

Wann ist ein Tier ein Tier?

Christiane Nüsslein-Volhard,
Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie

“Wer kann was Dummes, wer was Kluges denken,
das nicht die Vorwelt schon gedacht!”
(Goethe)

Die Debatte um die Forschung an menschlichen embryonalen Stammzellen wird in Deutschland sehr aufgeregt geführt. Viel Aufmerksamkeit wird dabei der Frage gewidmet, wann Menschsein beginnt. Das Leben eines Individuums beginnt mit der Befruchtung, mit der Verschmelzung von Spermium und Ei. Daraus wird abgeleitet, mit der Vereinigung von mütterlichem und väterlichem Genom enthalte das befruchtete Ei das volle Programm zur Menschwerdung und daher handele es sich bei einer befruchteten Eizelle schon im vollen Sinne um menschliches Leben. Ganz abgesehen davon, dass ein Programm nicht gleichzusetzen ist mit seinem Resultat, ist diese Aussage auch aus weiteren gewichtigen Gründen nicht richtig.

Das Programm des Embryos ist zwar vollständig, was die genetische Ausstattung betrifft. Dieses Programm läuft aber nicht von alleine bis zur Geburt ab. Es muss aktiviert und gesteuert werden. Dazu bedarf es zusätzlicher erheblicher und unersetzbarer Beiträge durch den mütterlichen Organismus, in dem der Embryo sich entwickelt. Dieser trägt Faktoren bei, die die Aktivität der Gene während der Entwicklung steuern, sowie Nährstoffe, die Wachstum und Differenzierung ermöglichen und anderes mehr. Ohne den mütterlichen Organismus kann sich die befruchtete Eizelle nur bis zu einem Bläschen aus wenig mehr als hundert menschlichen Zellen entwickeln, dazu reichen die Faktoren in ihrem eigenen Zytoplasma aus, - aber nicht weiter.

Der Vorgang lässt sich besser allgemein für Säugetiere, zu denen der Mensch ja gehört, beschreiben: Die Tierwerdung, die Entwicklung eines Säugetiers erfordert absolut eine intensive Symbiose des Embryos mit dem mütterlichen Organismus. Der Vergleich mit eierlegenden Tieren erhellt das Problem. Bei diesen enthält ein Ei, das den mütterlichen Körper, bei Hühnern zum Beispiel, kurz nach der Befruchtung verlässt, sowohl die Eizelle mit dem genetischen Programm, als auch alle notwendigen Materialien und Faktoren es korrekt auszuführen. In weiblichen Tieren finden elaborate Prozesse statt, die bei der Eireifung das Ei mit allen notwendigen Nährstoffen (“Dotter”), aber auch mit Hüllen (“Eierschale”) als Schutz ausstatten.

Dazu kommen - sehr wichtig – Faktoren, die die Steuerung der frühen Entwicklungsschritte des Embryos (oben/unten- vorn/hinten) übernehmen. Bei der Eireifung im mütterlichen Organismus wird somit dem Ei eine grosse Zahl von Faktoren mitgegeben, ohne die sich der Embryo nicht entwickeln kann. Daher ist es schon eher akzeptabel, von einem Hühnerei, oder einem Fliegenei zu sagen, es enthielte das volle Entwicklungsprogramm (obwohl man das Hühnerei nicht Huhn nennt, und das Fliegenei noch längst keine Fliege ist). Denn was das abgelegte befruchtete Ei in diesen Organismen von aussen noch braucht, um ein selbständiges Wesen zu bilden, ist nichts als Wärme, Wasser und Luft. Vor Frass, vor Austrocknen, vor Verhungern ist es durch die mütterliche Mitgift bereits geschützt.

