Reflexing Complexity – Post-genomic Knowledge and Reductionist Returns in Public Science in: Theory, Culture & Society Vol. 22(5): 67-94



11. Zusammenfassung

Arnim von Gleich

Mit den neuen Gentechniken und insbesondere mit der gezielten Freisetzung von Organismen, in welche selbstvermehrnde künstliche genetische Elemente (self-replicating artificial genetic elements SPAGE) implementiert sind, ist eine qualitativ neue Stufe in der Technologieentwicklung erreicht. Dies gilt sowohl hinsichtlich ihrer technischen Wirksamkeit als auch hinsichtlich ihrer Ausbreitung und Exposition in der Umwelt. Ihre erweiterten technischen Qualitäten ziehen Konsequenzen nach sich sowohl mit Blick auf Risikomanagement und Risiko-Governance als auch mit Blick auf Ethik und gesellschaftliche Akzeptanz. Konkret handelt es sich dabei um durchaus verschiedene Technologien. Im Fokus des GeneTip-Projekts standen Technologien mit einem dominanten tödlichen Gen (RIDL), Meiotic Drives (MD z.B. bestimmte X-Shredder), Killer-Rescue Technik, MEDEA (Maternal-Effect Dominant Embryonic Arrest), Underdominance (UD) sowie Endonuklease Gene (HEG) mit CRISPR/Cas9 Systemen.

Die meisten SPAGEs – darunter insbesondere die Gene Drives – stehen noch am Anfang ihres Entwicklungsprozesses. Der Nachweis, dass es funktioniert (der "proof of concept") spielt immer noch eine zentrale Rolle. Es handelt sich deshalb oft eher um Wissenschaftsfolgenabschätzung als um Technikfolgenabschätzung. Das Ansetzen in einer frühen Innovationsphase hat zwar mit enormen Wissensproblemen zu kämpfen. Andererseits sind die Spielräume für korrektive Maßnahmen besonders groß, solange sich noch keine Pfadabhängigkeiten herausgebildet haben. Früh im Innovationsprozess ist eine prospektive Technologiebewertung erforderlich, die in der Lage ist, mit dem enormen Ausmaß an Nichtwissen über mögliche Folgen angemessen umzugehen. Sie konzentriert sich deshalb auf das so früh im Innovationsprozess schon Bekannte, auf die Technologie.

Im GeneTip-Projekt wurde eine vergleichende Bewertung der Gefährdungs- und Expositionspotenziale verschiedener SPAGE-Technologien durchgeführt. Dazu wurde die Methode der Technologiecharakterisierung angewendet unter Einbeziehung der Kriterien *Eingriffstiefe* (unterteilt in Gefahren- und Expositionspotenziale), *Eingriffsintensität* (unterteilt in Freisetzungsmenge und Anzahl der Freisetzungen), *Zuverlässigkeit* (Fehlschläge und Nebenwirkungen) sowie *Revidierbarkeit* (für den Fall, dass etwas schiefgeht). Die Gefährdungspotenziale sind im Wesentlichen abhängig von den Anwendungszielen und der genetischen Information der speziell für diese Ziele konzipierten Gene Drives. Für die Untersuchung der Gefährdungspotenziale sind deshalb Einzelfallstudien erforderlich, wie wir sie für die Olivenfliege und den Raps durchgeführt haben. Hinsichtlich der *Expositionspotenziale* waren jedoch weiterreichende Generalisierungen mit Blick auf die verschiedenen SPAGE-Technologien möglich, unterstützt durch entsprechende Modellierungsansätze. Hier konnten deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen SPAGE-Technologien festgestellt werden, nicht nur in Bezug auf die Exposition, sondern auch in Bezug auf die Korrigierbarkeit und Rückholbarkeit, vgl. Tabelle 3 im Kapitel zur Technikcharakterisierung im Appendix.

Diese Ergebnisse können als Ausgangspunkt für praktische Technologieentscheidungen sowie für die Entwicklung eines stärker vorsorgeorientierten Technologiedesigns angesehen werden. Im GeneTip-Projekt wurden die Ergebnisse der Technologiecharakterisierung deshalb auch als Ausgangspunkte für die Identifizierung von risikoärmeren Technologieentwicklungspfaden verwendet, mit denen vergleichbare technische Ziele erreicht werden können.

