

KÜNSTLICHE GEBÄRMUTTERSYSTEME UND SYNTHETISCHE EMBRYONEN



© unsplash.com/85GB photo

ZUSAMMENFASSUNG

Techniken, um die Entwicklung von Embryonen oder Föten (auch des Menschen) außerhalb des Körpers in künstlichen Systemen zu ermöglichen (Ektogenese), haben sich in den letzten Jahren stark weiterentwickelt. Zu diesen Fortschritten kommen jüngste bahnbrechende Experimente zur Erzeugung von Embryonen ohne Ei- oder Samenzellen, sog. „synthetische Embryonen“, sowie deren In-vitro-Kultivierung, um fundamentale Prozesse der (Selbst-)Organisation und Entwicklung von Embryonen entschlüsseln zu können. Solche Embryomodelle werfen bereits heute tiefgreifende rechtliche Fragen auf. Auch kurz- bis mittelfristig dürften es insbesondere die Entwicklungen bei der Erzeugung und Kultivierung von Embryonen sein, die eine gesellschaftliche Diskussion der Chancen sowie ethischer Herausforderungen erfordern, um neues Wissen und mögliche biomedizinische Anwendungen verantwortungsvoll entwickeln und nutzen zu können.

ÜBERBLICK ZUM THEMA

Forschungsarbeiten mit dem Ziel der Entwicklung von Embryonen oder Föten¹ außerhalb des Körpers – einer sogenannten Ektogenese – haben in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht. Aufsehenerregende Ergebnisse solcher Arbeiten wurden an beiden Enden des „Entwicklungsspektrums“ von der Befruchtung bis zur Geburt berichtet.

So zeigten Partridge et al. (2017), dass die Entwicklung von Lammföten, bei denen die Nabelschnur mit einem artifiziellen Kreislaufsystem (künstliche Plazenta) verbunden wurde, in einer sogenannten künstlichen Gebärmutter über mehrere Wochen bis zum Erreichen der Geburtsreife fortgesetzt werden kann. Die künstliche Gebärmutter bestand dabei aus einer Art flüssigkeitsgefülltem Plastikbeutel.² Zuvor konnten Föten in solchen Systemen – an denen in verschiedener Form seit Ende der 1950er-Jahre (zunächst mit menschlichen Föten; Westin, Nyberg, & Enhörning, 1958) gearbeitet wurde – nur Stunden bis wenige Tage überleben. Ursache dafür waren v. a. Probleme (wie Kreislaufversagen) aufgrund der verwendeten künstlichen Plazentasysteme (Bie et al., 2021; Partridge et al., 2017). Die Experimente wurden mit dem Ziel durchgeführt, die Überlebenschancen von extrem Frühgeborenen verbessern bzw. Gesundheitsschäden vermeiden zu können.³ Derzeit haben vor der 22. Schwangerschaftswoche geborene Kinder keine reelle Chance zu überleben. Von der 22. bis zur 25. Woche steigt die Überlebensquote von ca. 24 % auf 76 % an. Das Risiko, schwere gesundheitliche Schäden zurückzubehalten, bleibt jedoch beträchtlich (AWMF, 2020), da die Lungen von extrem Frühgeborenen zu unreif sind, um einen ausreichenden (sowie ohne Schädigung der Lungen durchführbaren) Gasaustausch durch Beatmungsverfahren zu ermöglichen. Dieses Problem scheint über die künstlichen Gebärmuttersysteme lösbar, bei denen die Föten über die Nabelschnur mit Sauerstoff (im Blut) versorgt werden. Entsprechend könnten v. a. extrem frühgeborene Kinder von solchen Systemen profitieren. Darüber hinaus erscheint auch ein gesundheitsökonomischer Nutzen, in Form von Kosteneinsparungen aufgrund geringerer Langzeitbeeinträchtigungen solcher Kinder, möglich. Wann und unter welchen medizin-ethischen bzw. regulatorischen Bedingungen, d. h. in klinischen Studien oder über experimentelle Behandlungen, solche Systeme getestet bzw. (erstmalig) angewendet werden könnten, erscheint derzeit unklar. In beiden Fällen würden (unterschiedlich) strenge Regelungen bzw. ethische Leitlinien greifen (Romanis, 2020). In den USA beschäftigt sich die zuständige Behörde FDA seit kurzem damit, wie mögliche klinische Studien aussehen könnten (Hunter, 2024).

