

JÜRGEN HESCHELER/MICHAEL FELD

Der entschlüsselte Mensch – Naturwissenschaftliche Grundlagen

I. Einführung¹

Meine sehr verehrten Damen und Herren,

ich finde es sehr wichtig und gut, dass Sie Ihre Tagung mit einem Grundlagenwissenschaftler beginnen lassen. Ich denke, dies ist in der letzten Zeit, auch von der Politik, zu wenig beachtet worden. Es ist immer wieder von der angewandten Forschung gesprochen worden; ich denke aber, dass die grundsätzlichen Dinge, die auch unsere Gesellschaft weiter entwickeln werden, letzten Endes zuerst in der Grundlagenforschung entstehen.

Und das ist das Anliegen dieses Vortrags: Ich möchte Ihnen nicht nur allein über die embryonalen Stammzellen etwas aufzeigen, sondern auch einige andere Punkte anreißen, wichtige Aspekte der Grundlagenforschung. Die Visionen, die wir als Grundlagenwissenschaftler haben, wie sich die Forschung eventuell weiter entwickeln könnte, möchte ich Ihnen danach zeigen.

Als ich zu dem Thema „Der entschlüsselte Mensch“ angefragt wurde, habe ich mich an meine alte „Jugend-forscht“ Zeit erinnert. Ich habe damals Professor Joseph Weizenbaum vom Massachusetts Institute of Technology gehört, der einen faszinierenden Vortrag über künstliche Intelligenz hielt. Er leitete ihn damals mit drei großen Menschheitsträumen ein, und ich denke, eine solche Einleitung passt auch ganz gut zu dieser Tagung.

Diese drei großen Menschheitsträume, die auch in der griechischen Mythologie bereits vorhanden sind, entsprechen sehr gut dem verschiedenen Streben der Menschheit zu neuen technologischen Entwicklungen.

Sie kennen einen vordringlichen Traum der Menschheit, Prometheus' Traum, den Göttern das Feuer zu stehlen. Der Traum ist zumindest in seiner wörtlichen Bedeutung schon lange realisiert, das Feuer hat zu enormen technischen Entwicklungen geführt. Denken Sie an den Verbrennungsmotor, der heute in unseren Autos notwendig ist, damit wir uns überhaupt bewegen können. Die Energieerzeugung beruht immer noch zum größten Teil auf Verbrennungsprozessen. Und auch das „atomare Feuer“,

¹ Redigierte Aufzeichnung des frei gehaltenen Vortrags.

die Kernkraft, ist eine bei den „Göttern der Natur“ entwendete oder zumindest abgeschautete Form der Energiegewinnung.

Auch ein zweiter Traum – durch die Ikarus-Sage gekennzeichnet – „die Erde fliegend zu verlassen“, das Planetensystem zu verlassen, ist realisiert worden. Wir wissen, dass uns Raumfahrzeuge inzwischen schon von außerhalb des Planetensystems mit Bildern versorgen können. Satelliten sind inzwischen Alltag und Astronauten kreisen z.B. in der Internationalen Raumstation permanent um die Erde. Vielleicht werden wir noch zu unseren Lebzeiten erfahren, dass Menschen bis zum Mars fliegen können. Wir stehen heute – das war auch damals der Punkt, den Herr Weizenbaum ansprach – vor der Realisierung eines dritten großen Traumes der Menschheit, nämlich des Traumes, der in der griechischen Mythologie durch die Pygmalion-Sage dargestellt worden ist. Pygmalion schuf eine Statue aus Elfenbein, in die er sich verliebte. Aphrodite realisierte schließlich, dass dieser Elfenbeinstatue Leben eingehaucht wurde. Man kann sagen, dass es schon seit Beginn der Menschheit die Frage gibt: „Wie entsteht Leben?“ Können wir Prozesse des Lebens verstehen und können wir eventuell auch selbst Leben erzeugen?“ Das wird das Thema sein, das wir behandeln wollen. Ich möchte Ihnen aber aufzeigen, dass wir noch sehr weit davon entfernt sind.

Genau so, wie wir weit davon entfernt sind, künstliche Intelligenz zu schaffen, sind wir auch in der Biotechnologie weit davon entfernt, natürliches oder künstliches Leben zu erschaffen. Ich möchte Ihnen aufzeigen, dass wir als Grundlagenwissenschaftler viel konkretere Vorstellungen davon haben, wie wir den Menschen besonders im medizinischen Bereich helfen können. Ich möchte Ihnen drei große Richtungen aufzeigen, in die sich die Grundlagenwissenschaft, auch die angewandte Wissenschaft, entsprechend weiterentwickelt.

Da ist einmal das, was Sie als „bildgebende Verfahren“ kennen. Die neueren bildgebenden Verfahren sind in der Lage, sozusagen das Gehirn in seiner Funktion zu beobachten. Wir können Prozesse verstehen, wie sich bestimmte Gedanken im menschlichen Gehirn überhaupt vollziehen.

Das zweite, das ich Ihnen erläutern möchte, ist das „Human Genome Project“ – die Genanalyse: „Was hat es gebracht? Welche Möglichkeiten bietet es der Grundlagenwissenschaft und der angewandten Medizin?“ Auch hier einige Beispiele direkt aus unserem eigenen Labor.

Und das dritte, mein originäres Thema, aufgrund dessen wir in der letzten Zeit auch sehr oft in der Presse vertreten waren: Die embryonale Stammzellforschung. Auch hier möchte ich noch einmal wichtige Definitionen erwähnen, die sich aus der Grundlagenwissenschaft ergeben. Ich hoffe, dass wir dann in der anschließenden Diskussion zu einer konstruktiven Lösung kommen, wie man in Deutschland die Stammzellforschung sinnvoll weiter verfolgen sollte.

II. Bildgebende Verfahren

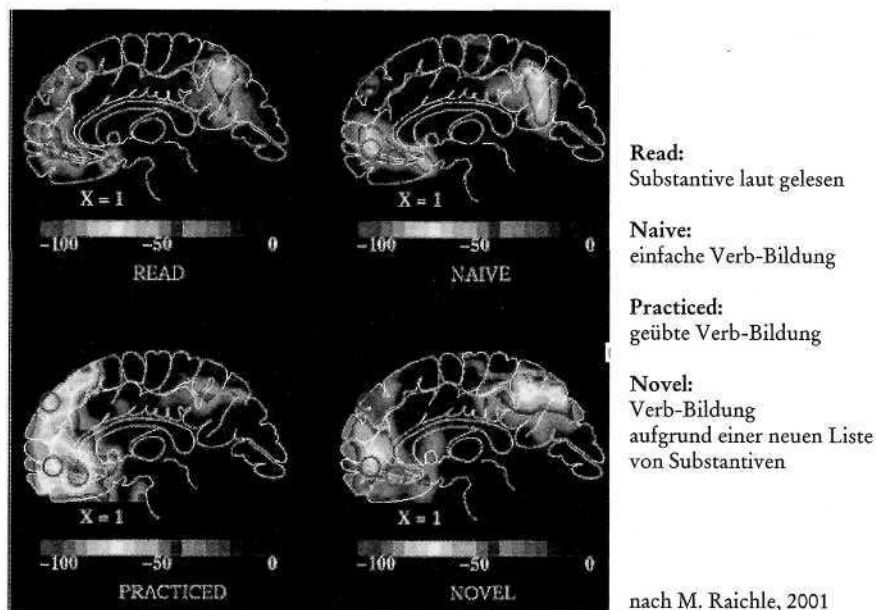
Ich möchte kurz über das ZNS, das zentrale Nervensystem sprechen – also das Organ, das den Menschen als Menschen ausmacht. Das Gehirn besteht aus Nervenzellen,

die durch etwa 100 Billionen sog. „Synapsen“ miteinander verbunden sind. In dieser unvorstellbar großen Zahl von Schaltstellen werden Informationen ausgetauscht und verarbeitet. Dies bildet die Grundlage, auf der wir Gedankenprozesse vollziehen können. Es besteht die Frage, ob wir durch medizinische, durch biotechnologische Verfahren das Gehirn bei diesen Schaltprozessen beobachten können. Das ist in der letzten Zeit durch die faszinierende Methodik der Positronen-Emissions-Tomographie in der Tat gelungen.

