



## Experimente an Tierembryonen oder Föten – muss das sein? Zwei Beispiele.

### Auf dem Weg zur künstlichen Gebärmutter

Eine Studie des US-amerikanischen Children's Hospital in Philadelphia machte in den letzten Wochen international Schlagzeilen: «Die künstliche Gebärmutter ist da», «Künstlicher Mutterleib soll Frühchen helfen» oder «In den Beutel statt in den Brutkasten – künstliche Plazenta für Frühgeburten». Ein Forscherteam um den Kinderchirurgen Alan Flake hatte fötale Lämmer bis zu vier Wochen ausserhalb des Mutterleibes am Leben erhalten<sup>1</sup>. Die eigentlich nicht überlebendfähigen Tiere verbrachten einige Wochen in einem mit Flüssigkeit gefüllten «Biobag». In diesem Beutel werden die Bedingungen im Uterus nachgestellt, die Lämmchen über die Nabelschnur mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt.

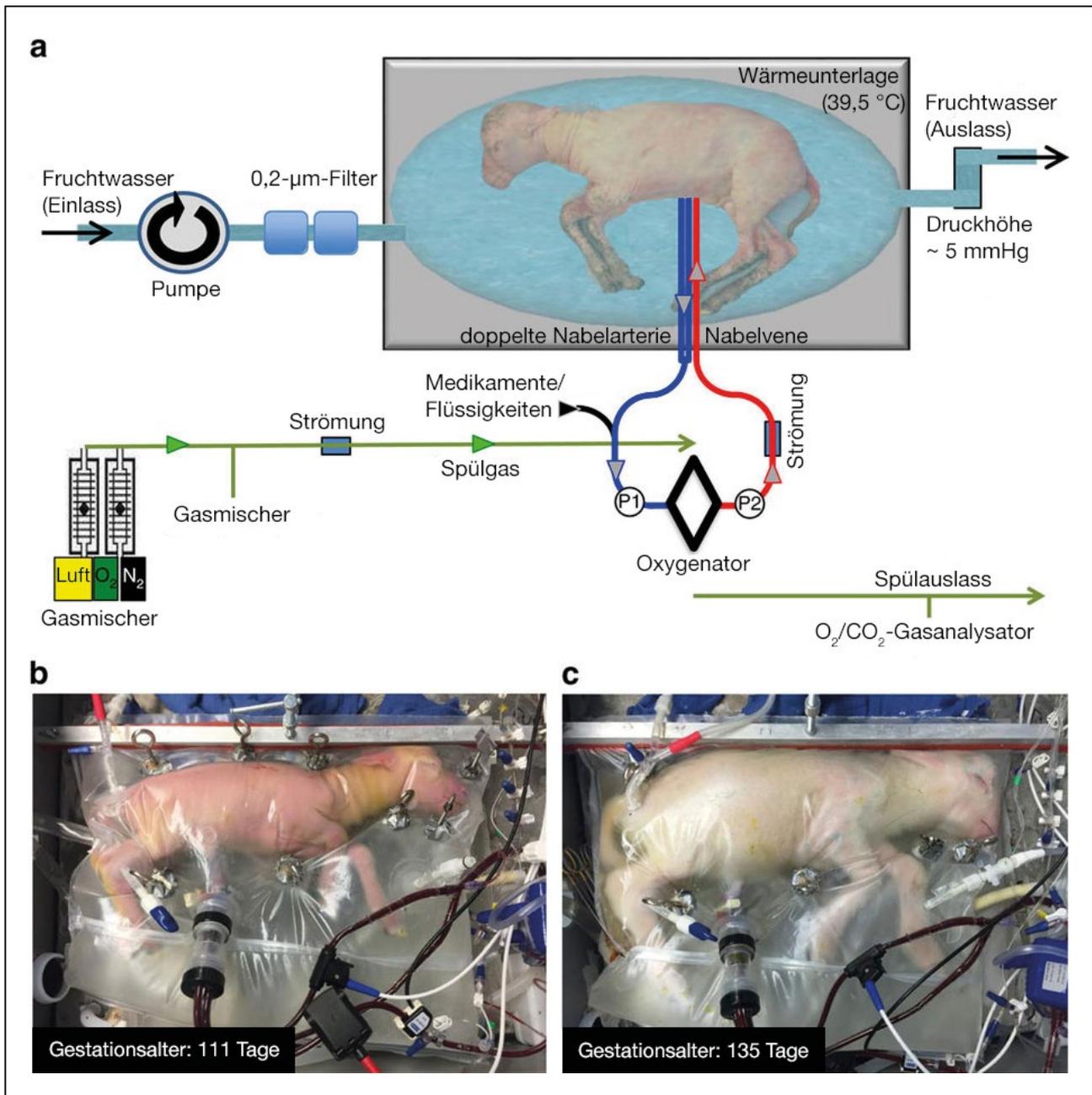
Die Tiere waren 40 bis 25 Tage vor dem Ende der eigentlichen Tragzeit von 145 Tagen per Kaiserschnitt geholt worden und damit vom Entwicklungsstand her vergleichbar mit extremen Frühchen, also Kindern, die vor der 28. Schwangerschaftswoche geboren werden. Dank des technischen Fortschritts überleben heute schon Kinder, die vor der 23. Schwangerschaftswoche geboren werden, doch manchmal zu einem hohen Preis. Die Lungen sind noch unreif, die Gefahr besteht, dass das Gehirn nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt wird und bleibende Schäden, zum Beispiel am Gehör, an den Augen oder anderen Organen entstehen.