Bei Säugetieren, wie Mäusen, ist das nicht so. Die befruchtete Eizelle ist nur wenig mehr als ein Träger der genetischen Information. Die Orientierungshilfen im Zytoplasma reichen nicht weiter als bis zur Blastocystenbildung und steuern lediglich die Entscheidung zwischen den inneren Zellen, die vor allem den zukünftigen Embryo, und den äusseren, die Hüllgewebe bilden werden. Um ein Tier zu bilden, muss sich diese Blastocyste in die Gebärmutter des mütterlichen Tieres einbetten um fortan durch diese ernährt zu werden. Dieser Prozess heisst Einnistung oder Nidation. Was bei eierlegenden Tieren an mütterlicher Fürsorge vor der Befruchtung geschieht, findet bei Säugetieren erst nach der Einnistung statt. Die mit Fliegen- oder Hühnerembryonen vergleichbaren Schritte der Gestaltwerdung geschehen bei der Maus nach der Einnistung der Blastocyste in den Uterus des weiblichen Tieres. Es ist durchaus möglich, dass auch die stofflichen Faktoren und Signale, die dem Hühner- oder Fliegenei, vom mütterlichen Genom abhängig, als Orientierungshilfen mitgegeben werden, bei der Maus von den umgebenden Zellen des mütterlichen Organismus im Uterus beigesteuert werden. Die gesamte Ernährung, die Grössenzunahme des Embryos erfolgt durch den mütterlichen Blutkreislauf, der über die Placenta auf das Engste mit dem des werdenden Tieres verwoben ist. Es ist klar, dass die Atome in der ursprünglichen Eizelle nur einen winzigen Bruchteil von dem ausmachen, was sich noch in dem Mäusejungen findet, das sich nach 3 Wochen engster Wechselwirkung mit dem mütterlichen Organismus von diesem trennt, also geboren wird.

Beim Säugetier weiss man wenig genaues von dem, was der mütterliche Organismus an Informationen zur Entwicklung beiträgt. Sterilität hat bei Tieren wie Menschen nicht nur Fehler bei der Befruchtung oder genetische Störungen des Embryos als Ursache. Häufig ist der mütterliche Organismus in dem einen oder anderen Aspekt nicht in der Lage, die Entwicklung des- genetisch gesunden-

Embryos zu erlauben. Bei Fliegen zum Beispiel sind mehrere hundert Gene bekannt, die in den weiblichen Tieren Faktoren produzieren, ohne die keine normal gebildete Larve aus den Eiern schlüpfen kann. Sicher gibt es solche Faktoren auch beim Säugetier, aber sie werden nicht in der Eizelle deponiert, sondern wirken erst nach der Einnistung von aussen auf den Embryo ein.

Der gemeinsame Stoffwechsel zwischen dem mütterlichen Organismus und dem werdenden Individuum hat eine weit größere Bedeutung als bloss dessen Ernährung. Bekannt ist, dass Abwehrstoffe, aber auch Fremdstoffen, wie Gifte, über das Blut der Mutter den Stoffwechsel des werdenden Tieres erreichen. Im Falle des Menschen ist denkbar, dass psychische, auch charakterbildende und prägende Einflüsse, wie sie ja unbezweifelbar nach der Geburt auf das Kind wirken, in ähnlichem Ausmass vorgeburtlich wirken und zur Entwicklung eines normalen gesunden Menschen unabdingbar sind. Leider wissen wir darüber noch sehr wenig. Tierexperimente helfen hier nicht weiter, da es bei Tieren an Kriterien mangelt, subtile Unterschiede zum Beispiel im Verhalten zu erkennen. Es kann aber gut sein, dass erbgleiche Individuen, in verschiedenen Muttertieren ausgetragen, verschiedener sind als eineiige Zwillinge, die erst nach der Geburt getrennt aufwachsen. Auch wenn wir hier wenig Genaueres wissen, sollten wir jedenfalls nicht ausschließen, daß die Symbiose zwischen Mutter und Kind über die Ernährung hinaus die Individualität des werdenden Kindes erheblich prägt.

In der irrigen Annahme, dass die befruchtete Eizelle das volle Programm zur Menschwerdung enthält, ist implizit auch enthalten, dass sie sicher zum Menschen wird, wenn man sie nicht daran hindert. Dem ist aber nicht so. Nicht jede Befruchtung führt zu einer Schwangerschaft. Ein grosser Teil der Eizellen gelangen nicht bis zur Einnistung. Nicht jeder Embryo ist lebensfähig. Beim Tier führen bestimmte genetische Veränderungen zu Letalität. Kleine genetische Defekte können zur Geburt von kranken Tieren führen. Bei anderen Gendefekten stirbt bereits der Embryo. Bei Säugetieren wird er in der Regel absorbiert oder abgestossen. Beim Menschen sind eine Reihe von Erbkrankheiten bekannt, bei denen das Kind in den Jahren nach der Geburt sterben muss, aber sicher sind diejenigen viel häufiger, die zu Aborten führen, oder bei denen die Embryonen so früh absterben, dass die Schwangerschaft nicht bemerkt wurde. Es gibt natürlich auch nicht- genetische Faktoren, die zum Absterben eines Embryos oder Foetus führen können, ganz abgesehen davon, dass die Geburt ein grosses Risiko für das Leben von sowohl Kind als auch Mutter darstellt.