Die Methode beruht darauf, dass man radioaktiv-markierte Stoffe, oftmals ist es Traubenzucker, in den Körper einbringt, und diesen dann an Stellen hohen Zucker- verbrauchs mittels bestimmter Detektoren wiederfinden kann. Da das Zentralnerven- system fast ausschließlich mit Traubenzucker arbeitet, kann man es durch die Positronen- emissionstomographie während seiner Arbeit detailliert beobachten. Eine faszinieren- de Technik. Hier einige Beispiele:

Im letzten Jahr wurde eine Arbeit von *M. Raichle* publiziert, die Ihnen aufzeigt, was passiert, wenn Sie sprechen, also das, was bei mir wahrscheinlich in meinem Gehirn auch gerade passiert. Hier wurde mittels der Positronen-Emissionstomographie das Gehirn in seinen aktiven Regionen beobachtet.

Abbildung 1: Änderung der Gehirndurchblutung bei kognitiven Leistungen



Die Aufgabe der Probanden, die hier untersucht wurden, war, bestimmte Verben, Substantive oder ganze Sätze zu formulieren. Die hellen Regionen in der Abbildung, das sind die aktiven Areale, die sich in der Positronenemissionstomographie bei bestimmten Prozessen über ihren erhöhten Traubenzuckerstoffwechsel vom übrigen Gewebe abheben.

Seit längerer Zeit ist bekannt, dass beim Sprechen die sog. „Wernick’sche Region“ des Sprachzentrums im hinteren Gehirn aktiviert wird. Aber ganz neu und wahrscheinlich auch zum Verständnis des Denkvorganges interessant, ist, dass außerhalb dieser Sprachregion auch ganz andere Regionen aktiviert werden. Was man in der Abbildung sehen kann, ist, dass jeweils bei verschiedenen Sprachprozessen auch Bereiche des Vorderhirns verantwortlich aktiviert werden, von denen wir wissen, dass sie bestimmte Tätigkeiten initiieren. Wir sprechen vom „motorischen Kortex“, und dem „Assoziationskortex“. Das heißt, wenn man bestimmte Handlungen durchführen will, dann entstehen zunächst Aktivitäten in diesen ganz vorne gelegenen Gehirnregionen.

Die Aufgaben waren hier jetzt in unterschiedlicher Weise verteilt. Wenn Hauptwörter, Substantive laut vorgelesen wurden, dann sieht man, dass eine nicht so starke Aktivierung vorhanden ist. Dies gilt ebenfalls für die einfache Verb-Bildung. Aber wenn wir eine „geübte“ Verb-Bildung, also wenn wir bekannte Tätigkeitswörter aussprechen, dann ist es offensichtlich so, dass unser Gehirn schon mit dem Aussprechen die Tätigkeit plant. Hier sieht man sehr deutlich, dass im Vorderhirn eine hohe Stoffwechselaktivität vorhanden ist (helle Regionen). Diese hohe Aktivität tritt also insbesondere dann auf, wenn die Tätigkeiten schon ausgeübt worden sind, wenn wir uns also unter den Tätigkeitswörtern, die wir aussprechen, etwas vorstellen können.

Wie ist es, wenn wir zu Substantiven neue Tätigkeitswörter finden müssen? Wir sehen in der Abbildung unten rechts, dass hier eine weitere Region, die im Hinterhirn liegt, aktiviert wird. Diese bewirkt, dass wir mehr Assoziationen zu bestimmten Eigenschaften dieser Hauptwörter bilden.

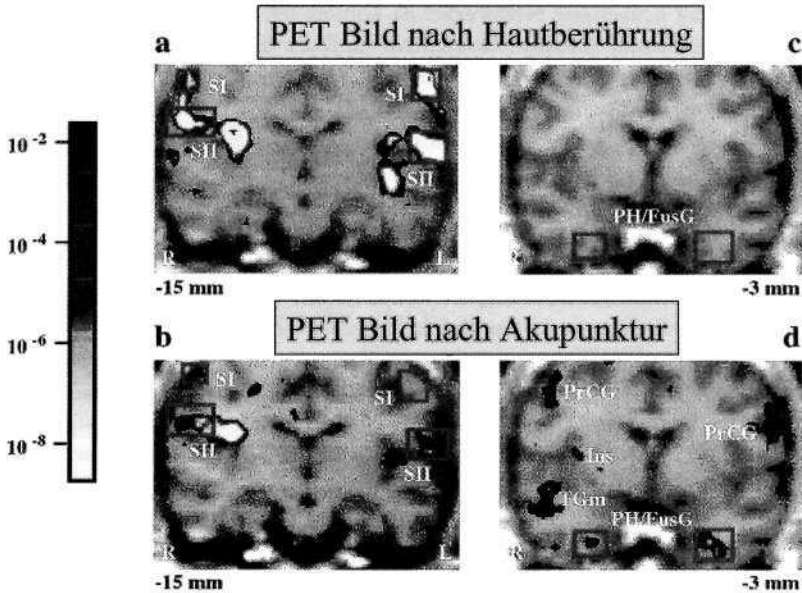
Wir können also beobachten, was wir tun, wenn wir bestimmte Wörter aussprechen, und wir können auch sehen, dass die Sprachbildung keineswegs immer gleich abläuft, sondern dass jeweils unterschiedliche Aktivitäten ausgelöst werden.

Interessant ist auch eine zweite Studie, die ich Ihnen kurz vorstellen möchte – von Herrn Prof. *Frackowiak* im Jahr 2000 publiziert – also auch eine neuere Arbeit. Hier wurde meines Wissens zum ersten Mal überhaupt gezeigt, wo das menschliche Gedächtnis liegt – auch eine Frage, die schon seit Urzeiten die Menschheit bewegt: wie und warum können wir uns an bestimmte Dinge erinnern? Hier wurde gezeigt, dass das Gedächtnis wahrscheinlich in der sogenannten „Hippocampusregion“ liegt, die sich auf der Innenseite des Gehirns befindet. Die Studie wurde an Taxifahrern in London durchgeführt. Die Taxifahrer haben bei ihrer Berufsausübung die Aufgabe, den komplexen Stadtplan von London zu erfassen, zu lernen. Man konnte eindeutig nachweisen, dass, je länger ein Taxifahrer in London Taxi fuhr, sich diese Gehirnregion des Hippocampus bei Abfrage bestimmter Gedächtnisinhalte vergrößerte, also eine vermehrte Aktivität beinhaltete. Man kann also sagen: je länger wir uns bestimmte Sachverhalte einprägen, desto mehr wird diese Region des Hippocampus aktiviert.

Eine weitere Studie, die m.E. auch sehr wichtig ist, beschäftigt sich mit der Akupunktur. Die Akupunktur hat der westlichen Medizin immer große Schwierigkeiten bereitet, weil man sich nicht erklären konnte, wie die Akupunktur überhaupt funktioniert. Durch die Methodik der Positronen-Emissionstomographie gibt es nun erst-

mals Hinweise, wie diese Technik aus dem Osten – aus der traditionellen chinesischen Medizin – funktionieren könnte.

Abbildung 2: Reaktion des Gehirns auf Hautberührung und Reizung des Akupunkturpunktes „L14“ an der Hand



Hier wurde ein Akupunkturpunkt in der Hand, der sog. L-14-Punkt gestochen. Es ist bekannt, dass dann die Schmerzempfindung nachlässt. Keiner weiß, warum. Oder wusste bisher, warum gerade dieser Punkt auf der Hand etwas mit Schmerzen zu tun hat.

Wenn man eine Testperson mit der Positronenemissionstomographie untersucht, dann stellt man fest, dass ganz bestimmte, tief im Gehirn liegende Regionen wie das „zentrale Höhlengrau“ besonders aktiviert werden. Genau diese Regionen sind auch in der westlichen Medizin als die Regionen bekannt, die für die Hemmung der Schmerzempfindung gelten. Hier werden Opiate ausgesandt. Und ich denke, dass durch eine weitere Verfeinerung der Methodik der Positronen-Emissionstomographie noch sehr viel grundlegendere Ideen und Methoden gefunden werden, um bestimmte Prozesse zu verstehen.