Die viel zu früh geborenen Kinder können noch nicht selbständig atmen. Sie werden mit einer Maschine unterstützt, die ihnen angewärmte Luft in die Lungen pustet. Diese Art der künstlichen Beatmung ist für die zarten Lungen und das fötale Herz ungünstig. Die Druckluft kann das Gewebe dauerhaft schädigen. «Doch ohne künstliche Beatmung würde das Kind sterben, daher nehmen wir einen Lungenschaden hin, um das Kind am Leben zu erhal-

ten», sagt George Mychalska, Spezialist für Fetalchirurgie am C. S. Mott Children's Hospital an der Universität Michigan<sup>2</sup>. Das neue von Alan Flake und seinen Kollegen entwickelte System kommt ohne Pumpe aus. Die sauerstoffhaltige Flüssigkeit in den Kanülen, die an die Nabelschnur angeschlossen werden, pumpt das fötale Herz der Lämmer selbst.

Seit über 50 Jahren wird versucht, eine künstliche Fruchtblase zu entwickeln, die den zu früh geborenen Kindern optimale Überlebenschancen bietet. Die jetzigen Versuche mit der neuen Technologie an den Lämmern, scheinen einen echten Fortschritt gebracht zu haben. «Das Experiment könnte ein Meilenstein für die Versorgung von Frühchen beim Menschen sein», schreibt etwa Kathrin Zinkant in der Süddeutschen Zeitung<sup>3</sup>. Die Lämmchen zumindest entwickelten sich im Biobag stabil, Lungenreifung, Gehirnentwicklung und allgemeines Wachstum verliefen normal. «Prinzipiell lassen sich die gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen übertragen», sagt Thomas Kohl vom Deutschen Zentrum für Fetalchirurgie in Giessen. Die Situation extrem früh geborener Kinder werde sich zunächst allerdings kaum verbessern, da die Technologie noch über Jahre weiterentwickelt werden müsse.

