

Rätsel Mikrochimärismus – wenn wir über unsere Grenzen hinauswachsen

Wir sind Mischwesen. Wir alle haben Zellen in unserem Körper, die nicht unsere eigenen sind. Es stellt sich die Frage, welches Ziel die Evolution dabei verfolgt?

Von Dr. Thomas Kroneis

Es wäre fast witzig, wenn es nicht so tragisch wäre: Lydia Fairchild, eine zweifache Mutter aus Amerika, trennt sich 2002 von ihrem Mann noch während sie mit ihrem gemeinsamen dritten Kind schwanger ist. Um Sozialhilfe beziehen zu können, lässt die 26-jährige die Vaterschaft per DNA-Test belegen... und sieht sich mit einem Betrugsvorwurf konfrontiert! Die DNA-Profile weisen zwar ihren Partner als Vater der Kinder aus, nicht aber sie selbst als deren Mutter. Ihr wird unterstellt, Sozialleistungen für fremde Kinder erschwindeln zu wollen. Die Mühlen der Justiz beginnen zu mahlen, Aussagen ihres Gynäkologen werden nicht gehört – der DNA-Test gilt als Gold-Standard. Mehr noch: sie solle ihre Kinder an Pflegeeltern übergeben, fordert die Anklage. Als die Geburt des dritten Kindes bevorsteht, wird Fairchild vom Richter gezwungen, dieses in Anwesenheit eines Zeugen zu gebären, der außerdem die Abnahme von Blutproben bestätigen soll. Die Anwesenheit des Zeugen stellt die Mutterschaft außer Frage, und doch zeigen die DNA-Profile erneut, dass sie nicht die Mutter ihres dritten Kindes sein kann. Spätestens hier herrscht völlige Verwirrung, und es drängt sich der Vergleich mit Schrödingers Katze auf: Zugleich Mutter und doch nicht. Lydia macht sich auf die Suche nach einem Verteidiger und findet Alan Tindell, der es wagt, den Gold-Standard in Frage zu stellen.



Vanishing Twin

Den beiden kommt letztendlich ein ähnlicher Fall zu Hilfe: DNA-Typisierungen, denen sich die Verwandten von Karen Keegan zwecks Nierentransplantation unterzogen haben, zeigten ebenfalls, dass Keegan nicht die genetische Mutter ihrer Kinder war. Auch sie wurde daraufhin mehrfach getestet, aber Proben ihrer Mundschleimhaut, Haarwurzeln und ihres Blutes ergaben immer dasselbe Bild: nicht die Mutter. Erst die archivierte Probe eines Schilddrüsenknotens löste das Rät-

sel. Blut, Haare und Schleimhaut stammten von Karen, das Schilddrüsengewebe aber war eine Mischung aus Geweben, das zwei Individuen entstammte. Karen hatte sich während der Schwangerschaft mit ihrem Zwilling fusioniert, und just jene Gewebe, aus welchen sich Karens Keimzellen entwickelten, waren ursprünglich Teil ihres Zwillings. Diese Geschichte wurde als Fallbericht publiziert, worüber nun der Anwalt von Fairchild stolperte (1). Fairchild's Verfahren wurde bis zur neuerlichen Analyse ihrer DNA aus unter-

schiedlichen Geweben ausgesetzt und – siehe da – auch sie hatte einen „vanishing twin“ in ihr Gewebe aufgenommen und ist somit eine Person, deren Zellpopulationen sich aus zumindest zwei genetisch unterschiedlichen Zygoten ableiten. Sie ist ein „Mischwesen“, im Fachjargon Chimäre genannt.

Trägt jeder von uns fremde Zellen in sich?

Die Assimilation eines vanishing twin, wie es die oben genannten Beispiele beschreiben, ist eine extrem seltene Laune der Natur. Nicht mehr als 100 Fälle sind bis dato beschrieben (2). Die Dunkelziffer wird wohl höher liegen, da gleichgeschlechtliche Chimären keine phänotypischen Auffälligkeiten zeigen. Häufiger sind iatrogene (durch medizinische Eingriffe entstandene) Chimären. Darunter fallen alle Menschen, die sich Organtransplantationen unterziehen mussten. Auch für sie gilt, dass sie Tochterzellen zweier unterschiedlicher Zygoten beherbergen. Weil aber nicht biologischen Ursprungs, wollen wir dies nur am Rande erwähnen.