Die Gefährdungs- und Expositionsanalyse und -bewertung von Technologien muss sich nach zwei Seiten richten. Zum einen nach der schon angesprochenen Seite der Technologie, die mit der Methode

der Technologiecharakterisierung untersucht wurde, zum anderen – dort wo schon Anwendungsperspektiven absehbar sind – richtet sie sich auf die Seite der möglicherweise betroffenen Systeme. Diese wurden mit der Methode der Vulnerabilitätsanalyse untersucht. Im Rahmen der Vulnerabilitätsanalyse wurden wiederum zwei Zugänge unterschieden, ein ereignisbezogener nach dem Motto ‚Was wäre wenn?‘ und ein struktureller nach dem Motto ‚egal was kommt‘. Der letztere sucht unabhängig von möglichen Störereignissen nach Schwachstellen im betroffenen System, an denen das System nachgeben wird, wenn es unter Druck gerät. Gesucht wurde in diesem Zusammenhang auch nach kritischen Systemelementen, die für wichtige Systemdienstleistungen unerlässlich sind sowie nach Kipp-Punkten, die zu weitreichenden Phasenübergängen und Nichtlinearitäten führen können. Als Kippunkte werden kritische Systemzustände bezeichnet, bei denen kleinste Impulse oder Gradientenverschiebungen weitreichende Folgen nach sich ziehen können. Als Vorsichtsmaßnahmen mit Blick auf mögliche Kippunkte konnten identifiziert werden a) eine Systematisierung ihrer Erscheinungsformen (Wippen, Ausbrüche, Dominoeffekte, erregbare Medien, Perkolation, Schwellenwert-Effekt, Phasenübergänge, Hysterese, Verzweigungen, usw.), b) die Identifizierung von Kippelementen und Kippmechanismen innerhalb der betroffenen Systeme auf verschiedenen hierarchischen Ebenen (molekular, organismisch, Population, Biom, Evolution), c) nach Möglichkeit die Identifizierung von Frühwarnsignalen, die eine Annäherung der Systemdynamik an Kippunkte anzeigen können (verlangsamte Reaktionen, verstärkte Autokorrelation etc.) sowie c) die Minimierung oder Vermeidung von Annäherungen an Kippunkte durch vorsorgeorientiertes Risikomanagement (vergleichbar dem 2°C-Ziel in der Klimavorsorge) bzw. eine vorsorgliche resilientere Gestaltung der betroffenen Systeme.

All dies ermöglicht einen ersten Schritt zur vorsorgeorientierten Vorbereitung nicht nur auf bekannte und erwartete Störereignisse, sondern auch auf mögliche Überraschungen, also auf Störereignisse, mit denen nicht gerechnet wird bzw. nicht gerechnet werden kann. Damit eröffnen sich Perspektiven weit über das klassische Risikomanagement hinaus, das in der Regel nur den ‚was-wäre-wenn Ansatz‘ verfolgt. Ein erweitertes vorsorgeorientiertes Risikomanagement bereitet auch auf Unerwartetes und Überraschendes vor, zum einen auf extrem unwahrscheinliche Ereignisse, die im klassischen Risikomanagement als vernachlässigbar behandelt werden (die von Taleb 2007 so genannten schwarzen Schwäne) und zum anderen auf echte Überraschungen, also die sogenannten unknown unknowns.

In zwei Fallstudien wurden sowohl die potenziellen Vorteile als auch die Risiken möglicher Anwendungen von Gene Drives bei Olivenfliegen und Raps untersucht. Daten zur Charakterisierung der ausgewählten Arten bildeten die Grundlage für Modellierungskonzepte. Deterministische, stochastische, populationsgenetische und individualbasierte Modelle bzw. Modellkonzepte wurden entwickelt und getestet, um verschiedene Aspekte abzubilden, die für Gene Drive-Anwendungen wichtig sein können.