Welche Visionen haben wir in der Grundlagenwissenschaft? Wie entwickelt sich die Technik der bildgebenden Verfahren weiter? Wir sind bestrebt, zu immer feineren Strukturen zu kommen, so dass man irgendwann vielleicht sogar die „synaptischen Verbindungen“ alle auflösen kann. Für die Medizin ist es natürlich interessant, bei Erkrankungen des Gehirns krankhafte Regionen zu erkennen, und diese krankhaften Regionen eventuell mikrochirurgisch zu verändern. Hier ergibt sich natürlich auch eine wichtige Frage, die in der Gesellschaft geklärt werden muss: Wie weit soll diese

Technik getrieben werden? Da ist natürlich auch ein großer Missbrauch möglich. Man muss nur daran denken, dass man Menschen untersuchen kann, die sehr aggressiv sind. Eventuell können bei diesen Personen dann bestimmte Veränderungen im Gehirn vorliegen. Die Frage ist nun: soll man das chirurgisch verhindern, um Aggressoren in der Gesellschaft zu vermeiden? Das wäre eine Frage, die ich hier aufwerfen möchte.

Modellbildung neuronaler Netzwerke: da komme ich wieder auf den Vortrag von Professor Weizenbaum zurück. Die Medizin- und die Computerwissenschaft rücken immer näher zusammen. Die Frage ist auch hier, was man durch diese Technik, die Übertragung von Computermodellen, lernen kann. Künstliche Intelligenz: wie weit ist das erlaubt? Soll man es erlauben, Konkurrenten zum Menschen zu erzeugen?

III. Die Genanalyse

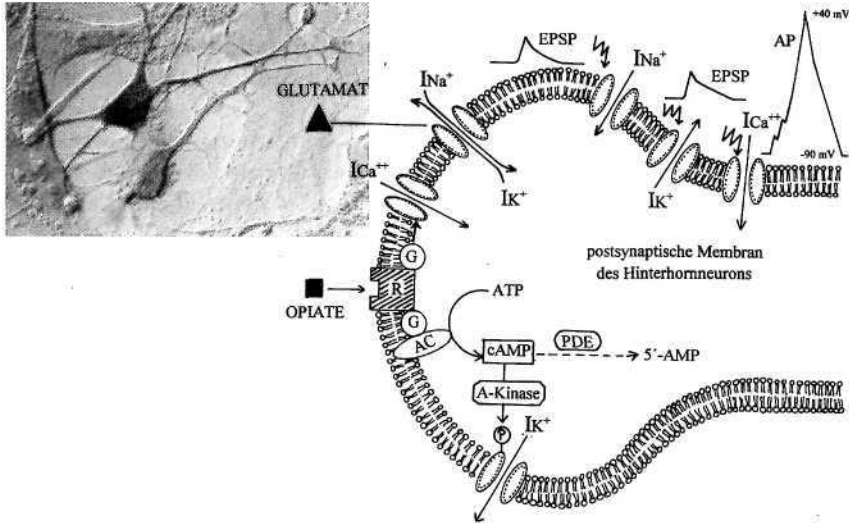
Wir stehen heute an der Schwelle, die Baupläne des Lebens zu verstehen. Es fing an mit frühen Untersuchungen an der Fruchtfliege. Dabei hat man festgestellt, dass die genetische Information in den sog. Chromosomen vorliegt. Der Mensch besitzt 46 Chromosomen, auf denen der gesamte genetische Inhalt, also der gesamte Bauplan vorhanden ist. Es war eine Überraschung in der Genforschung, als man feststellte, dass wir insgesamt nur etwa 40000 Gene haben, also 40000 Einzelinformationen über unsere grundlegenden Bauelemente. Man hatte ursprünglich mit sehr viel mehr gerechnet. Der Mensch kann also komplett aus 40000 Einzelinformationen, die in diesen Genen vorhanden sind, konstruiert werden.

Wie diese Gene aufgebaut sind, wurde bereits 1953 von *F. Crick* und *J. Watson* aufgearbeitet. Sie haben das Doppel-Helix-Modell, ein kompliziert verdrehtes Molekül, in dem über die „Nukleotide“ die Einzelinformationen gespeichert sind, erstellt. Nun, im Jahr 2001 gab es den zweiten großen Durchbruch. *Craig Venter* – auch das ist ja groß durch die Presse gegangen – ist es gelungen, zum ersten Mal das menschliche Genom komplett aufzuklären. Die Auswirkungen des Human Genome Projects auf die angewandte Medizin werden im Vortrag von Prof. Bartram behandelt. Ich möchte mich hier mehr auf die grundlagenwissenschaftlichen Aspekte beschränken. Auf der Internetseite mit dem Titel: „Sequence of the Human Genome“ ist das menschliche Genom komplett publiziert. Sie können die Internetseite direkt oder über das „Science Magazine“ abrufen. Dort stehen auch sämtliche Mitarbeiter aufgelistet, die daran gearbeitet haben. Es waren Hunderte. Ich erwähne das deshalb, weil es wichtig zu erkennen ist, dass die heutige biologisch-medizinische Forschung nicht mehr im Ein-Mann-Betrieb funktioniert, sondern dass wir immer in großen Gruppen arbeiten und nur so Fortschritte in der Medizin erreichen können.

Das menschliche Genom ist uns jetzt in seinem Aufbau bekannt. Aber die Gensequenzen, die wir zwar identifiziert haben, deren Funktion wir aber nicht kennen, machen immerhin noch über 41% aus! Das heißt, wir wissen fast bei der Hälfte der Gene nicht, was in ihnen vorhanden ist. Es ist natürlich ein großer Zukunftsaspekt, auch diese Gene zu identifizieren und zu wissen, für welche Funktion sie stehen.

Wir wissen heute sicher, dass sich etwa 1,3% des gesamten Genoms damit beschäftigen, sog. Ionenkanäle, die für elektrische Veränderungen in unserem Körper zuständig sind, zu kodieren. Sie kennen alle das Elektrokardiogramm (EKG) oder das Elektroenzephalogramm (EEG). Diese werden letztendlich durch diese Ionenkanäle bestimmt und verändert.

Abbildung 3: Die Nervenzelle mit ihrer Membran und den Ionenkanälen zur elektrischen Signalübertragung



Anhand dieses aus unserem Labor stammenden Ionenkanals möchte ich Ihnen zeigen, was die Genanalyse wirklich gebracht hat, um Strukturaufklärung zu gewährleisten. Hier komme ich noch einmal darauf zurück, was ich vorhin bereits erwähnt habe: auf die Synapse. Das heißt, auf die Schaltstellen im menschlichen Hirn, wo neuronale Zellen, also Nervenzellen zusammentreten und Informationen so verarbeiten, wie das etwa im Computer durch Transistoren geschieht.

Hier oben sehen wir im Bild zwei neuronale Zellen. Als Grundlagenwissenschaftler gehen wir davon aus, dass an der Verbindungsstelle zwischen diesen zwei Neuronen der Denkprozess startet, Entscheidungsprozesse gefällt und Informationen verarbeitet werden. Man weiß schon lange, dass diese synaptischen Endigungen in etwa solche Strukturen haben, wie Sie sie in der Schemazeichnung erkennen. Wir sehen hier die Membran- also die abschließende Zelloberfläche - und in dieser Membran die sogenannten Ionenkanäle. Diese Ionenkanäle führen dazu, dass Ionen, also elektrisch geladene Teilchen, von einer Seite zur anderen Seite transportiert werden und damit elektrische Spannungen erzeugen. Hierbei handelt es sich um einen der wichtigsten Informationsträger. Wir haben aber nicht gewusst, wie diese Ionenkanäle aufgebaut sind, da sie viel zu klein sind, um mit dem Mikroskop oder Elektronenmikroskop sichtbar gemacht zu werden. Durch die Analyse des Gens können wir jetzt genau den Bauplan dieser Ionenkanäle entschlüsseln. Man konnte zeigen, dass dieser Ionenkanal

nicht nur aus einem einzigen Protein, sondern aus verschiedenen Untereinheiten entsteht. Diese formen sich so zusammen, dass wir in der Mitte eine Ionenpore haben, durch die die Ionen hindurchtreten und die Eigenschaften dieses Ionenkanals aktivieren können.

Wir wissen auch – darauf möchte ich nur ganz kurz eingehen – wie die Informationen für ein solches Protein auf dem Genom kodiert sind, wie also die Information dargestellt ist. Interessanterweise ist es nicht so, dass alles in einem Stück auf dem Genom liegt, sondern dass die Daten in sogenannten „Exon“-Bereichen vorkommen, kleineren Stücken, die zwischen großen Genabschnitten (sog. „Introns“) liegen, die selbst nicht abgelesen werden. Allein für einen Kalziumkanal haben wir 45 genetische Einzelabschnitte, die dann letzten Endes wieder zusammen gefügt werden und dann die Informationen an die Zelle weitergeben.