Wesentlich wichtiger ist die Tatsache, dass ein auf reproduktionsbiologischen Prozessen beruhendes Phänomen vermutlich die gesamte Menschheit (ja, auch Sie!) zu Chimären macht. Im peripheren Blut jeder Schwangeren lassen sich Zellen ihres Kindes finden – oft schon ab der 6. Schwangerschaftswoche (3). Diese Zellen sind sehr selten. Etwa 1-3 fetale Zellen pro Milliliter kann man im 2. Trimenon im Blut von Schwangeren detektieren. Das Verhältnis zu mütterlichen Blutzellen (ohne Erythrozyten) beträgt somit etwa 1:10 Millionen (4). Man vermutet, dass Mikroverletzungen den Übertritt von fetalen Zellen ins maternale Blut ermöglichen. Fetomaternale Blutungen nach Schwangerschaftsabbrüchen im 2. Trimester zei-



gen sogar eine bis zu 80-fache Zunahme der fetalen Zellen (5). Pathologien, die einen Einfluss auf Morphologie und Funktion der Plazenta haben, erhöhen ebenso die Anzahl der fetalen Zellen im Blut ihrer Mütter. Fetale Trisomien steigern die Menge etwa um das Dreifache (6). Ähnliches wird auch bei weiteren Schwangerschaftskomplikationen beobachtet, unter anderem bei Hyperemesis gravidarum, Präeklampsie und Fehlgeburt (7–13). Diese Zellen sind oft nur kurzzeitige Begleiter schwangerer Frauen und verschwinden meist bereits zwei Tage nach der Geburt aus dem Blut der Mutter (14). Obwohl natürlich auch sie zu den mikrochimären Zellen zählen, interessieren uns aber vor allem jene, die sich dauerhaft im Wirtsgewebe aufhalten und einen lebenslangen Mikrochimärismus zu begründen vermögen.

Lebenslange Mischwesen

Schon vor über 25 Jahren wurde fetaler Mikrochimärismus in Form von männlichen Zellen im peripheren Blut einer Frau detektiert, bei der die Geburt bereits 27 Jahre zurücklag (15). Seit damals wurde fetaler Mikrochimärismus in vielen Geweben sowohl bei Neugeborenen als auch älteren Menschen nachgewiesen, etwa in Lymphknoten, Herz, Lunge, Gehirn, Niere etc. (16). Dass alle Menschen Mikrochimären sind, lässt sich derzeit aber (noch)

nicht belegen. In einer Studie wird berichtet, dass alle Patient*innen mit Autoimmunerkrankungen Mikrochimärismus im Schilddrüsengewebe zeigten. In einer anderen Studie über Systemische Sklerose wurden in 64% der Proben mikrochimäre Zellen im Blut bzw. in Hautläsionen gefunden [zusammengefasst in (16)]. Die Tatsache, dass mikrochimäre Zellen zur Gewebereparatur an den Einsatzort gerufen werden, kennen wir aus Tierexperimenten (17), weshalb es nicht verwundert, dass auch bei gesunden Proband*innen mikrochimäre Zellen in Geweben gefunden werden können, die einer Heilung bedürfen. Man kann argumentieren, dass sich mikrochimäre Zellen in Nischen aufhalten, die sich der Untersuchung entziehen und wir alle tatsächlich fremde Zellen in uns tragen könnten. In Mäusen kennt man sie – es sind die Stammzellnischen im Knochenmark (17).

Und die Männer?

Sie können nur von ihren Müttern mikrochimäre Zellen übertragen bekommen haben (maternaler Mikrochimärismus). Anne Stevens fasst die rezente Literatur zum Thema maternaler Mikrochimärismus zusammen und stellt fest, dass die fetomaternale Toleranz, die während der Schwangerschaft entsteht, auch postpartum aufrechterhalten wird. Geht sie nach oder gar während der Schwanger-



schaft verloren, kann das zu chronisch entzündlichen Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen führen (18). Da wir also damit rechnen sollten, mikrochimär zu sein, stellt sich als nächstes die Frage nach Ursprung, Sinn und Auswirkungen. Mikrochimärismus wurde bis jetzt ausschließlich in Plazentatieren (Eutheria) entdeckt, woraus sich schließen lässt, dass dieses Phänomen auf einen gemeinsamen Vorfahren der höheren Säugetiere zurückgeht, also schon seit rund 93 Millionen Jahre existiert (19). Obwohl Plazenten ein hohes Maß an physiologischer und morphologischer Diversität zeigen (20), ist Mikrochimärismus unter Plazentatieren ausgesprochen weit verbreitet. Es wurde querbeet über alle Plazentatypen gefunden und in den unterschiedlichsten Säugetieren nachgewiesen, etwa in Primaten, Hunden, Kühen und Mäusen (21–23).