Die Bekämpfung von Schädlingspopulationen ist eines der Hauptziele für mögliche Anwendungen von SPAGE bei der Olivenfliege, dem wichtigsten Schädling im Olivenanbau. Unsicherheiten bestehen in Bezug auf die Ausbreitungsfähigkeit von Gene Drive-tragenden Olivenfliegen, hohe Genflussraten zwischen den verschiedenen Populationen und insbesondere in Bezug auf die im Winter regelmäßig auftretenden Populationsengpässe (Bottlenecks), die die genetische Variabilität zwischen den Subpopulationen erheblich erhöhen oder verringern können. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die natürlich auftretende Variabilität im Unterschied zu vergleichsweise homogenen Laborbedingungen zu erheblichen und leicht zu unterschätzenden Unsicherheiten über mögliche Auswirkungen nach Freisetzungen führt.

Besonders komplex ist die Situation der Gefährdungs- und Expositionspotenziale beim Raps, der durch die Allotetraploidisierung von Kohl und Rüben entstand. Bei Raps hat sich gezeigt, dass Kulturpflanzen auch unabhängig vom Anbau Wildpopulationen bilden können, und dass in diesen Transgene persistieren. Darüber hinaus ist ein horizontaler Genfluss durch Hybridisierung für mehrere verwandte Arten möglich. Es wurde nachgewiesen, dass es in der biologischen Umgebung ein zusätzliches Hybridisierungsnetzwerk gibt, das sowohl seltene und geschützte als auch weit verbreitete (Unkraut-) Arten umfasst. Ein Vorteil einer Gene Drive-Anwendung im Raps wäre die Reduzierung von Transgen-Introgressionen in Wildpopulationen oder, aus wirtschaftlicher Sicht wohl interessanter, die Verlangsamung der "Pestizid-Tretmühle". Die Anwendung eines Raps-Gene Drives wäre jedoch sehr kostspielig, kompliziert in der Konstruktion, sehr schwierig zu begrenzen und praktisch unmöglich zu überwachen. Eine solche Anwendung sollte vermieden werden. Darüber hinaus wurde eine Reihe von Problemen identifiziert, die auftreten können, wenn andere Pflanzenarten als potenzielle Zielorganismen für Gene Drives betrachtet werden.

Es ist deutlich absehbar, dass, wenn nach der Freisetzung von Arten mit Gene Drives etwas schiefgeht, Korrekturmaßnahmen fast unmöglich sind. Begrenzende Maßnahmen im Sinne des Vorsorgeprinzips müssen vor der Freigabe greifen. Für die Risikobewertung wurde ein zusätzlicher Schritt mit dem Ziel vorgeschlagen, die raumzeitliche Kontrollierbarkeit von Gene Drives zu bewerten. Unter Berücksichtigung von 1) der natürlichen Biologie der Zielorganismen, 2) ihrer natürlichen Wechselwirkungen mit der Umwelt und 3) der beabsichtigten technischen Merkmale der genetischen Veränderung sollte es möglich sein, identifizierbare Bereiche von "bekanntem Nichtwissen" und Unsicherheiten bei der Gesamtrisikobewertung und Risikoanalyse zu berücksichtigen. Im Hinblick auf die Möglichkeiten und Grenzen einer stärkeren Integration des Vorsorgeprinzips in die Governance von SPAGE konnte in einem ersten Schritt gezeigt werden, dass die derzeit insbesondere von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) durchgeführte Umweltrisikobewertung (ERA) Probleme des Umgangs mit komplexen Systemen, die durch Nichtlinearitäten und Kipp-Punkte gekennzeichnet sind, nicht ausreichend berücksichtigt.

Obwohl die aktuellen ERA-Leitlinien bereits wichtige Aspekte der Gefährdungs- und Expositionsbewertung behandeln, fehlen darüber hinaus jegliche Vorsorgemaßnahmen mit Blick auf mögliche Überraschungen (unknown unknowns). Es fehlen auch Leitlinien für die Gewichtung und Bewertung der Ergebnisse der Gefahren- und Expositionsanalyse, und es fehlen nicht zuletzt klare Konsequenzen für das vorsorgende Risikomanagement.