Was sind die Visionen in diesem Gebiet der Genforschung? Natürlich sind die Grundlagenwissenschaftler sehr daran interessiert, das Genom komplett zu verstehen, alle Gene zu analysieren. Hier ist ein Begriff wichtig, der heute eines der wichtigsten Forschungsgebiete beinhaltet, der Begriff „functional genomics“. Functional genomics heißt, dass wir verstehen wollen, welche Funktion durch ein Gen ausgelöst wird. Ich denke, das ist gerade im Hinblick auf den Titel dieses Symposiums „Der entschlüsselte Mensch“ bedeutsam. Allein durch die Tatsache, dass wir wissen, welche Gene vorhanden sind, können wir noch keine Aussage machen, welche wichtig sind. Wir müssen verstehen, welche Funktionen durch die einzelnen Gene gesteuert werden. Eine Möglichkeit, dies zu verstehen, bieten die sogenannten „Knock-out“-Tiere, bei denen bestimmte Gene gezielt ausgeschaltet werden. Dies kann dann letzten Endes im Maus-Modell dazu führen, dass bestimmte Krankheitsprozesse auftreten, durch die wir dann Gene mit Krankheiten korrelieren können.

Verständnis evolutionärer Prozesse. Es ist eine der Urfragen der Menschheit, wodurch sich der Mensch letzten Endes vom Tier unterscheidet. Durch Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies werden wir eventuell in der Lage sein zu sagen, welche Gene neu und welche wofür verantwortlich sind. Aber auch hier gibt es natürlich die Frage „Inwieweit darf diese Informationsaufbereitung weitergetrieben werden, inwieweit darf das Gen wirklich vollständig analysiert werden?“.

Prävention von Erbkrankheiten. Ich komme nun zu einem Punkt, der eine wichtige Rolle in der gesellschaftlichen Diskussion spielt: die Präimplantationsdiagnostik, die Identifizierung von krankhaften Genen. Auf der einen Seite ist es insbesondere für die Patienten von Nutzen, dass man krankhafte Gene manipulieren kann. Aber auf der anderen Seite besteht die große Gefahr, dass wir Menschen selektionieren, dass kranke Gene nicht mehr erlaubt sind.

Die Aufdeckung von neuen Wirkprinzipien, von neuen Medikamenten. Genforschung bietet einerseits große Vorteile, aber auch Probleme, Missbrauch. In der Gesellschaft muss diskutiert werden, inwieweit hier die Forschung weiter betrieben wird.

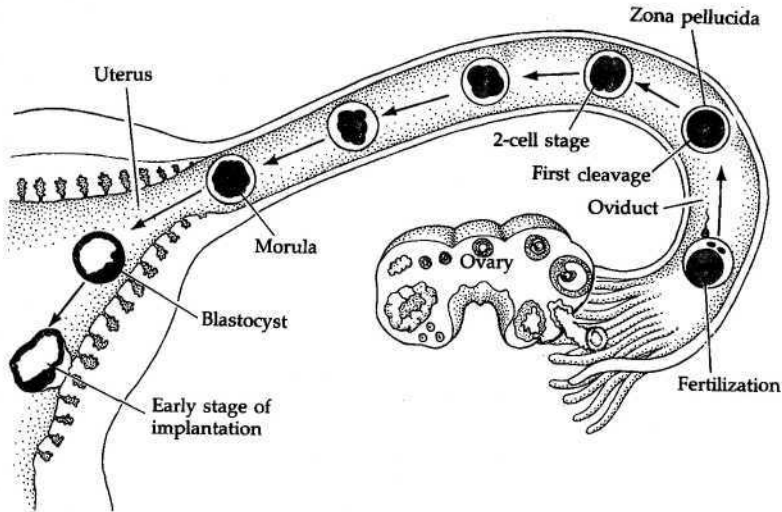
Nun zu meinem letzten Punkt, zu dem eigentlichen Gebiet über das ich bereits seit über zehn Jahren arbeite.

IV. Die embryonalen Stammzellen

Grundlegende Begriffe der Embryonalentwicklung

Was sind Stammzellen? Was ist in der Rechtsprechung im Embryonenschutzgesetz entscheidend? Was ist Pluripotenz, was ist Totipotenz?

Abbildung 4: Frühe Entwicklung der Blastozyste



Diese Fragen und Begriffe gehen im Prinzip alle auf dieses einfache Schema zurück. Hier ist dargestellt, was in der sehr frühen Entwicklung des Menschen, aber auch in der anderer Säugetiere, vorgeht. Hier sind der Eierstock und der in die Gebärmutter einmündende Eileiter dargestellt. Wir wissen, dass aus dem Eierstock die Eizellen abgegeben werden und dass sie schon direkt am Eingang des Eileiters befruchtet werden. Wir wissen auch, dass auf dem Weg durch den Eileiter die frühen embryonalen Entwicklungsstadien entstehen, über die wir in der embryonalen Stammzellforschung sprechen. Wir haben zuerst das Zweizellstadium, das Vierzellstadium usw. und kommen dann zum sog. „Morulastadium“, einem Stadium, in dem sich die einzelnen Zellen lediglich geteilt haben, ohne dass der Keim insgesamt an Größe zugenommen hätte. In diesem Stadium besitzen alle Zellen noch Totipotenz. Das heißt, dass zwei komplett neue Menschen entstehen könnten, wenn sich ein solches Gebilde durch Zufall teilt (Eineiige Zwillinge). Aber wir wissen auch, dass ungefähr ab dem 32-Zellstadium eine Teilung dieses Morulastadiums nicht mehr in der Lage ist, einen gesamten Organismus zu generieren. Hier findet bereits eine frühe Differenzierung statt. Diese führt dann letztendlich zu der sog. „Blastozyste“, einer blasenförmigen Anordnung, in der sich innerhalb der Blase die sogenannten Zellen der inneren Zellmasse befinden. Und

dass ist sozusagen das Ausgangsmaterial, aus dem alle Gewebe des Lebewesens entstehen. Für mich auch immer wichtig hier zu erwähnen: Das, was passiert, wenn Frauen Nidationshemmer („die Pille danach“) oder die Spirale benutzen, ist, dass sich eben diese Blastozyste nicht in die Gebärmutter einnisten kann und verloren geht. Es ist auch wichtig zu sagen, dass bereits die Natur an sich sehr verschwenderisch mit den Blastozysten umgeht. Wir wissen, dass sich bei einer natürlichen Befruchtung nur etwa jede siebte bis zehnte Blastozyste im Uterus einnisten und dann zu einer Schwangerschaft führen kann. Mindestens siebzig Prozent aller befruchteten Eizellen gehen also bereits natürlicherweise ein! Es ist also keineswegs so, dass jede Blastozyste, die hier durch den Eileiter in die Gebärmutter wandert, zu einem Embryo führen wird.

Aus diesem Schema ergibt sich direkt die Begriffsbestimmung. Was ist Totipotenz, was ist Pluripotenz? Im Embryonenschutzgesetz ist dies von großer Bedeutung. Totipotenz meint die Fähigkeit, einen gesamten Organismus bilden zu können. Die Embryonalstadien bis zum 8- oder 16-Zellstadium gelten generell als totipotente Stadien, das heißt, aus diesen Zellen kann ein ganzes Individuum entstehen.

Dagegen die Pluripotenz: Bei Stadien größer als dem 32-Zell-Stadium können sich keine Individuen mehr entwickeln. Wir wissen aber, dass diese Zellen in der Lage sind, sich zu allen Geweben zu differenzieren. Das kann man sehr gut anhand der sogenannten „Chimärenbildung“ zeigen. Wir können in eine artgleiche, aber von einem fremden Individuum stammende Blastozyste embryonale Stammzellen einbringen. Diese eingebrachten embryonalen Stammzellen nehmen dann an der normalen Embryonalentwicklung teil und dadurch erhalten wir Chimären. Das sind Tiere, die sowohl aus den Zellen der ursprünglichen Blastozyste entstehen als auch aus den injizierten Zellen, die in die Blastozyste fremd eingebracht worden sind.

Als pluripotente Zellen gelten demnach die Zellen der inneren Zellmasse einer Blastozyste, Karzinomzellen, embryonale Karzinomzellen, embryonale Keimzellen und die embryonalen Stammzellen, die wir in Kultur halten können.