*Künstliche
Gebärmuttersysteme –
mögliche Versorgung
von Frühgeborenen*

¹ Embryonen werden ab Ende der 8. Woche nach der Befruchtung als Fötus bezeichnet, einem Zeitpunkt, an dem sich die Organanlagen (zur weiteren Reifung) gebildet haben.

² youtube.com/watch?v=dt7twXzNEsQ.

³ Ein 5-jähriges Forschungsprojekt in der EU zur Entwicklung von Prototypen für ein künstliches Gebärmuttersystem wird seit 2019 über das Horizon 2020-Programm gefördert; perinatallifesupport.eu/project/.

Sozusagen am anderen Ende des Entwicklungsspektrums gab es jüngst eine Reihe bahnbrechender Experimente zur Generierung und Kultivierung von Maus-, Affen- und menschlichen Embryonen in vitro („im Reagenzglas“). Diese zeigen zum einen, dass Embryonen über das Stadium hinaus, in dem sie sich in die Gebärmutter einnisten würden (beim Menschen ca. eine Woche nach der Befruchtung), kultiviert werden können. Mausembryonen konnten dabei in einer Nährlösung in rotierenden Glasgefäßen (mit einem speziellen Gasaustauschsystem)⁴ bis zu Stadien kultiviert werden, die solchen nach über der Hälfte der normalen Schwangerschaftszeit (von 19 Tagen) entsprechen und die alle Organe gebildet haben (Aguilera-Castrejon et al., 2021). Beim Menschen scheint die Entwicklung über 14 Tage hinaus durchaus möglich – eine international empfohlene Zeitspanne, die in einigen Länder (z. B. Frankreich, Vereinigtes Königreich) als gesetzliche Grenze zur Kultivierung menschlicher Embryonen für Forschungszwecke gilt⁵ (Powell, 2021, u. Ref. darin). Ab diesem Zeitpunkt bildet der Embryo eine Körperachse sowie unterschiedliche Gewebeschichten, aus denen sich die Organe entwickeln.

*Immer längere
Kultivierung von
Embryonen in vitro*

Zum anderen wurde gezeigt, dass sog. synthetische Embryonen bzw. Embryomodelle, die natürlichen Embryonen extrem ähnlich sind, unabhängig von Keimzellen oder befruchteten Eizellen erzeugt werden können. Synthetische Mausembryonen wurden ausgehend von embryonalen Stammzellen, teilweise in Kombination mit anderen Stammzellen (u. a. für die spätere Plazenta), hergestellt und entwickelten sich bis zu Stadien der Organbildung, einschließlich des zentralen Nervensystems (Amadei et al., 2022; Tarazi et al., 2022). Beim Menschen konnten auf diese Weise bisher dem Blastozysten-Stadium (dem Stadium, in dem sich der Embryo in die Gebärmutter einnistet) entsprechende sog. Blastoide (z. B. Kagawa et al., 2022)⁶ sowie Embryomodelle generiert werden, die in vielen Aspekten Embryostadien nach der Gebärmuttereinnistung von bis zu 14 Tage nach der Befruchtung entsprechen (Mallapaty, 2024 u. Ref. darin). Synthetische Affenblastoide wurden in Muttertiere transferiert, stellten die Entwicklung aber nach 20 Tagen ein (Li et al., 2023). In vitro kultivierte Stadien, die denen nach der Einnistung in die Gebärmutter entsprechen, könnten es beispielsweise erlauben, die Ursachen für Schwangerschaftsverluste und angeborene Fehlbildungen zu untersuchen, die häufig in dieser Entwicklungsphase auftreten. Darüber hinaus könnten über synthetische Embryonen die Wirkung von Medikamenten getestet sowie Gewebe oder Organe für Transplantationen erhalten werden. Da synthetische Embryonen ohne Verwendung befruchteter Eizellen erzeugt werden, könnten die Ansätze eine ethisch weniger problematische Alternative zur Forschung mit *natürlichen Embryonen* darstellen. Je weiter sich entsprechende Embryonen entwickeln werden (bis hin zur Entwicklung des Nervensystems), desto stärker

*Embryonen ohne
Befruchtung –
synthetische
Embryomodelle*

⁴ [youtube.com/watch?v=mKh6wYDsTBg](https://www.youtube.com/watch?v=mKh6wYDsTBg). Die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung kann aufgrund der kleinen Dimensionen der Embryonalstadien (einige Millimeter) rein über Diffusionsprozesse erfolgen.