Ein entscheidender Schritt in Richtung künstliche Fruchtblase ist gemacht. Derzeit lasse sich noch nicht sicher abschätzen, ob die vorgestellte Methode wirklich die Überlebendfähigkeit extremer Frühgeborener ohne zusätzliche Morbidität erhöhen könne, auch wenn die Ergebnisse erstmals ein Überleben über ein bis zwei Wochen realistisch erscheinen lassen, sagt Katrin Klebermass-Schrehof von der Pädiatrischen Intensivmedizin und Neuropädiatrie der Medizinischen Universität Wien. «Tierversuche sind immer nur begrenzt auf den menschlichen Organismus übertragbar, dennoch ergeben



(a) Kreislauf und Systemkomponenten bestehend aus einem widerstandsarmen Oxygenatorkreislauf ohne Pumpe, einer geschlossenen Fruchtwasserumgebung mit kontinuierlichem Fruchtwasseraustausch und einer Umbilikalgefäßsschnittstelle. (b) Im Gestationsalter von 107 Tagen angeschlossenes repräsentatives Lamm nach 4-tägiger Versorgung (c) Das gleiche Lamm nach 28-tägiger Versorgung mit erkennbarer somatischer Wachstums- und Reifentwicklung  
 Quelle: Emily Partridge et al., An extra-uterine system to physiologically support the extreme premature lamb; Nature, 25. April 2017

sich daraus wichtige Hinweise für eine möglich Einsetzbarkeit beim Menschen», erklärt die Ärztin. Fetallchirurg Mychalska aus Michigan rechnet damit, dass es dank der Fortschritte bis zum Jahr 2021 eine künstliche Plazenta für den Menschen geben wird.

### Auf dem Weg zu sicheren Medikamenten

Bis weit in die 1950er-Jahre nahm man an, die Plazenta sei eine undurchdringliche Barriere und schirme den Embryo sicher und komplett vor äußeren Einflüssen ab. 1961 kam das böse Erwachen. Frauen, die in der Schwangerschaft das scheinbar harmlose Medikament Contergan gegen morgendli-

che Übelkeit eingenommen hatten, brachten Kinder mit fehlenden Gliedmassen zur Welt. Seit 1957 war das Medikament der Firma Grünenthal mit dem Wirkstoff Thalidomid auf dem Markt, vier Jahre später wurde es zurückgezogen. Insgesamt waren über 10 000 Kinder mit Geburtsfehlern geboren worden.

«Grünenthal hatte das Thalidomid vor der Markteinführung nur an Ratten getestet, auch bei schwangeren Tieren waren hier keine Auffälligkeiten festgestellt worden», sagt der Toxikologe Friedlieb Pfannkuch, der jahrzehntelang in der Pharmaindustrie mit der Untersuchung unerwünschter

Wirkungen von Substanzen betraut war. «Später machte man Versuche an trächtigen Kaninchen und hier traten unter Thalidomideinwirkung bei den Embryonen dann Missbildungen auf», sagt Pfannkuch.