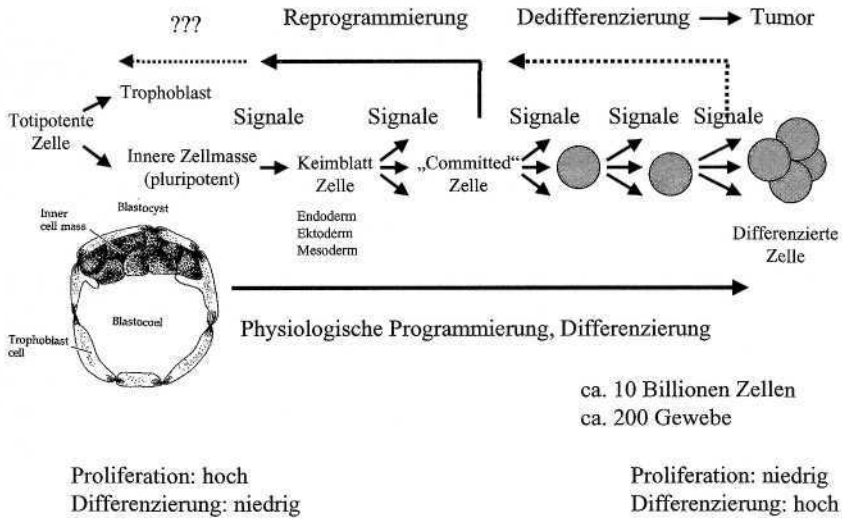
Nun zu der Frage, die auch in der Öffentlichkeit heiß diskutiert wurde: Was sind embryonale und was adulte Stammzellen? Und auch hier ist die Begriffsbestimmung meines Erachtens nie genau und viele Journalisten wissen nicht, wie sich diese beiden Begriffe unterscheiden.

Man kann sich das ganz gut veranschaulichen, wenn man den Weg betrachtet, wie sich die frühe embryonale Entwicklung darstellt.

Ich hatte die Blastozyste erwähnt. Aus deren innerer Zellmasse entstehen zunächst die sog. Keimblattzellen des Endoderms, Mesoderms und Ektoderms, und aus diesen Keimblattzellen entstehen die sogenannten „committed“ (= bestimmten) Zellen. *Committed* deswegen, weil sie sich bereits dazu entschlossen haben, zu einem bestimmten Gewebetyp zu werden. Die ganz frühen Herzzellen sind also committede Zellen, sie haben noch nicht die Funktion der Herzzelle, aber sie haben das genetische Programm aktiviert, um zu einer Herzzelle zu werden.

Aus diesen committeden Zellen entstehen dann über weitere Entwicklungsschritte letzten Endes die differenzierten Zellen, die die Funktionen in unserem Organismus erfüllen.

Abbildung 5: Embryonale Zellentwicklung



Wichtig ist hier zu erwähnen, dass bei allen Pfeilen, die ich hier gemalt habe, Signale vorliegen. Und das ist keinesfalls trivial: das sind sehr komplizierte, chemische Signalprozesse, die dazu führen, den Zellen bestimmte Richtungen anzusagen und die Entwicklungen aufeinander abzustimmen. Und wir sind noch sehr weit davon entfernt, diese Signalprozesse zu verstehen.

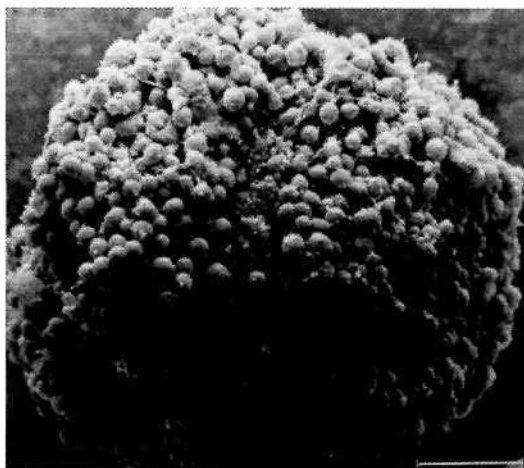
Die Richtung von der Stammzelle bis hin zur differenzierten Zelle folgt der sog. physiologischen Programmierung, d.h. der vorgegebene Weg, auf dem die Zellentwicklung normal abläuft. Das ist der Prozess, den wir als Differenzierung kennen. Im Gegensatz dazu ist die De-Differenzierung zu nennen, die im Rahmen der Tumorforschung untersucht wird. Wir wissen, dass sich die differenzierte Zelle wieder in eine undifferenzierte Zelle zurück verwandeln kann. Und das führt im allgemeinen zu einer ungesteuerten Vermehrung der Zellen, d.h. zur Tumorentstehung. Worüber bei den adulten Stammzellen gesprochen wird, ist die sogenannte Re-Programmierung. Man versucht, in unserem Körper vorhandene committete Zellen so zu re-programmieren, dass sie wieder zurück zu einem Stadium der frühen inneren Zellmasse kommen. Dementsprechend auch die Definition adulte und embryonale Stammzellen. Als adulte Stammzellen bezeichnen wir im allgemeinen die Zellen, die dieses comittete Stadium haben. Die adulten Stammzellen liegen als sog. „Primärkulturen“ vor, d.h. sie lassen sich nicht permanent in Kultur vermehren, sondern sie müssen immer wieder neu gewonnen werden, wenn wir sie einsetzen wollen. Sie sind bereits in einem höheren Differenzierungsstadium. Sie haben bestimmte Signale erhalten, die wieder rückprogrammiert werden müssen. Gerade diese Prozesse müssen von den Wissenschaftlern erst verstanden werden. Ist es überhaupt möglich, solche rückprogrammierenden Signale (chemische Botenstoffe) zu finden? Der Vorteil der adulten Stammzellen: sie

sind autolog, das heißt, sie können von dem jeweiligen Patienten gewonnen werden und ihm selbst dann als Gewebe- oder Organersatz zurückgegeben werden.

Im Gegensatz dazu die embryonalen Stammzellen: Die embryonalen Stammzellen stammen aus der inneren Zellmasse, aus einem sehr frühen Entwicklungsstadium und sind pluripotent, d. h. sie können sich als komplett undifferenzierte Zellen sehr leicht in jede beliebige Körperzelle differenzieren, wobei sie die normale physiologische Programmierung durchlaufen, das heißt, die Signalwege, die normalerweise stattfinden, die finden an diesen embryonalen Stammzellen statt. Wir müssen keine zusätzlichen Dinge einbringen oder die Zellen verändern. Ein großer Vorteil der embryonalen Stammzellenforschung.

Ein weiterer Vorteil, der meines Erachtens auch viel zu wenig in der Öffentlichkeit bekannt ist: Embryonale Stammzellen sind permanente Zelllinien. Wenn einmal eine embryonale Stammzelllinie geschaffen ist, hat man unbegrenzten Zugang zu diesen Zellen. Wir arbeiten beispielsweise mit embryonalen Stammzellen der Maus, und die existieren bereits seit über 15 Jahren. Sie sind nur aus einer einzigen Blastozyste gewonnen worden und haben in der Zwischenzeit etliche Tonnen Gewebe entwickelt, ohne dass hier auch nur eine einzige Blastozyste verbraucht worden wäre.

Abbildung 6: Embryonales Stammzell (ES) Aggregat „embryoid body“



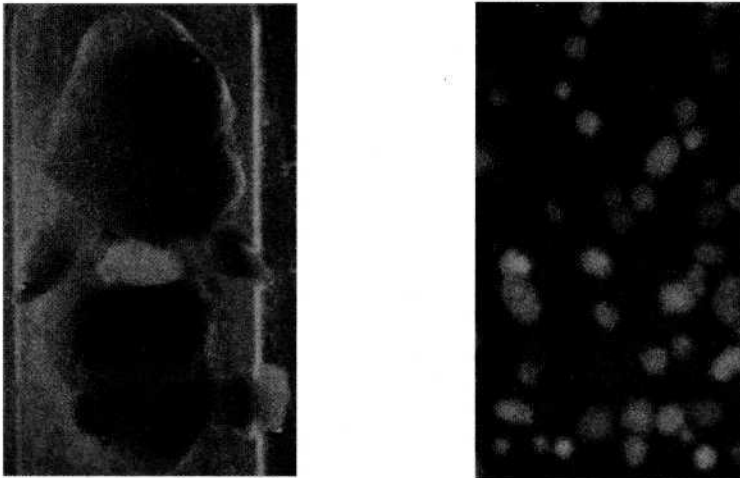
Wir differenzieren die embryonalen Stammzellen in sogenannte „embryoid bodies“ (s. Abbildung). Der Begriff bedeutet aber keineswegs, dass wir hier ähnliche Strukturen wie im Embryo vorliegen hätten. Es handelt sich hierbei lediglich um einfache Aggregate, einfache Zusammenschlüsse dieser embryonalen Stammzellen.