Theoretisch sollten zur Erhaltung der Art zwei Nachkommen pro Elternpaar ausreichen. Bei Tieren werden aber im Mittel immer mehr, häufig sehr viel mehr, angelegt als zwei. Damit werden die Verluste an Nachkommen, die das fortpflanzungsfähige Stadium nicht erreichen, kompensiert. Zusätzlich zu den Verlusten, wie sie durch die Art der Fortpflanzung bedingt sind, muss sich das Tier gegen Krankheit und andere Katastrophen absichern. Der Grad der "Verschwendung" ist sehr unterschiedlich. Manche Tiere kümmern sich überhaupt nicht um ihre Eier. In diesen Fällen werden die allermeisten gefressen, oft sogar von den eigenen Eltern, die sie nicht von Futter zu unterscheiden vermögen. In solchen Fällen ist die Zahl der produzierten Eier oft enorm hoch ("Kaviar"). Bei vielen Tieren besteht eine gewisse "Vorsorge" darin, dass die Eier in ungenießbarer Gallerte oder anderen Schutzhäuten stecken, oder an unzugänglichen Orten deponiert werden. Andere Tiere betreiben Brutpflege, verteidigen ihre Eier und Jungen vor Feinden, die sie fressen wollen, halten sie sauber und sorgen für Nahrung. Dann ist die Zahl der Eier deutlich geringer. Bei Säugetieren besteht, im Vergleich zu anderen Tieren, der höchste Grad an Brutpflege, indem sich die empfindlichsten Stadien der Entwicklung im mütterlichen Organismus abspielen. Dabei geht häufig die Gesundheit der Kinder auf Kosten der Muttertiere, deren Stoffwechsel ganz auf deren Ernährung eingestellt ist.

Um die Vollständigkeit des Entwicklungsprogramms der befruchteten Eizelle zu illustrieren, werden gelegentlich Vergleiche herangezogen, so z. B. mit dem Samen einer Pflanze, oder gar einer Blumenzwiebel, die in den Humus des Beetes ("Mutter Erde"?) gesteckt werden. Diese Vergleiche hinken fürchterlich. Erstens ist das, was im Humus des Beetes für die Entfaltung eines Samens oder einer Zwiebel gebraucht wird, nichts als Mechanik, Wasser und Salze, also wirklich in keiner Weise vergleichbar mit einem lebenden weiblichen Organismus. Zweitens ist eine Zwiebel fast schon eine fertige Pflanze, praktisch alle Zellteilungen sind abgeschlossen, sie muss nur noch sozusagen aufgeblasen werden (denken Sie an die Hyazintenzwiebeln, die in einem Wasserglas zum Blühen gebracht werden). Der Samen einer Pflanze ist nicht ganz so fertig wie eine Zwiebel, aber immerhin besteht er aus einem zusammengefalteten Pflänzchen mit Keimblatt und einer Spross- und Wurzelspitze, von Hüllen umgeben, die von der Mutterpflanze zum Schutz und zur Ernährung gebildet wurden. Und dieser wiederum ist weiterentwickelt als der Pflanzenembryo, den es ja auch gibt, und der im Fruchtknoten der Blüte seine Entwicklung bis zum Samen durchläuft. (Dabei ist es der Blütenstaub, der vergleichbar den Spermien, den männlichen Samen bei Tieren, ist und nicht etwa der Pflanzensamen).