⁵ Die Internationale Gesellschaft für Stammzellenforschung (ISSCR) hat im Mai 2021 die sog. 14-Tage-Regel gelockert. Vorhaben, um Embryonen über 14 Tage hinaus zu kultivieren, sollen von Fall zu Fall geprüft werden.

⁶ Die Erzeugung der Blastoide durch Kagawa et al. (2022) erfolgte am Institut für Molekulare Biotechnologie in Wien und wurde von der Kommission für Wissenschaftsethik der ÖAW genehmigt.

dürften sich jedoch auch für diese ethische, und damit verbundene rechtliche und regulatorische, Fragen stellen (z. B. Mallapaty, 2024).

Obwohl somit zunehmend längere Abschnitte des vorgeburtlichen Entwicklungsspektrums außerhalb des Körpers stattfinden können, gilt eine komplette Ektogenese (für die kleine und sich sehr schnell entwickelnde Entwicklungsstadien mit künstlichen Plazentasystemen verbunden werden müssten) unter Expert:innen auf absehbare Zeit als unrealistisch (Bie et al., 2022, u. Ref. darin). Mit der kompletten Ektogenese verbunden ist die Vision von der Fortpflanzung ohne Schwangerschaft. Entsprechend dürften breitere soziale Implikationen, die in Zusammenhang damit diskutiert werden, wie insbesondere in Bezug auf reproduktive und darauf aufbauende soziale Ungleichheiten von Frauen sowie den Zugang zu solchen Technologien (z. B. Bie et al., 2022), auf längere Zeit kaum relevant werden.

*Vollständige
Ektogenese – derzeit
nur eine Vision*

RELEVANZ DES THEMAS FÜR DAS PARLAMENT UND FÜR ÖSTERREICH

Weder eine vollständige Ektogenese, die für lange Zeit eine Vision bleiben dürfte, noch mögliche künstliche Gebärmutterssysteme zur Versorgung von extrem Frühgeborenen, die nur unter strengen, existierenden Regelungen und in besonderen Ausnahmefällen test- bzw. anwendbar wären, dürften auf absehbare Zeit zu wirklich neuen ethischen oder rechtlichen Herausforderungen führen. Dagegen ergeben sich solche Herausforderungen aus den rasanten Entwicklungen und Fortschritten im Bereich der Generierung und der In-vitro-Kultivierung von synthetischen Embryonen (z. B. Rivron et al., 2023). Bereits heute absehbar sind insbesondere mögliche Implikationen für den Gültigkeitsbereich des österreichischen Fortpflanzungsmedizingesetzes, das synthetische Embryonen anscheinend nicht erfasst bzw. deren Rechtsstatus unklar lässt (z. B. Körtner, 2022). Darüber hinaus stellt sich als wichtige gesellschaftliche Herausforderung die Frage, welchen ethischen Status mögliche synthetische Embryomodelle (mit potenziell weitreichenderen Entwicklungspotenzialen als bisher oder auch solche, die nur bestimmte Organe entwickeln könnten) haben sollten – und wie ihre Verwendung für Forschungszwecke und Anwendungen, wie die Generierung von Organen oder ggf. in der Reproduktionsmedizin, reguliert werden könnten bzw. sollten. Die Schaffung entsprechender ethisch-rechtlicher Sicherheit sowie von öffentlichem Vertrauen wäre nicht zuletzt auch relevant mit Blick auf das vorhandene Potenzial Österreichs – mit Spitzenforschung in diesem Bereich sowie dem Engagement führender pharmazeutischer Unternehmen im Land – Erkenntnisse aus solcher Forschung in biomedizinische Anwendungen mit gesellschaftlichem Nutzen umsetzen zu können.