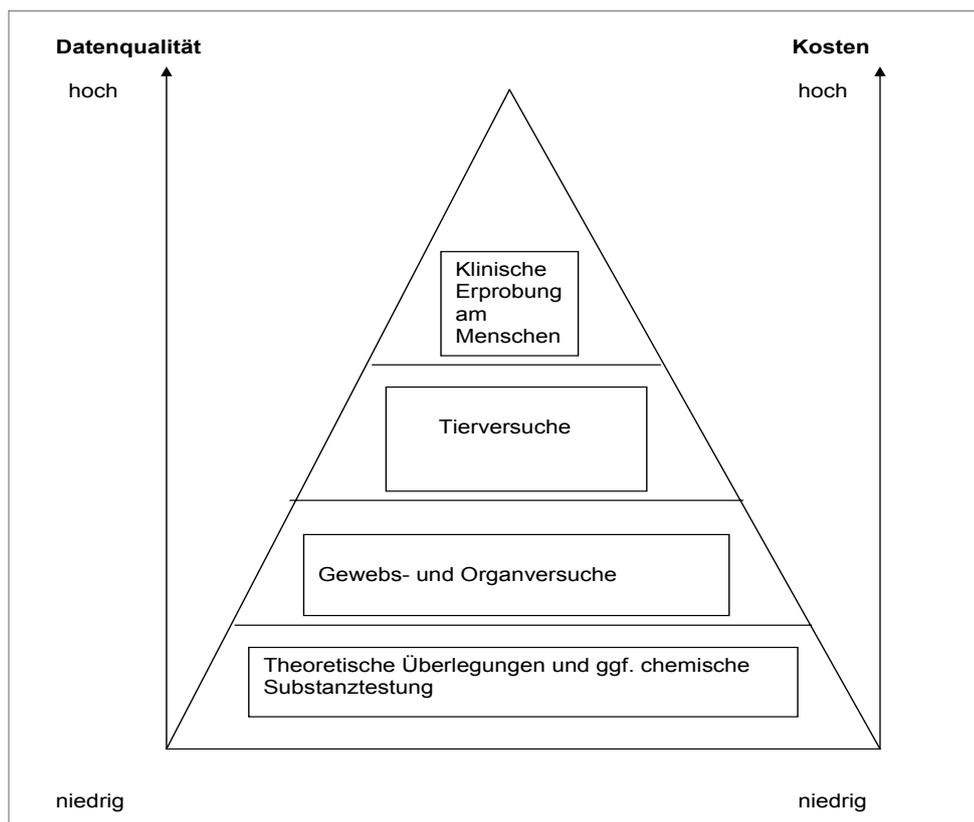
Der Contergan-Skandal war ein entscheidender Wegbereiter der ersten grundlegenden Arzneimittelrichtlinie der damaligen Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft (EWG)<sup>4</sup>. Vor der klinischen Testung am Menschen müssen neue Wirkstoffe nun mindestens an zwei Tierarten (von denen eines kein Nagetier sein darf) geprüft werden. «Was genau und wie gemacht werden muss, ist in den ICH-Richtlinien (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) festgelegt<sup>5</sup>; durch Studien an Ratten- und Kaninchenembryonen sind Katastrophen verhindert worden», sagt Pfannkuch.

Insgesamt seien Studien an Tierembryonen im Laufe der Jahre aber weniger bedeutsam geworden, erklärt der Toxikologe. «Die Reproduktionstoxikologie wird in der Regel erst in späteren Phasen der Arzneimittelentwicklung durchgeführt, viele Substanzen «sterben» viel eher auf dem Weg hin zu einem neuen Medikament.» Viele Wirkstoffkandidaten werden heutzutage zum Beispiel auch an embryonalen

Stammzellen getestet. Die wichtigste Frage der Firmen bei der Medikamentenentwicklung sei: habe ich ein Produkt, sagt Pfannkuch. «Die Wirkung und die Sicherheit am Menschen müssen nachgewiesen werden.»

Ob Tests an Tierembryonen gemacht werden, hängt auch davon ab, bei welchen Krankheitsbildern das Medikament später zum Einsatz kommen soll. «Bei Augentropfen gegen den Grünen Star beispielsweise, die ja hauptsächlich ältere Menschen gebrauchen, ist die Reproduktionstoxizität oft nicht systematisch und umfassend im Tierexperiment geprüft», sagt Pfannkuch. Im Beipackzettel tauche dann die Anmerkung auf: «Darf nicht in der Schwangerschaft genutzt werden, da das potenzielle Risiko für den Menschen unbekannt ist.» Ganz anders sieht die Angelegenheit bei Kopfschmerzen oder Schlafmitteln aus.