Man kann demonstrieren, dass embryonale Stammzellen in Zellapparaten (embryoid bodies) eine Differenzierung durchlaufen, die zu organotypischen Zellen führt, das heißt, man kann verschiedene Zelltypen daraus differenzieren. Besonders, wenn diese embryoid bodies in Kulturschalen ausplattiert werden, haben wir besondere Strukturmerkmale, die dann dazu führen, dass Zellen sich entwickeln.

Aus embryonalen Stammzellen lassen sich prinzipiell sämtliche Körpergewebe herstellen. Wir in Köln sind vornehmlich am Herz interessiert. Herzzellen entstehen aus der sogenannten mesodermalen Entwicklungslinie, aus der auch Skelettmuskelzellen, Knochenzellen, Knorpelzellen, Gefäßzellen und glatte Muskelzellen entstehen, also eine große Vielfalt von verschiedenen Zelltypen.

Nun zu einer Spezifikation des Verfahrens: wie können wir frühe Herzzellen aus der Vielzahl der möglichen Zelltypen eines embryoid bodies identifizieren? Dies geschieht dadurch, dass wir in die embryonalen Stammzellen der Maus Gene zusätzlich einbringen, die bewirken, dass diese Zellen grün erscheinen. Wir verwenden ein Protein aus der Tiefseequalle „*Aequoria victoria*“, das „Grüne Fluoreszierende Protein“ (GFP). Man kann an einem Mausembryo direkt zeigen, dass hier das Herz grün wird, wenn wir dieses grüne fluoreszierende Protein in ein genetisches Schaltelement, das nur im Herzen angeschaltet wird, einbringen, so dass nur die Herzzellen dieses GFP herstellen. Auch in den embryoid bodies erscheinen grüne, GFP-exprimierende Zellen. Eine Technik, die für den Einsatz dieser Zellen enorm wichtig ist, um sie nach Transplantationen wiederzufinden.

Abbildung 7: Transgene Mäuse und ES Zellen zur Sichtbarmachung der embryonalen Herzzellen (GFP)



In der Abbildung 8 sehen Sie eine unserer ersten Arbeiten, die ich bereits 1991 zusammen mit *Frau Dr. Anna Wobus* vom Institut für Pflanzengenetik und Züchtungsforschung (IPK) in Gatersleben durchgeführt habe. Das war eines der allerersten Ost-West-Projekte, mit dem wir gemeinsam die embryonale Stammzellforschung aufgebaut haben. Man kann die elektrischen Signale der frühen Herzzellen ableiten, die durch die eben erwähnten Ionenkanäle erzeugt werden und die zur Charakterisierung dieser Herzzellen von großer Bedeutung sind. Ist es möglich zu demonstrieren, dass das, was wir in der Grundlagenforschung erarbeitet haben für Patienten anwendbar ist?

Abbildung 8: Erste Arbeit zur Beschreibung funktioneller Herzzellen aus embryonalen Stammzellen der Maus

Differentiation (1991) 48:173-182

DifferentiationOntogeny, Neoplasia
and Differentiation Therapy

© Springer-Verlag 1991

Pluripotent mouse embryonic stem cells are able to differentiate into cardiomyocytes expressing chronotropic responses to adrenergic and cholinergic agents and Ca^{2+} channel blockersAnna M. Wobus^{1,*}, Gerd Wallukat², and Jürgen Hescheler³¹ Institut für Genetik und Kulturpflanzenforschung, Corrensstrasse 3, O-4325 Gatersleben, FRG² Institut für Herz-Kreislauforschung, O-1115 Berlin-Buch, FRG³ Institut für Pharmakologie, FU Berlin, W-1000 Berlin 33, FRG

Accepted in revised form October 8, 1991

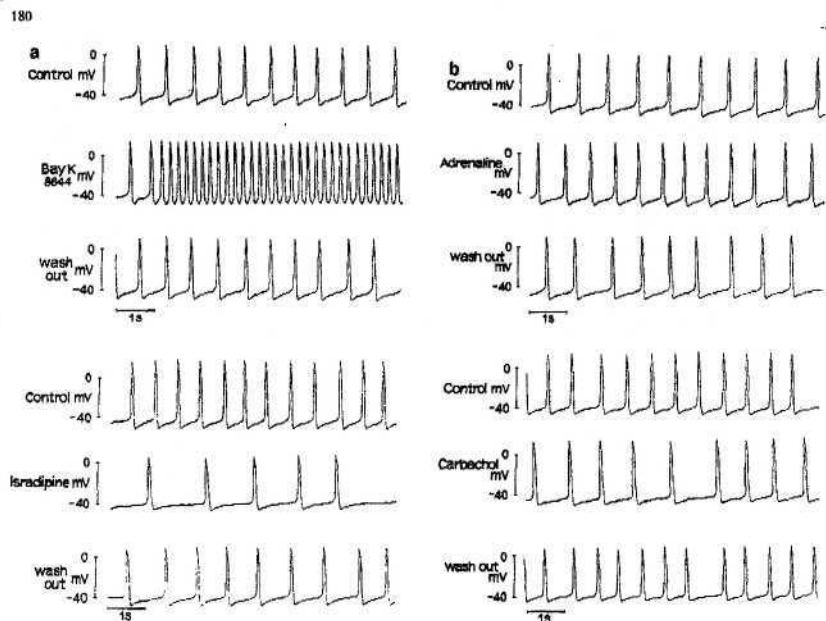


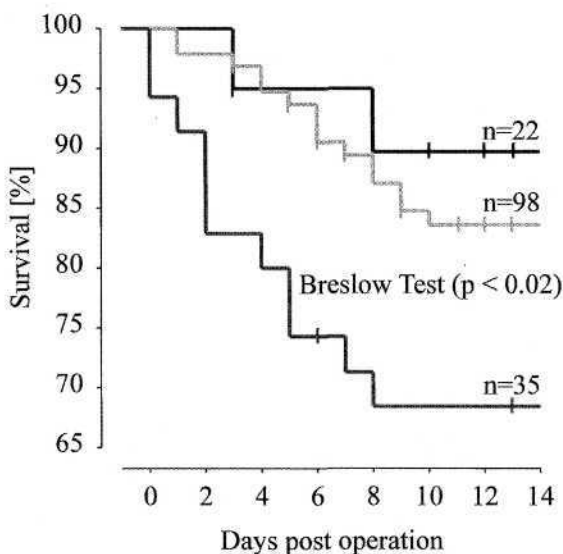
Fig. 9. Electrophysiological recordings from aggregates of cardiomyocytes differentiated from "7 d" embryoid bodies of ES D3 cells 5 days after plating. a) Effects of Bay K 8644 and isradipine on the action potential generation of spontaneously beating cardiomyocytes: Bay K 8644 was superfused at a concentration of $1 \mu M$

and isradipine at $0.1 \mu M$, respectively, followed by washing out. b) Hormonal modulation of spontaneous action potentials: Shown are voltage traces after superfusion of adrenaline ($0.1 \mu M$) and of carbachol ($10 \mu M$), respectively, followed by washing out.

(Wobus, Wallukat, Hescheler, 1991)

So entstanden die jüngsten Arbeiten an unserem Kölner Institut. Wir haben einen künstlichen Herzinfarkt bei der Maus erzeugt, und haben in das Gebiet des Infarktes die frühen GFP-markierten Herz-Vorläufer-Zellen, die wir aus den embryonalen Stammzellen gewonnen hatten, injiziert. Bei einem Herzinfarkt gehen unwiderruflich Herzmuskelzellen verloren und das Herz ist nicht in der Lage, sich selbst zu reparieren. Die Frage ist nun: lässt sich wieder neues, funktionelles Gewebe aufbauen, was dann wieder letzten Endes dem Patienten hilft? Weiterhin: kann eine Reparatur durch embryonale Stammzellen erzeugt werden? Wir haben in der Tat zeigen können, dass man Zellen einbringen kann und dass diese frühen Herzmuskelzellen sich zu kontrahierendem Herzgewebe aufbauen.