Zwiebeln haben mit Embryonen nicht viel zu tun, denn man gewinnt sie in der Regel durch ungeschlechtliche Vermehrung, aus Knospen der grossen Zwiebeln. Knospen und sogenannte Ableger sind mit den Mutterpflanzen erbgleich, sie stellen mit ihnen zusammen also einen Klon dar. Solche erbgleichen Knospen wie bei Pflanzen gibt es auch bei manchen Tieren, zum Beispiel Polypen, Schwämmen, Seescheiden. Bei höheren Tieren ist es in der Regel nicht möglich, aus somatischem Gewebe wieder einen ganzen Organismus werden zu lassen. Es gibt skurrile Ausnahmen, bei denen ungeschlechtliche neben der geschlechtlichen Vermehrung vorkommt. Experimentell ist bei Tieren Klonen durch Transplantation eines Kerns einer differenzierten Körperzelle in eine entkernte Eizelle möglich. Die ersten Experimente dieser Art wurden bereits in den sechziger Jahren an Fröschen durchgeführt. Dabei entstanden (in seltenen Fällen) aus Eiern, deren eigener Kern zerstört worden war, und denen ein Kern aus einer Hautzelle eingepflanzt wurde, Kaulquappen. Das wurde als Beweis dafür angesehen, daß beim Prozeß der Differenzierung in verschiedene Gewebearten kein Verlust an Genen eintritt, sondern bestimmte Gene sozusagen bloß ausgeschaltet werden. Dieses Experiment des britischen Biologen John Gurdon war vom wissenschaftlichen Standpunkt aus gesehen von grosser Bedeutung, da es bewies, dass die differenzierten Hautzellen noch alle Gene enthalten, die zumindest bis zur Bildung der Kaulquappe nötig sind. Praktisch gesehen allerdings war das Experiment sehr schwierig, und die Erfolgsrate ungeheuer niedrig. Auch bei anderen Tieren wie Fliegen gelang der Versuch, aber nur mit sehr geringem Erfolg. Vor kurzem hat man es an Säugern zwar sogar zum erwachsenen Tier gebracht (das berühmte Schaf Dolly), aber auch hier war die Erfolgsrate ausserordentlich niedrig, und die meisten Versuche endeten in frühen Aborten, oder in nicht lebensfähigen Tieren. Das liegt nicht daran, dass man das Verfahren nicht genügend erprobt hat, denn erbgleiche Tiere zu erzeugen ist für viele Versuchsanordnungen, und für die Tierzucht durchaus interessant. Es liegt am Widerstand der Natur: es ist in hohem Grade unnatürlich.

Was ist daran unnatürlich: Während der Entwicklung eines Organismus wird die Aktivität der Gene sorgfältig gesteuert. Viele Gene sind nur in ganz bestimmten Zellen aktiv und in anderen blockiert, während andere, die für den generellen Stoffwechsel der Zellen notwendig sind, in allen Zellen aktiv sind, aber zu sehr unterschiedlichen Graden. Im Laufe der vielen Zellteilungen und Differenzierungsschritte, die zwischen dem befruchteten Ei und einem ausgewachsenen Körper ablaufen, werden viele Gene in stabiler Form inaktiviert. Diese Blockierung muss wieder aufgehoben werden, wenn alle Gene wieder zur Entwicklung eines neuen Tieres beitragen sollen. Das Zytoplasma der Eizelle muss

das bewirken. Es hat aber normalerweise mit einem Genom zu tun, das ganz anders verpackt ist als der Kern einer Körperzelle.

Die Keimzellen, Eizellen und Spermien, entstehen bei Tieren, - Fliegen, Würmern, Mäusen und Menschen - , aus ganz bestimmten Zellen. Diese "Urkeimzellen" enthalten charakteristische Komponenten, die nur in diesen Zellen vorkommen. Sie trennen sich ganz früh in der Entwicklung von den Körperzellen, und wandern in die Geschlechtsorgane, wo sie später Eier oder Spermien bilden. Sie durchlaufen ein besonderes Entwicklungsprogramm, wobei ihr Genom vermutlich auch vor Mutationen geschützt wird, sodass Zellen, die eine neue Generation entstehen lassen, möglichst unbeschädigt bleiben. Genau weiss man noch nicht, was dieses Keimzellenprogramm beinhaltet. Aber jedenfalls steht fest, dass sich die Organismen "die Mühe machen, auf ihre Keimzellen aufzupassen". Das legt nahe, dass die Keimbahn notwendig ist, und man diese Anstrengungen nicht leicht umgehen kann.

Da die Klonierungsversuche so schlecht gehen, und in den allermeisten Fällen kein normales Tier dabei herauskommt (auch Dolly soll nicht ganz normal sein) ist nicht auszuschliessen, dass Differenzierung sogar doch mit Verlust von Genmaterial oder mit Mutationen in einigen Genen einhergehen mag. Man weiss aus Experimenten mit Mäusen, dass der Verlust von einzelnen Genen in vielen Fällen toleriert wird. Wenigstens scheint die Maus, der solch ein Gen fehlt, ganz normal zu sein. Eine Erklärung dafür ist, dass es sich dabei um Gene handelt, die im Genom zum Beispiel doppelt oder in sehr ähnlicher Form mehrmals vorhanden sind. Die Zahl solcher Gene, deren Verlust nicht zu einem erkennbaren Defekt in der Maus führt, ist nicht klein. Allerdings ist sehr wahrscheinlich, dass das betreffende Gen doch eine wichtige Funktion hat, da es sich in der Evolution so lange gehalten hat. Man hat vielleicht nicht genau genug hingeschaut, und nicht genügend subtile Tests auf normales Verhalten angewendet. Auch braucht eine Labormaus längst nicht alle Fähigkeiten, die für das Überleben einer Wildmaus notwendig sind. Zwischen irreversibler Geninaktivierung, Mutation und Genverlust lässt sich im Experiment nur mit grossem Aufwand unterscheiden. Fest steht jedenfalls, dass das Klonen durch Kerntransfer von Kennern derzeit nicht mehr als eine Methode der Zukunft angesehen wird. Die internationale Gesellschaft der Entwicklungsbiologen hat bei ihrer Tagung im Juli in Kyoto ein Moratorium gegen das Klonen von Menschen ausgesprochen.