Oder bei Medikamenten gegen eine HIV-Infektion, Antipsychotika oder Wirkstoffen, die zum Beispiel bei Schlaganfällen oder Thrombosen eingesetzt werden. Im französischen HIV-Schwangerschaftsregister (der weltweit grössten Datenbank zur Erfassung möglicher embryotoxischer Wirkungen von HIV-Medikamenten) zeigte sich beispielsweise eine leicht erhöhte neurologische Fehlbildungsrate bei



Quelle: Herbert Büttner, Die Arzneimittelsicherheit bei Humanarzneimitteln, mit besonderer Betrachtung des Einflusses von Krisenfällen auf die Gesetzgebung; Dissertation, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät - Jahrgang 2010

Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft mit dem HIV-Mittel Efavirenz behandelt worden waren. In Tiermodellen waren unter Einfluss dieses Wirkstoffes im Vorfeld bereits neurologische Defekte aufgetreten, doch die WHO stufte trotz dieser «Warnmeldungen» den Nutzen von Efavirenz aufgrund einer Metaanalyse grösser als den Schaden ein<sup>6</sup>.

Eine erhöhte Rate von Frühgeburten und Gesundheitsschäden beobachtet man auch bei der Einnahme von Antipsychotika in der Schwangerschaft. Shrikant Gautam und andere indische Forscher der Universität Allahabad zeigten jetzt in Experimenten an trächtigen Ratten eine mögliche Ursache: Das Medikament Risperidon (ein Antipsychotikum) beeinflusst Grösse und Gewicht sowie Architektur der Plazenta und könnte sich darüber negativ auf das Wohlergehen des heranreifenden Embryos auswirken<sup>7</sup>. Wirkstoffe, die auf das zentrale Nervensystem anzielen, haben oft ein kleines Molekulargewicht, womit die Wahrscheinlichkeit steigt, dass sie die Plazentabarriere leicht überwinden.

#### Quellen:

- <sup>1</sup> <https://www.nature.com/articles/ncomms15112>
- <sup>2</sup> <https://www.statnews.com/2017/04/25/mechanical-womb-premature-infant/>
- <sup>3</sup> <http://www.sueddeutsche.de/wissen/geburtsmedizin-laemmer-wachsen-in-kuenstlicher-gebaermutter-1.3477748>
- <sup>4</sup> <http://hss.ulb.uni-bonn.de/2010/2163/2163.htm>
- <sup>5</sup> <http://www.ich.org/home.html>
- <sup>6</sup> <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=46056>
- <sup>7</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27256515>
- <sup>8</sup> <http://www.kup.at/kup/pdf/11792.pdf>

Keine Verhütungsmethode funktioniert mit 100%iger Sicherheit. Daher kann es durchaus vorkommen, dass während der ersten Wochen die zur Kontrazeption eingenommenen Hormone auf den Embryo einwirken, weil die Frau noch nichts von der Schwangerschaft ahnt. Zur Abschätzung des Risikos sind auch hier tierexperimentelle Studien hilfreich. Wegen der unterschiedlichen genetischen Ausstattung könnten tierexperimentelle Studien zwar nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen werden, schreiben Thomas Rabe von der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg und andere Ärzte<sup>8</sup>. Dennoch liefern sie zusammen mit Einzelfallbeobachtungen und epidemiologischen Studien wichtige und unverzichtbare Hinweise auf mögliche ungünstige Effekte von Wirkstoffen unterschiedlichster Art auf das ungeborene Leben.

Ideal wäre es, wenn wir ein Verständnis der komplizierten Abläufe in einem Organismus auch ohne belastende Tierversuche gewinnen könnten. Leider ist dies jedoch bis heute nicht möglich. Das Dilemma wird uns aber noch lange Zeit begleiten: Grundlagenforschung ohne Tierversuche würde den Verzicht auf medizinischen Fortschritt bedeuten. «Mausblick» will über die Hintergründe aufklären und berichtet daher über Erfolgsgeschichten in der Medizin, die nur dank Tierversuchen möglich waren.

#### IMPRESSUM

Herausgeberin in Kooperation:



Basel Declaration Society, [www.basel-declaration.org](http://www.basel-declaration.org)

**Forschung für Leben**

[www.forschung-leben.ch](http://www.forschung-leben.ch) | [www.recherche-vie.ch](http://www.recherche-vie.ch)

Autorin: Dr. Ulrike Gebhardt

Redaktion: Astrid Kugler, Geschäftsführerin