Abbildung 9: Überlebensstatistik infarzierter Mäuse nach Transplantation embryonaler Herzellen



In der Abb. 9 sehen Sie eine wichtige Auswertung: Hier ist die Überlebensrate von über 150 Mäusen nach Herzinfarktbehandlung gezeigt. Wenn wir die Herzen nicht behandeln, dann sterben ca. 30 % der Tiere nach dem Infarkt (rote Linie), aber nach Injektion dieser fluoreszierenden Herzmuskelzellen sehen wir, dass die Überlebensrate der Mäuse deutlich und signifikant verbessert ist (grüne Linie), so dass wir berechnete Hoffnungen haben, dass sich aus der embryonalen Stammzellforschung auch konkrete Aspekte für die Medizin ergeben können und den Menschen helfen können, zum Beispiel beim Herzinfarkt.

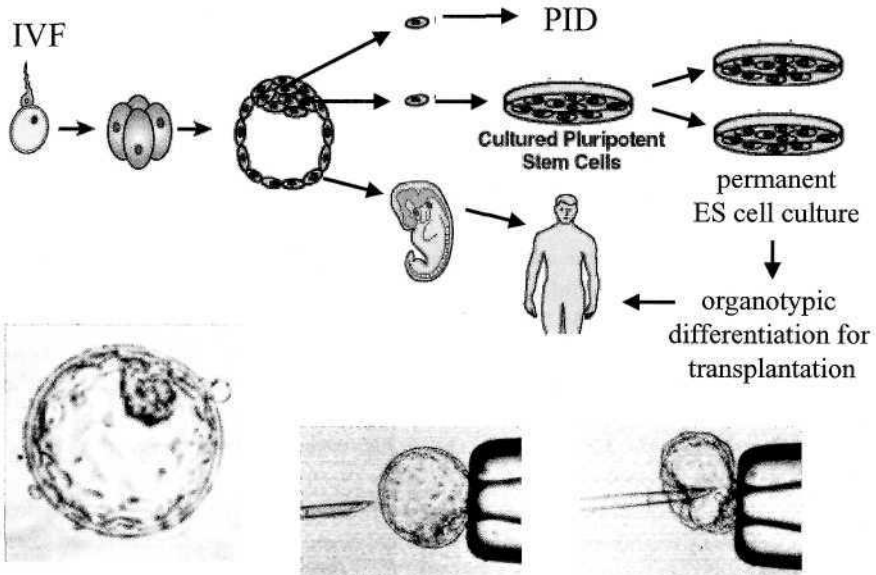
Was ist zu beachten bei der Entwicklung von humanen embryonalen Stammzellen? Es gibt zwei Hauptverfahren, wie wir zu humanen embryonalen Stammzellen kommen können.

1. Man kann aus der frühen Blastozyste Zellen entnehmen, die dann zu einer Kultur gebracht werden und diese Stammzellkultur könnte dann in Gewebe differenziert werden.
2. Es können Zellen aus der Keimbahn des Fötus entnommen werden (Geschlechtszellen).

Ich sollte vielleicht an dieser Stelle erwähnen: es ist keinesfalls so, dass man gezwungen ist, dieses frühe Blastozystenstadium für die Erzeugung einer embryonalen Stammzelllinie zu zerstören. Das wird sehr oft falsch in der Presse dargestellt. Es wäre nämlich auch möglich, nur einzelne Zellen aus der Blastozyste zu entnehmen und aus dieser einen Zelle dann auch eine neue Kultur anzulegen. Die Blastozyste kann sich nach der Zellentnahme im Prinzip ganz normal weiter entwickeln, ähnlich wie nach In-vitro-Fertilisation die einmal punktierte Zygote auch weiterlebt.

Die in den USA kultivierten humanen embryonalen Stammzellen wurden aus Blastozysten gewonnen, denen man die gesamte innere Zellmasse entnommen hatte. Hierzu muss die Blastozyste allerdings aufgeschnitten werden, was mit einem Weiterleben des Keimlings als ganzem nicht vereinbar ist. In den Vereinigten Staaten und den meisten europäischen Ländern ist es erlaubt, die sonst nicht verwendbaren Blastozysten dergestalt zu nutzen, weshalb man sich um andere Techniken keine Gedanken macht.

Abbildung 10: Etablierung humaner embryonaler Stammzellen (hESC) aus einzelnen Zellen der inneren Zellmasse



Wie ich bereits erwähnte, ist die embryonale Stammzellforschung mit der Arbeit an sog. „Knockin“- und „Knockout-Mäusen“ eng verbunden, Tiere, denen man im Blastozystenstadium erbgutveränderte Stammzellen zur Erforschung von Genwirkungen injiziert. Diese Injektion geschieht mittels einer mikroskopisch kleinen, hauchdünnen Glaspipette, mit der man die äussere Zellschicht des Keimlings durchsticht und danach den Pipetteninhalt hineinspritzt (s. Abb 10). Die Blastozyste entwickelt sich danach ungestört weiter, d.h. das Durchstechen der äusseren Zellschicht fügt dem Keimling keinen wesentlichen Schaden zu, und die zusätzlichen Zellen integrieren sich problemlos in den Embryo.

Ähnlich könnte nun auch die Entnahme von embryonalen Stammzellen aus der inneren Zellmasse der Blastozyste erfolgen. Man punktiert durch die äussere Zellschicht hindurch, saugt vorsichtig einige Stammzellen ab und kultiviert diese dann weiter, ohne dass die Blastozyste daran zugrunde geht. (s. Abb. 10). Natürlich ist es technisch einfacher und auch quantitativ ergiebiger, die gesamte innere Zellmasse zu entfernen, aber das bedeutet die Zerstörung des Keimes.

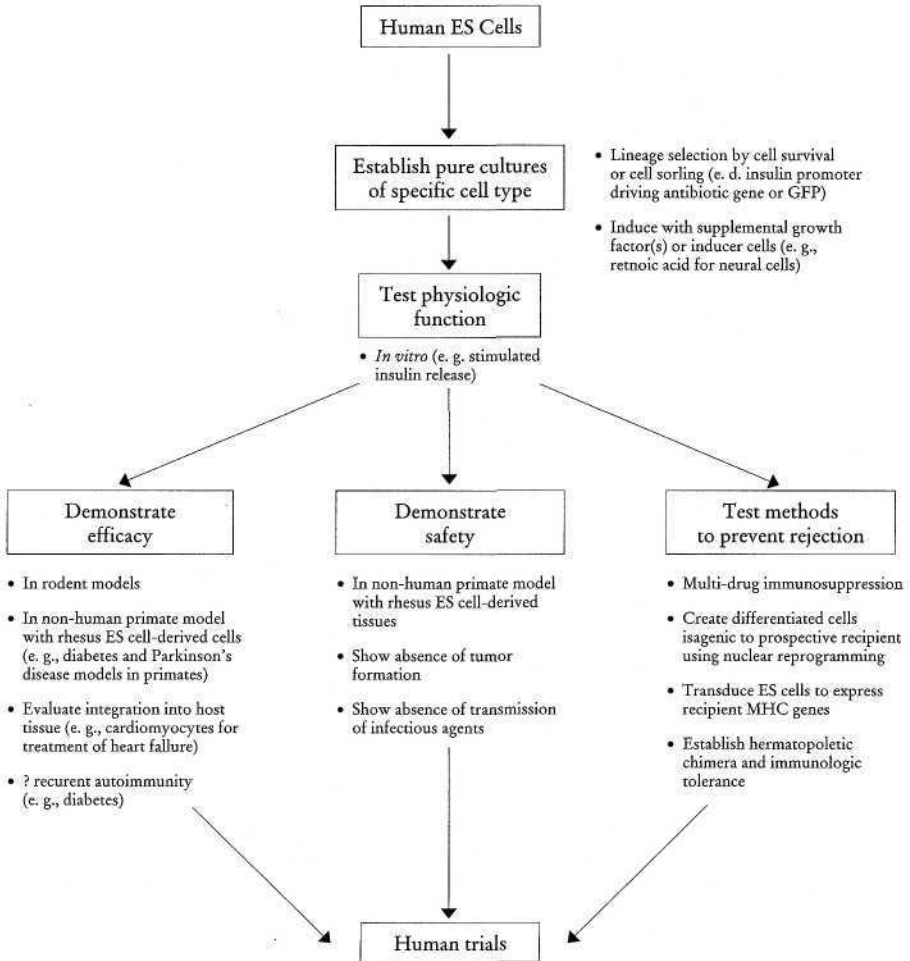
Ähnlich wie sich hinzugefügte Stammzellen in die normale Entwicklung integrieren, kann auch die Wegnahme einiger Stammzellen ohne spürbaren Einfluss auf die weitere Keimentwicklung bleiben. Der Grund für beide Phänomene liegt in der enormen Flexibilität und Anpassungsfähigkeit dieser frühen Zellen begründet, die entnommene Zellen durch vermehrte Teilung ersetzen und hinzugefügte Zellen durch verminderte Teilung integrieren können. Bereits 1928 berichtete der Mediziner, Zoologe und spätere Nobelpreisträger Hans Spemann über seine berühmten Schnürversuche, in denen er das Zweizellstadium eines Froschembryos mit einem Haar durchtrennte und anschließend zwei völlig intakte Frösche erhielt. Dies zeigte schon damals die unglaubliche Plastizität früher embryonaler Zellen, die wir uns heute zu nutze machen können.