Eine Besonderheit von Plazenta-Tieren

Der deutsche Pathologe Georg Schmorl gilt als Entdecker des Mikrochimärismus. Ihm sind 1893 bei der Autopsie von Schwangeren große Zellen im Kapillarbett der Lunge aufgefallen. Nach mikroskopischer Begutachtung hat er Übereinstimmungen mit Trophoblasten festgestellt und somit ihren fetalen Ursprung erkannt (24,25). Weil die Schwangeren an

Eklampsie verstorben waren, ist er zugleich auch der erste, der mikrochimäre Zellen im Zusammenhang mit einer Schwangerschaftspathologie beschrieben hat. Die Plazentaschranke galt damals noch als unumstößliche Barriere, wie im Lehrbuch von Williams nachzulesen ist: "The foetal blood in the vessels of the chorionic villi at no time gains access to the maternal blood in the intervillous spaces..." (26). Mit der Weiterentwicklung der Technik wurden nach und nach mehr mikrochimäre Zellen entdeckt. So auch fetale Leukozyten im Blut von Schwangeren (27–29), die schon Ende der 70er Jahre ab der 15. Schwangerschaftswoche nachgewiesen werden konnten (30). Die Bestimmung fetaler Zellen aus dem Blut von Schwangeren erlebte in den 2000er Jahren einen Höhepunkt im Wettlauf um den geeigneten Analyten für die nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD). Letztlich setzte sich aber die Analyse zirkulierender zellfreier fetaler DNA durch, da ihre Isolation weniger prä-analytische Schwierigkeiten darstellte als die der fetalen Zellen. Schon 2010 hat es die Gruppe um Dennis Lo geschafft, das fetale Genom aus dem Plasma von Schwangeren zu sequenzieren (31). Damit war zwar das Rennen um die Vorherrschaft in der NIPD gelaufen, nicht aber die Frage nach dem „Warum“ beantwortet. Mikrochimäre Zellen wurden in den unter-

schiedlichsten Zusammenhängen entdeckt und zeigten, dass sie jahrelang im (halb)fremden Körper überleben können.

Die paradoxe Rolle der fremden Zellen

Wie schon erwähnt, decken die Assoziationen zum Mikrochimärismus eine Reihe positiver und negativer Effekte ab. So spielen mikrochimäre Zellen eine Rolle bei Entzündungsprozessen während der Wundheilung (32) – nicht verwunderlich daher, dass Mikrochimärismus in verheiltem Gewebe nach Kaiserschnitt gefunden wurde (33). Neben dieser eher strukturellen Reparatur von Geweben, wie sie bei der Narbenbildung vonstatten geht, findet man aber auch funktionelle Reparaturen. Zum Beispiel übernehmen maternale Zellen die Insulinproduktion in Bauchspeicheldrüsen von Typ 1-Diabetes (T1D) Patient*innen (34). Das bedeutet, dass mütterliche Zellen in das Kind transmigrieren und dort Zellen ersetzen, die aufgrund einer Autoimmunreaktion des Kindes zerstört wurden. Zwar reicht deren Anzahl offensichtlich nicht aus, um den T1D-Phänotyp zu verhindern, aber eine Hilfestellung durch fremde Zellen belegt dies allemal. Im Mausmodell wurde sogar gezeigt, dass fetale Zellen sich an der Heilung von Herzinfarkten während der Schwangerschaft beteiligen. Nicht nur, dass sie zum verletzten Herz wandern – sie differenzieren sich auch in funktionelle, schlagende Herzzellen (35). Daten aus der Humanmedizin liegen derzeit nicht vor, aber dem Tiermodell folgend, müssten Schwangere die besten regenerativen Chancen nach Herzinfarkt besitzen. Es wäre interessant, was die Zunft der Hebammen hier zu berichten weiß – sie sind ja im Idealfall über die Schwangerschaft hinaus mit ihren Frauen in Kontakt. Aus den negativen Assoziationen, die vor allem schwangerschafts-assoziierte Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Krebs betreffen, lässt sich an letzterer die komplexe Situation des Mikrochimärismus am besten zeigen.