*Herausforderungen
und Chancen durch
synthetische
Embryomodelle*

VORSCHLAG FÜR DAS WEITERE VORGEHEN

Die Klärung aktueller und möglicher zukünftiger rechtlicher Implikationen dürfte insbesondere den Austausch zwischen Rechtsexpert:innen und dem Parlament erfordern, um einen gesetzgeberischen Handlungsbedarf zu eruieren. Darüber hinaus könnte zur ethischen Einordnung möglicher synthetischer Embryomodelle und Fragen zu Bedingungen ihrer zukünftigen Nutzung für die Forschung und potenzielle Anwendungen ein gesellschaftlicher Dialogprozess unter Beteiligung der Öffentlichkeit initiiert werden. Dieser sollte zum einen gegenseitige Lernprozesse – insbesondere in Bezug auf unterschiedliche Werte, Perspektiven oder Interessen – ermöglichen, indem möglichst viele relevante Akteure aus Bereichen wie Wissenschaft, Medizin und Ethik, Behörden und Politik sowie zivilgesellschaftliche Organisationen und die allgemeine Öffentlichkeit involviert werden. Zum anderen könnten Ergebnisse regelmäßig an das Parlament zurückgespielt werden. Ein solcher Prozess sollte idealerweise über vereinzelte Veranstaltungen, z. B. im Rahmen verschiedener Forschungsprojekte, hinausgehen können und national (ggf. unter der Schirmherrschaft des Parlaments) initiiert und organisiert werden.

*Klärung rechtlicher
Fragen und nationaler
Dialogprozess*

ZITIERTE LITERATUR

- Amadei, G., et al. (2022). Embryo model completes gastrulation to neurulation and organogenesis. *Nature*, 610(7930), 143–153.
doi.org/10.1038/s41586-022-05246-3.
- AWMF (2020). *Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit*. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/019. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. register.awmf.org/assets/guidelines/024-019_S2k_Fruehgeburt_Grenze_Lebensfaehigkeit_2021-01.pdf.
- Bie, F. R. de, et al. (2021). Artificial placenta and womb technology: Past, current, and future challenges towards clinical translation. *Prenatal Diagnosis*, 41(1), 145–158. doi.org/10.1002/pd.5821.
- Bie, F. R. de, et al. (2022). Ethics Considerations Regarding Artificial Womb Technology for the Fetotate. *The American Journal of Bioethics: AJOB*, 1–12. doi.org/10.1080/15265161.2022.2048738.
- Hunter P. (2024). Exogestation for treating premature births and congenital diseases: Artificial womb technology edges towards first trials in humans. *EMBO Rep.*, 25(1), 17–20. doi.org/10.1038/s44319-023-00022-4.
- Kagawa, H., et al. (2022). Human blastoids model blastocyst development and implantation. *Nature*, 601(7894), 600–605.
doi.org/10.1038/s41586-021-04267-8.
- Körtner, U. H. (2022). Synthetische Embryonen. Ungeklärter Rechtsstatus. Österreichische Rundfunk (ORF), 26. August 2022.
science.orf.at/stories/3214803/.
- Li, J., et al. (2023). Cynomolgus monkey embryo model captures gastrulation and early pregnancy. *Cell Stem Cell*, 30(4), 362–377.e7.
doi.org/10.1016/j.stem.2023.03.009.
- Mallapaty S. (2024). Human embryo models are getting more realistic – raising ethical questions. *Nature*, 633 (8029), 268–271.
doi.org/10.1038/d41586-024-02915-3.

- Partridge, E. A., et al. (2017). An extra-uterine system to physiologically support the extreme premature lamb. *Nature Communications*, 8(1), 15112.
doi.org/10.1038/ncomms15112.
- Powell, K. (2021). What's next for lab-grown human embryos? *Nature*, 597(7874), 22–24. doi.org/10.1038/d41586-021-02343-7.
- Rivron, N.C. et al. (2023) An Ethical Framework for Human Embryology with Embryo Models, *Cell* 186(17), 3548-[cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(23\)00807-3?dgcid=raven_jbs_etoc_email](https://cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(23)00807-3?dgcid=raven_jbs_etoc_email).
- Romanis, E. C. (2020). Artificial womb technology and clinical translation: Innovative treatment or medical research? *Bioethics*, 34(4), 392–402.
doi.org/10.1111/bioe.12701.
- Tarazi, S., et al. (2022). Post-gastrulation synthetic embryos generated ex utero from mouse naive ESCs. *Cell*, 185(18), 3290-3306.e25.
doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.028.
- Westin, B., Nyberg, R., & Enhörning, G. (1958). A technique for perfusion of the preivable human fetus. *Acta Paediatrica*, 47(4), 339–349.
doi.org/10.1111/j.1651-2227.1958.tb07643.x.