Anders steht es dagegen mit embryonalen Stammzellen. Das sind Zellen, die sich in alle Zelltypen des Körpers differenzieren können. Embryonale Stammzellkulturen

werden aus inneren Zellen der Blastocysten der Maus erhalten. Sie werden auf einem Nährboden in einer Petrischale vermehrt, ohne ihren embryonalen, undifferenzierten Zustand zu verändern. Transplantiert man diese ES Zellen in eine Blastocyste eines Wirtsembryos, so nehmen sie an dessen Entwicklung genau wie die Zellen des Wirtes teil. Die Zellen, die aus den ES Zellen hervorgehen, können in jedem Gewebe, auch in den Keimzellen, der Wirtsmaus nachgewiesen werden. Das heisst, dass sie pluripotent sind, also vieles noch können. In Kultur können ES Zellen unter bestimmten Bedingungen ausdifferenzieren, dabei bilden sich verschiedene Zelltypen in einer ungeordneten Mischung. Es entsteht also in der Petrischale keine Maus, denn dazu ist der ordnende Einfluss der Blastocyste, und später, nach der Einnistung, des mütterlichen Organismus absolut nötig.

Embryonale Stammzellen haben ein grosses Potential für die Herstellung von bestimmten Zelltypen, die man zur Therapie bestimmter Krankheiten brauchen könnte. Einerseits vermehren sie sich willig in Kultur, ohne zu entarten, andererseits hat man in jüngster Zeit gelernt, durch Zugabe von Signalstoffen die Bildung bestimmter Zelltypen zu stimulieren, und andere zu unterdrücken. In Experimenten an Mäusen hat man solche Zellen auch wieder in erwachsene Organismen implantiert, und diese Zellen haben sich in normale Gewebe integriert. So konnten z. B. bestimmte Defekte der Maus durch die transplantierten Zellen repariert werden. Diese Experimente sehen inzwischen sehr vielversprechend aus: könnte man sie beim Menschen durchführen, so mag die Heilung von Krankheiten wie Parkinson und Diabetes möglich sein.

Vor einigen Jahren ist die Kultivierung von Stammzellen aus Blastocysten des Menschen berichtet worden. Diese frühen Embryonen waren bei künstlichen Befruchtungen übriggeblieben. Soweit man das testen kann- einige Tests, die an Mauszellen üblich sind, verbieten sich beim Menschen- sehen die Zellen vielversprechend aus. Deshalb sind Forscher daran interessiert, ihre Erfahrungen aus den Mausversuchen auf die menschlichen Zellen zu übertragen. Das Herstellen und die Forschung an menschlichen ES Zellen ist in den meisten Ländern erlaubt, nicht aber in Deutschland. Das wesentliche Argument für das Verbot ist, dass die Herstellung der Zellen aus einem Embryo diesen und damit ein potentielles menschliches Leben zerstört hat. Dass dieses Leben noch nichts von dem spürt, und dass auch die Produzenten, die Eltern, es nicht verteidigen, noch ihm nachtrauern, spielt bei diesen Argumenten keine Rolle. Vielmehr wird der Einwand damit begründet, dass das befruchtete Ei bereits das volle Programm des Menschen hat und daher mit Menschenwürde ausgestattet sei.

Damit kommen wir auf den Anfang dieses Textes zurück: wann ist ein Mensch ein Mensch? Wie beim Tier ist die Entwicklung eines Individuums ein allmählicher Prozess: Gewiss ist die Befruchtung ein entscheidender Zeitpunkt, aber ebenso bereits die Bildung der Eizelle und die des Spermiums. Aber erst mit der Einnistung in den Uterus der Mutter hat der Embryo das volle Entwicklungsprogramm. Erst während dieser erstaunlichen und wundersamen Symbiose wird das Programm ausgeführt. Gene sind nicht alles, was der Mensch zur Menschwerdung braucht.

Frankfurter Allgemeine Zeitung, Oktober 2001