Die o.g. Methode einer Entnahme embryonaler Stammzellen ohne Zerstörung der Blastozyste ist bisher noch nie an humanen Keimen getestet worden und daher prinzipiell theoretisch und noch unbewiesen. Nichtsdestotrotz bestünde hierin eine praktikable Möglichkeit, die bestehende ethische Problematik zu reduzieren und eventuell eine verträgliche Lösung der diffizilen Situation zu schaffen. Rechtlich wäre man dann auf der Ebene einer Zell- oder Organspende.

Wir sollten also sobald wie möglich Verfahren testen, die die Entnahme embryonaler Stammzellen ohne Verbrauch von Blastozysten ermöglichen. Ein diesbezüglicher Forschungsantrag bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Testung der Methode an Mausblastozysten ist bereits in Vorbereitung.

Am Ende möchte ich noch erwähnen, welche weiteren Schritte zur Therapie mit humanen Stammzellen notwendig sind. Abbildung 11 stammt aus einem Review-Artikel von Prof. *James Thomson* aus Wisconsin, USA. Prof. *Thomson* war der erste, der überhaupt humane embryonale Stammzellen kultiviert hat. Und er hat in diesem Artikel recht gut gezeigt, welche Schritte noch getan werden müssen, um zu einer Therapie mit humanen embryonalen Stammzellen zu kommen.

Abbildung 11: Hauptziele bei der Entwicklung einer Transplantationstherapie



Nach J. A. Thomson (Wisconsin, USA)

Da ist der wichtige Punkt „Test the physiological function“. Wir müssen die Physiologie verstehen, und das ist für mich als Grundlagenwissenschaftler, als Physiologe, wichtig immer wieder zu erwähnen: wir müssen viel mehr funktionelles Wissen haben, um diese Zellen überhaupt am Menschen einsetzen zu können.

Genau so wichtig: „Demonstrate efficiency“. Wir müssen die Effizienz testen. Wir müssen verstehen, was passiert, wenn wir diese embryonalen Stammzellen oder Derivate aus diesen embryonalen Stammzellen in ein Organ einbringen. Wie integrieren sich die Zellen in das Wirtsgewebe beispielsweise beim Herzen? Schlagen sie

synchron? Das ist eine wichtige Frage, denn wir wollen keine Arrhythmien, kein unregelmäßiges Herzschlagen erzeugen. Koppeln diese Zellen synchron? Diese Prozesse müssen erst verstanden sein.

„Demonstrate safety“. Wenn wir Stammzellen einsetzen wollen, müssen wir uns ganz sicher sein, dass keine negativen Effekte erzeugt werden, z.B. eine Tumorbildung. Hier müssen sehr viel mehr Informationen gesammelt werden.

Letzten Endes noch der wichtige Punkt der Abstoßungsreaktion. Auch das ist noch nicht geklärt. Wir müssen verstehen, ob und wie Zellen abgestoßen werden und wie wir dies verhindern können.

Die Entwicklung von humanen Stammzellen durch das sogenannte therapeutische Klonen wäre hier eine mögliche Option. Meiner Meinung nach ein Verfahren, das in der öffentlichen Diskussion sehr genau behandelt werden muss. Bei diesem Verfahren wird eine Körperzelle, d.h. eine somatische Zelle, mit einer Eizelle ohne Kern verschmolzen, was wir als Kerntransfer bezeichnen. Und aus dieser, sozusagen fremdbefruchteten Eizelle entsteht über das Stadium totipotenter Zellen eine Blastozyste, aus der wieder pluripotente Stammzellen gewonnen werden können. Fraglich ist die Technik für mich deswegen, weil hier totipotente Zellen entstehen und das wäre vielleicht der Weg zum klonierten Menschen, was keiner der seriösen Wissenschaftler möchte und daher verhindert werden muss.

Was sind unsere Visionen? Ich denke, es ist sehr wichtig, dass die Stammzellforschung immer noch ein Forschungsgebiet der Grundlagenforschung bleibt, dass man noch nicht verfrüht in die Anwendung geht. Wir müssen als Grundlagenwissenschaftler verstehen, welche Mechanismen der zellulären Struktur- und Funktionsentwicklung vorhanden sind. Was auch wichtig ist zu erwähnen: Die embryonale Stammzellforschung hat keineswegs nur die Transplantation im Sinn, sondern wir können embryonale Stammzellen, auch humane Stammzellen, dafür einsetzen, dass neue Medikamente in der Industrie geschaffen und besser getestet werden. Wir alle kennen noch die Contagan-Krise, die ja durch mangelnde Testung von Substanzen am Embryo entstanden ist. Durch genauere Testverfahren von Molekülen ist es möglich, sicherere Medikamente zu erzeugen.

Einsatz von embryonalen Stammzellen in der Ersatztherapie, in der Transplantationsmedizin: Stammzellen könnten beim Herzinfarkt eingesetzt werden, bei Morbus Parkinson, also bei der Schüttellähmung könnten aus Stammzellen abgeleitete Nervenzellen eingesetzt werden. Beim Diabetes mellitus sind wir in der Lage, Insulin produzierende β -Zellen zu erzeugen. Knorpelzellen können für Gelenkerkrankungen und Hautzellen für Hautersatz gelten und es gibt noch viele weitere Beispiele aus der praktischen Medizin.

Abschließend möchte ich folgende Thesen erwähnen:

1. Embryonale und adulte Stammzellforschung ergänzen sich und müssen parallel betrieben werden.
2. Stammzellforschung braucht Zeit, wir dürfen keine frühzeitigen Heilungsversprechen abgeben. Auch das ist wichtig in der Gesellschaft zu sagen, dass man hier keine

frühen Versprechen abgegeben darf, damit sich die Menschen nicht darauf verlassen, bald geheilt zu werden.

Stammzellforschung ist Signaltransduktionsforschung und hier ist noch einmal mein Plädoyer: Die Grundlagenforschung sollte stärker gefördert werden, um wirklich die grundlegenden Prozesse zu verstehen. Für mich ist es wichtig, dass man humane embryonale Stammzellen nach Deutschland importieren kann, damit man grundlegende Eigenschaften dieser Zellen erforschen kann. Es ist klar, dass die einzelnen Spezies unterschiedliche Signalwege haben, so dass wir nicht immer Rückschlüsse von der Maus zum Menschen ziehen können. Es ist natürlich wichtig für uns, dass wir direkt am Menschen verstehen, welche Signale hier notwendig sind.

Ich bin damit am Ende meines Vortrags und möchte auch das letzte Zitat erwähnen, das ich damals im Vortrag von Professor Weizenbaum zum Beginn meiner wissenschaftlichen Laufbahn gehört habe, und das mich sehr beeindruckt hat: „Bewahren Sie sich Ihre Demut.“ Ich denke, dass es für uns Wissenschaftler wichtig ist, immer – auch bei allen Möglichkeiten der Technik – auf dem Teppich zu bleiben und die Einschränkungen zu sehen, die man sich selbst auferlegen sollte. Ich möchte zum Schluss noch meine Mitarbeiter erwähnen. Auch wir in Köln arbeiten in einem großen Forschungsteam und mit vielen Arbeitsgruppen zusammen. Auch das ist eine wichtige Entwicklung in der biomedizinischen Forschung.