Handeln nach dem Vorsorgeprinzip ist nötig, wenn mit einem besonders hohen Schadenspotenzial gerechnet werden muss, aber es besteht noch Unwissenheit bzw. Ungewissheit hinsichtlich des genauen Charakters und der Eintrittswahrscheinlichkeit der Bedrohung. Entscheidend ist, dass nicht abgewartet werden kann, bis alles bekannt oder gar das Ereignis schon eingetreten ist, weil in diesem Fall korrigierende Maßnahmen nicht mehr in ausreichendem Ausmaß möglich sind. Vorsorgemaßnahmen können somit nicht allein durch den Hinweis auf fehlendes Wissen begründet werden. Es müssen nachvollziehbare Indizien – sogenannte Besorgnisgründe - vorliegen, die darauf hindeuten, dass mit einem weitreichenden Schadenspotenzial gerechnet werden muss. Derartige Besorgnisgründe können sich sowohl auf *Gefährdungs- und Expositionspotenziale* mit Blick auf die Technologie beziehen, mit der in Systeme eingegriffen wird, als auch auf Schwachstellen und Kipp-Punkte in den betroffenen Systemen. Vorsorgemaßnahmen sollten sich dann auch nicht auf Restriktionen beschränken. Viel wichtiger ist eine vorsorgeorientierte Gestaltung der Technologien sowie nach Möglichkeit eine resilientere Gestaltung der betroffenen Systeme. Zentral ist die Reduzierung der Unsicherheiten, die durch die Wirkmächtigkeit und die Reichweite der jeweiligen Technologie entstehen, es geht um weniger *eingriffstiefe* und wirkmächtige Technologien und um

Technologien mit einem geringeren *Expositionspotenzial*. Selbstlimitierende und rückholbare genetische Konstrukte könnten erste Schritte darstellen in diese Richtung.

Das Vorsorgeprinzip muss aber auch regulativ abgesichert werden. Auf der Suche nach einer gangbaren Lösung lohnt es sich, einen Blick auf die Chemikaliengesetzgebung unter REACH zu werfen. Dort hat die Einstufung von bestimmten Eigenschaften eines Stoffes als "Grund zur Besorgnis" in der Gefährdungs- und Expositionsbeurteilung direkte Auswirkungen auf das vorsorgeorientierte Risikomanagement, nämlich ein Verbot der Verwendung mit möglichen Ausnahmen. Darüber hinaus wird die bloße Exposition gegenüber Chemikalien mit sehr persistenten und sehr bioakkumulativen Eigenschaften als "sehr besorgniserregend" anerkannt, selbst ohne eine spezifische Gefahrenhypothese. Durch diese beiden Schritte könnte das Vorsorgeprinzip auch in die Regulierung der neuen Gentechniken integriert werden, indem das extreme Expositionspotenzial insbesondere von Gene Drives als "sehr besorgniserregend" klassifiziert wird und unmittelbar zu einem Verwendungsverbot mit der Möglichkeit von Ausnahmegenehmigungen führt.

SPAGES und Gene Drives, das kann abschließend gesagt werden, drohen auf mehreren Ebenen an Kipp-Punkte zu stoßen a) in (Agrar-)Ökosystemen durch eine extreme Ausweitung der Exposition durch Gene Drives tragende gezielt freigesetzte Organismen, ein Vorgang, der den Möglichkeitsraum für unerwartete Wechselwirkungen enorm erweitert, b) durch Steigerung der technologischen Leistungsfähigkeit und technischen Machbarkeit, die bisher nicht Realisierbares in den Bereich des Möglichen rückt, und der eher mit ‚Heuristiken der Furcht‘ in Anlehnung an Hans Jonas (1979), als mit einer unbegrenzten Form der Selbstüberschätzung begegnet werden sollte, c) in der Risiko-Governance der Gentechnik mit der Notwendigkeit eines erweitertes Risikomanagements und einer vorsorgeorientierten Regulierung und d) mit Blick auf gesellschaftliche Akzeptanz, ohne die keine weitreichenden Innovationen verwirklicht werden können. Hier spielen sowohl sozioökonomische als auch (natur)ethische Aspekte eine wichtige Rolle.

Literatur

- Frieß, J.L., von Gleich, A., Giese, B., 2019. Gene drives as a new quality in GMO releases—a comparative technology characterization. PeerJ, 7: e6793, <https://doi.org/10.7717/peerj.6793>
- Jonas, H. 1979. Das Prinzip Verantwortung. Versuch einer Ethik für die technologische Zivilisation, Frankfurt/M.
- Taleb, N.N. 2007. The Black Swan the Impact of the Highly Improbable. Random House, New York

